

DOI 10.31718/2077-1096.20.1.23

УДК 616.155.392:615.277

Маслова Г.С., Скрипник І.М., Гопко О.Ф.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ У ДИНАМІЦІ ХІМІОТЕРАПІЇ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Зміни активності процесів вільно-радикального окислення і антиоксидантних систем приймають участь у патогенезі канцерогенезу і може впливати на резистентність пухлини до хіміотерапії. Мета – дослідити характер змін прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на гострі лейкемії на фоні проведення індукції ремісії. Матеріали і методи. Обстежено 42 хворих із вперше встановленим діагнозом гострої лейкемії, із них 22 пацієнти із гострою мієлоїдною лейкемією і 20 – із гострою лімфобластною лейкемією. Віковий діапазон пацієнтів склав 18-58 років, співвідношення за статтю – жінок 19 (45,2%) / чоловіків 23 (54,8%). Хворі були розподілені на дві групи: I (n=22) – хворі на гостру мієлобластну лейкемію, яким проводили хіміотерапію за схемами «7+3» та «5+2» для варіантів  $M_{0-2}$  та «7+3+етопозид» або «5+2+етопозид» для варіантів  $M_{4-5}$ ; II (n=20) – хворі на гостру лімфобластну лейкемію, що отримували хіміотерапію за протоколом D. Hoelzer. Визначали показники гемограми перед початком хіміотерапії, на 28-й день: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити. Визначали концентрацію реактантів тіобарбітурової кислоти і активність каталази у сироватці крові. Обстеження хворих на гостру мієлобластну лейкемію проводили перед початком хіміотерапії, на 4-й і 28-й дні хіміотерапії, хворих на гостру лімфобластну лейкемію – перед хіміотерапією на 23-й і 28-й дні. Групу практично здорових склали 20 осіб, із них 9 (45%) жінок, 11 (55%) чоловіків, віком 22-26 років. Результати дослідження. Розгорнута клінічна картина гострої лейкемії супроводжувалась типовими змінами гемограми у хворих обох груп порівняння, а саме розвитком лейкоцитозу, анемії, тромбоцитопенії. Одночасно у пацієнтів із гострою мієлобластною і гострою лімфобластною лейкемією відмічалось зростання концентрації реактантів тіобарбітурової кислоти у 1,8 рази і 1,89 рази відповідно ( $p<0,05$ ), що супроводжувалось підвищенням активності каталази сироватки крові у 1,96 і 1,8 рази відповідно ( $p<0,05$ ) порівняно із нормою. Проведення хіміотерапії згідно режиму «7+3» хворим на гостру мієлобластну лейкемію супроводжувалось збільшенням вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти у 1,9 рази на 4-й день лікування із зниженням показника на 28-й день. У хворих на гостру лімфобластну лейкемію на фоні протоколу D. Hoelzer відмічалось зростання концентрації реактантів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові у 1,33 рази на 23-й день лікування ( $p<0,05$ ) із підтримкою рівня показника до 28-го дня. Активність каталази у хворих груп порівняння не змінювалась. Висновок. Дебют гострої лейкемії супроводжується активацією процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту. Хіміотерапія сприяє зсуву прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік вільнорадикального окислення.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, реактант тіобарбітурової кислоти, каталаза, хіміотерапія.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр та номер держреєстрації теми 0115U001087.

Реактивні форми кисню (РФК) відіграють значну роль у функціонуванні системи гемопоезу. Гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) володіють подвійними властивостями, а саме здатністю до самовідновлення і мультилінійного диференціювання з утворенням широкого спектру клітин крові, кожна з яких виконує в організмі власну функцію. Згідно з сучасними уявленнями, ГСК здатна підтримувати сталий склад за рахунок симетричного ділення з утворенням двох ГСК без ознак диференціювання або двох комітованих гемопоетичних клітин та асиметричного ділення з утворенням однієї ГСК та однієї комітованої гемопоетичної клітини [5, 9, 22, 26]. На фізіологічні процеси функціонування ГСК впливають внутрішньоклітинні та зовнішньоклітинні фактори мікрооточення, які підтримують гіпоксичний стан енергетичного метаболізму за рахунок анаеробного гліколізу [6, 14]. У експериментальних дослідженнях доведено, що парціальний тиск кисню значно знижений у кістковому мозку із мінімальним рівнем у глибоких перисинусоїдальних просторах [12, 24]. Наслідком низького

енергетичного оксидативного метаболізму є низький рівень продукції ендогенних РФК, що забезпечує підтримку нормального відновного потенціалу та геномну стабільність ГСК. Більш диференційовані гемопоетичні клітини та попередники різноманітних гемопоетичних ліній диференціації мають вищий рівень генерації РФК, що відображає їх активний оксидативний енергетичний метаболізм [26]. Високий рівень продукції РФК потенціює проліферацію, диференціацію та визрівання ГСК [2, 3, 26].

Нещодавно отримані дані, які підтверджують наявність високого рівня РФК у ракових клітинах [2, 3, 19, 21]. Так, гіперпродукція агресивних вільних радикалів відіграє вагомий роль у патогенезі різних пухлин мієлоїдного ряду, а саме при мієлодиспластичному синдромі, хронічній мієломоноцитарній лейкемії, хронічній мієлоїдній лейкемії та у інших мієлопроліферативних пухлинах [18, 25]. У багатьох дослідженнях отримані прямі докази підвищеної продукції РФК на фоні гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). Дослідження великої когорти пацієнтів із ГМЛ встановили

підвищений рівень оксидативного метаболізму у бластних клітинах CD34<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> за рахунок гіперпродукції супероксиду [26]. Підвищена продукція супероксиду у бластних клітинах здійснюється не мітохондріями, а сімейством NADPH-оксидаз за рахунок перенесення електронів від NADPH до молекулярного кисню [15, 27]. Бластні клітини ГМЛ CD34<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> мають значно більшу мітохондріальну масу і більше споживання кисню порівняно із нормальними ГСК CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup>. Проте саме бластні клітини ГМЛ володіють низькою резервною здатністю дихальних ланцюгів і, відповідно, є більш чутливими до оксидативного стресу [25].

Одним із механізмів протипухлинної дії доксорубіцину – препарату, що широко застосовується для лікування хворих на гострі лейкемії (ГЛ), є підвищена продукція супероксиду [1, 20]. З цієї точки зору особливої уваги заслуговує стан антиоксидантних систем (АОС) за умов канцерогенезу і на фоні хіміотерапії (ХТ) [3, 8, 23]. Забезпечення окисно-відновного гомеостазу контролюється ферментами АОС, а саме супероксиддисмутазою та пероксидазою глутатіону, експресія яких знаходиться під чітким контролем сигнального шляху Keap1-Nrf2 [11, 16, 17]. Продукція каталази регулюється іншими молекулярними механізмами, незалежними від Keap1-Nrf2 [10, 11]. Результати окремих експериментальних і клінічних досліджень щодо експресії каталази на фоні онкологічних захворювань суперечливі. Так, Sander et al. [21], Hwang et al. [11], Rainis et al. [19] показали підсилення експресії каталази у пухлинах, тоді як Chung-man et al. [7], Cullen et al. [8], Kwei et al. [13] довели зниження продукції каталази на фоні канцерогенезу як один із факторів підвищеної чутливості ракових клітин до оксидативного стресу. Так, за даними досліджень *in vivo* Glorieux et al. [10], рівень каталази у культурі нормальних лейкоцитів сягав 44,55±1,8 Уо/мг протеїну, а у злаякісно трансформованих лейкоцитах – 16,36±3,6 Уо/мг протеїну (p<0,01). Експресія каталази у ракових клітинах може модифікуватись, що забезпечує стійкість пухлини до хронічного впливу перекису водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) або цитостатичних препаратів, зокрема доксорубіцину [10, 13]. Таким чином, з нашої точки зору, особливого прогностичного значення потребує визначення характеру змін активності РФК і АОС на фоні дебюту ГЛ і у динаміці індукції ремісії.

#### **Мета**

Дослідити характер змін прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на ГЛ на фоні проведення індукції ремісії.

#### **Матеріали і методи**

Обстежено 42 хворих із вперше встановленим діагнозом ГЛ, які проходили лікування на базі гематологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовсько-

го Полтавської обласної ради», із них 22 пацієнти із ГМЛ і 20 – із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ). Віковий діапазон пацієнтів склав 18-58 років, співвідношення за статтю – жінок 19 (45,2%) / чоловіків 23 (54,8%). У дослідження включали хворих на ГЛ, які на 28-й день ХТ досягли клініко-гематологічної ремісії. У дослідження включали пацієнтів із загальним станом за ECOG I-II, за індексом Карновського – 60-80%. Хворі були розподілені на дві групи:

I (n=22) – хворі на ГМЛ, яким проводили ХТ за схемами «7+3» та «5+2» для варіантів M<sub>0-2</sub> та «7+3+етопозид» або «5+2+етопозид» для варіантів M<sub>4-5</sub>;

II (n=20) – хворі на ГЛЛ, що отримували ХТ – першу фазу індукції ремісії згідно з протоколом D. Hoelzer.

Визначення загального аналізу крові проводили перед початком ХТ та на 28-й день лікування. Оцінювали показники загального аналізу крові: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити. Досліджували прооксидантно-антиоксидантний статус хворих залежно від варіанту ГЛ, призначеної схеми ХТ і, відповідно, введення передбаченої протоколом на перший курс індукції ремісії кумулятивної дози доксорубіцину. Обстеження хворих на ГМЛ проводили перед початком ХТ, на 4-й і 28-й дні ХТ, хворих на ГЛЛ – перед ХТ та на 23-й і 28-й дні. Визначали активність процесів вільно-радикального окислення (ВРО) за концентрацією ТБК-реактивних продуктів (ТБК-реактивних), які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметиновий комплекс, стан АОС – за вмістом каталази у сироватці крові.

Групу практично здорових склали 20 осіб, із них 9 (45%) жінок, 11 (55%) чоловіків, віком 22-26 років.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), що дозволяє проводити параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично достовірними вважали відмінності при p<0,05.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Під час первинного обстеження пацієнтів у дебюті ГЛ виявлені типові порушення показників гематологічної панелі, які характеризувались формуванням лейкоцитозу, розвитком анемії,

тромбоцитопенії. У хворих I групи спостерігалось підвищення рівня лейкоцитів у 8,3 разу порівняно із практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). У II групі рівень лейкоцитів зростав у 5,6 рази порівняно із нормою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Достовірної відмінності між показником лейкоцитів до ХТ у групах порівняння не виявлено. Кіль-

кість еритроцитів і гемоглобіну знижувалась як у хворих на ГМЛ, так і у хворих на ГЛЛ у 1,7 і 1,64 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Показник тромбоцитів до ХТ зменшувався у пацієнтів I групи у 1,7 разу, у II групі – у 1,8 разу порівняно із нормою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1  
Показники гемограми у хворих на ГЛ у динаміці ХТ (M±m)

Групи хворих		Еритроцити $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін г/л	Лейкоцити $\times 10^9/л$	Тромбоцити $\times 10^9/л$
ПЗ (n=20)	Е	4,5±0,06	134,7±2,02	6,1±0,3	208,1±5,3
I (n=22)	E1	2,56±0,2	82,1±5,8	50,9±14,9	133,4±26,7
	p <sub>1</sub>	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05
	E2	3,28±0,1	114,3±9,5	4,5±1,2	238,8±32,7
	p <sub>2</sub>	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05
II (n=20)	E1	2,64±0,2	82,5±5,4	34,5±18,3	122,6±30,1
	p <sub>1</sub>	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05
	E2	3,18±0,2	109,8±3,2	3,8±1,1	196,4±28,5
	p <sub>2</sub>	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>2</sub> <0,05

Примітка: E1 – обстеження до ХТ; E2 – друге обстеження (28-й день);  
p<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) – достовірна різниця між показниками практично здорових осіб (ПЗ) і хворими I і II групи до ХТ;  
p<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) – достовірна різниця між показниками E1 і E2 у I і II групах хворих.

Таблиця 2  
Показники прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на ГЛ у динаміці ХТ (M±m)

Групи хворих		ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,08±0,12	13,13±5,60
I (n=22)	E1 (до ХТ)	1,96±0,12	25,82±0,93
	p <sub>1</sub>	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05
	E2 (на 4-й день ХТ)	3,81±0,08	26,86±1,60
	p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	E3 (на 28-й день ХТ)	1,49±0,11	25,77±0,94
	p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
II (n=20)	E1 (до ХТ)	1,89±0,06	23,79±0,56
	p <sub>1</sub>	p <sub>1</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05
	E2 (на 23-й день ХТ)	2,51±0,05	23,68±1,01
	p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	E3 (на 28-й день ХТ)	2,44±0,04	23,40±0,86
	p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05

Примітка: E1 – обстеження до ХТ; E2 – друге обстеження, E3 – третє обстеження;  
p<sub>1</sub> – достовірна різниця між показниками ПЗ і хворих I і II групи;  
p<sub>2</sub> – достовірна різниця між показниками E1 і E2 у I і II групах хворих;  
p<sub>3</sub> – достовірна різниця між показниками E2 і E3 у I і II групах хворих.

Під час проведення первинного обстеження пацієнтів у дебюті ГЛ виявлено активацію процесів ВРО, що характеризувалась зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у пацієнтів як I групи, так і II групи у 1,8 разу порівняно із практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Одночасно спостерігалось зростання активності каталази у сироватці крові хворих I і II груп у 1,9 і у 1,8 разу відповідно порівняно із практично здоровими ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ТБК-реактантів і активністю каталази у сироватці крові хворих на ГМЛ I групи ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, дебют онкогематологічного захворювання незалежно від варіанту ГЛ супроводжується значною активацією як прооксидантних, так і антиоксидантних властивостей сироватки крові. Отримані нами результати співпадають із

більшістю експериментальних і клінічних досліджень, що доводять роль РФК у формуванні і прогресуванні пухлин різної гістологічної структури [7, 8, 17-22, 25]. Підвищення активності АОС відбувається у відповідь на умови тривалого оксидативного стресу [7, 8].

На 28-й день лікування на фоні проведення специфічної ХТ і супровідної терапії спостерігалось значне покращення показників гематологічної панелі, а саме зменшення кількості лейкоцитів у хворих I групи у 11,3 разу, а у хворих II групи – у 9,1 разу порівняно із первинним обстеженням ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Одночасно кількість еритроцитів у хворих на ГМЛ зросла у 1,28 разу, у пацієнтів із ГЛЛ – у 1,17 разу порівняно із первинним обстеженням ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Рівень гемоглобіну достовірно збільшився як у хворих I групи у 1,39 разу, так і у пацієнтів II групи – у 1,33 разу ( $p < 0,05$ ) відносно первинного обсте-

ження (табл. 1). Кількість тромбоцитів збільшилась у пацієнтів із ГМЛ I групи у 1,79 разу, а у хворих на ГЛЛ II групи – у 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

На фоні проведення першого курсу індукції ремісії у хворих на ГЛ спостерігалось зростання активності процесів ВРО у відповідь на ХТ, яке принципово відрізнялось у групах порівняння, що демонструє відповідь організму на різні схеми введення цитостатичних препаратів [1, 4, 10, 20, 23]. Так, у пацієнтів I групи, що отримували схему ХТ «7+3» із введенням антрацикліну (доксорубіцину) у 1-3 дні, на 4-й день лікування концентрація ТБК-реактивних зросла у 1,9 рази порівняно із первинним обстеженням ( $p < 0,05$ ), що у 3,5 разу перевищує показник практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Одночасно активність каталази сироватки хворих I групи на 4-й день спостереження зросла лише у 1,04 рази ( $p > 0,05$ ) (табл. 2), що можна вважати одночасно і цільовим ефектом, що приймає участь у протипухлинній дії доксорубіцину, а також передумовою для розвитку ускладнень ХТ з боку різних органів і систем організму пацієнтів [1, 10, 20, 23]. На 28-й день спостереження одночасно із нормалізацією показників гемограми вміст ТБК-реактивних у сироватці крові хворих I групи зменшився у 2,2 разу порівняно із другим обстеженням, яке проводили на наступний день після введення сумарної дози доксорубіцину для схеми «7+3» ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Даний факт можна пояснити інактивацією РФК ферментами АОС протягом 21-денного інтервалу після останнього введення препарату цитостатичного ряду. Показник активності каталази сироватки крові мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) без достовірної динаміки показника (табл. 2).

У хворих на ГЛЛ на 23-й день ХТ вміст ТБК-реактивних у сироватці крові підвищився у 1,33 разу ( $p < 0,05$ ), що одночасно більше, ніж показник норми у 2,48 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Важливо, що концентрація ТБК-реактивних зберігалась високою на 28-й день спостереження і у 2,41 разу перевищувала показник практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). У хворих на ГЛЛ II групи протягом всього періоду спостереження відмічався стабільний рівень активності каталази сироватки крові. Таким чином, у хворих на ГЛЛ підвищення продукції РФК відмічалось на 23-й і 28-й день лікування без достовірної динаміки активності каталази сироватки крові, що створює передумови для цитотоксичної дії на пухлину і одночасно супроводжується високим ризиком формування вторинних ускладнень ХТ [10, 20, 23].

Отже, за результатами нашого дослідження, дебют ГЛ супроводжується вираженою активацією ВРО і АОС. Проте, на динаміку показників прооксидантно-антиоксидантного статусу впливає введення препаратів цитостатичного ряду, а саме доксорубіцину, що володіє доведеною здатністю до потенціювання генерації РФК. Максимальний рівень концентрації ТБК-реактивних

асоціювався із введенням доксорубіцину хворих на ГМЛ і ГЛЛ. У обох групах порівняння активність каталази сироватки крові не зростала у відповідь на активацію продукції РФК, що призводить до зсуву оксидативного гомеостазу у бік прооксидантної системи. Даний факт є обов'язковою умовою для досягнення ефекту цитотоксичного ефекту ХТ на клітини пухлини, оскільки саме висока активність ферментів АОС (супероксиддисмутази, каталази) розглядається як фактор ризику резистентності до цитостатичної терапії.

### **Висновки**

1. У хворих на ГМЛ спостерігається зростання концентрації ТБК-реактивних у 1,8 разу, що супроводжується підвищенням активності каталази сироватки крові у 1,96 разу порівняно із нормою ( $p < 0,05$ ).

2. На фоні ГЛЛ виявлено підвищення концентрації ТБК-реактивних у 1,87 разу, що супроводжується підвищенням активності каталази сироватки крові у 1,8 разу порівняно із практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

3. Проведення ХТ згідно режиму «7+3» у хворих на ГМЛ супроводжується зсувом прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у бік активації ВРО, що характеризується збільшенням вмісту ТБК-реактивних у 1,9 рази на 4-й день лікування ( $p < 0,05$ ) із зниженням показника на 28-й день спостереження без динаміки активності каталази сироватки крові.

4. На фоні протоколу D. Hoelzer у хворих на ГЛЛ відмічається зростання концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,33 разу на 23-й день лікування ( $p < 0,05$ ) із підтримкою рівня показника до 28-го дня спостереження, що не супроводжувалось змінами активності каталази порівняно із первинним обстеженням.

### **Перспективи**

Дослідження ролі оксидативного стресу у канцерогенезі має важливе значення для розуміння патогенезу розвитку злоякісних пухлин. Активація продукції агресивних форм кисню з одного боку є захисним механізмом, який направлений на знищення клітин пухлини, а з іншого боку саме вільні радикали можуть сприяти порушенню структури ДНК клітин, що призводить до злоякісної їх трансформації. Оксидативний стрес може бути додатковою характеристикою відповіді на хіміотерапію. Високий рівень активності антиоксидантних систем можна вважати одночасно і фактором ризику резистентності до хіміотерапії і механізмом захисту від ушкодження клітин організму. Перспективним є вивчення ролі оксидативного стресу у патогенезі і відповіді на специфічне лікування для кожного окремого виду пухлини, у тому числі і гострих лейкемій.

### **Література**

1. Lymanets TV, Maslova HS, Skrypnik IM. Rol dysbalansu systemy oksydu azotu v rozvytku antratsyklinovoi kardiotsychnosti u

- khvorykh na hostri leikemii iz suputnoiu ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [The nitric oxide system imbalance role in the development of anthracycline cardiotoxicity in acute leukemia patients with concomitant ischemic heart disease]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2016; 3(57):35-40. (Ukrainian).
2. Pavlov VN, Rakhmatullina IR, Farkhutdinov RR, Pushkarev KV, Danilko KV, Galimova E'F, i dr. Svobodnoradikal'noe okislenie i kancerogenez: diskussionny'e voprosy' [Free radical oxidation and carcinogenesis: debatable issues]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2017;7(2):54-61. doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61 (Russian).
  3. Pashov AI, Czkhaj VB, Grebennikova E'K, Sivova EN. Oksidantnyj stress i glutationovaya redoks-sistema v kancerogeneze [Oxidative stress and glutathione oxidation – reduction system in the carcinogenesis]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2012;3(50):3-8. (Russian).
  4. Alachkar H, Fulton N, Sanford B, Malnassy G, Mutonga M, Larson RA, et al. Expression and polymorphism (rs4880) of mitochondrial superoxide dismutase (SOD2) and asparaginase induced hepatotoxicity in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics Journal*. 2017;17(3):274-9. doi: 10.1038/tj.2016.7
  5. Bigarella CI, Liang R, Ghaffari S. Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development*. 2014;141(22):4206-18. doi: 10.1242/dev.107086.
  6. Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood*. 2015;125:2621-9. doi: 10.1182/blood-2014-09-570192.
  7. Chung-man HJ, Zheng S, Comhair SA, Farver C, Erzurum SC. Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer. *Cancer Res*. 2001;61(23):8578-85.
  8. Cullen JJ, Mitros FA, Oberley LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003;26(1):23-7.
  9. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions and the new reality. *Blood*. 2015;125(17):2605-13. doi: 10.1182/blood-2014-12-570200.
  10. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*. 2017;398(10):1095-1108. doi: 10.1515/hsz-2017-0131. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05303.x>
  11. Hwang TS, Choi HK, Han HS. Differential expression of manganese superoxide dismutase, and catalase in gastric adenocarcinoma and normal gastric mucosa. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):474-9.
  12. Jang YY, Sharkis SJ. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygen niche. *Blood*. 2007;110(8):3056-63.
  13. Kwei KA, Finch JS, Thompson EI, Bowden GT. Transcriptional repression of catalase in mouse skin tumor progression. *Neoplasia*. 2004;6(5):440-8.
  14. Ludin A, Gur-Cohen S, Golan K, Kaymann KB, Itkin T, Medaglia C, et al. Reactive oxygen species regulate hematopoietic stem cells self-renewal, migration and development, as well as their bone marrow microenvironment. *Antiox Redox Signal*. 2014;21(11):1605-19. doi: 10.1089/ars.2014.5941.
  15. McCrann DJ, Eliades A, Makitalo M, Matsuno K, Ravid K. Differential expression of NADPH oxidases in megakaryocytes and their role of polyploidy. *Blood*. 2009;114(6):1243-9. doi: 10.1182/blood-2008-12-195883.
  16. Menegon S, Columbano A, Giordano S. The dual roles of Nrf2 in cancer. *Trends Mol Med*. 2016;22(7):578-93. doi: 10.1016/j.molmed.2016.05.002.
  17. Motohashi H, Kimura M, Fujita R NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. *Blood*. 2010;115(3):677-86. doi: 10.1182/blood-2009-05-223107
  18. Picou F, Vignon C, Debeissat C, Lachot S, Kosmider O, Gallay N, et al. Bone marrow oxidative stress and specific antioxidant signatures in myelodysplastic syndromes. *Blood advances*. 2019;3(24):4271-9. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000677
  19. Rainis T, Maor I, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):526-30.
  20. Ramu A, Cohen L, Glaubiger D. Oxygen radical detoxification enzymes in doxorubicin-sensitive and resistant P388 murine leukemia cells. *Cancer Res*. 1984;44(5):1976-80.
  21. Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):913-22.
  22. Sillar JR, Geron ZP, Deluili GN, Dun MD. The role of reactive oxygen species in acute myeloid leukaemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):pii:E6003. doi: 10.3390/ijms20236003.
  23. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T., Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2017; 39 (4):308-11.
  24. Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E, Klein A, Wu J, Runnels JM, et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. *Nature*. 2014;508(7495):269-73. doi: 10.1038/nature13034
  25. Sriskanthadevan S, Jeyaraju D, Chung TE, Prabha S, Xu W, Skrtic M, et al. AML cells have low spare reserve capacity in their respiratory chain that renders them susceptible to oxidative metabolic stress. *Blood*. 2015;125(13):2120-30. doi: 10.1182/blood-2014-08-594408.
  26. Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. *Experimental Hematology*. 2016;44(7):540-60. doi: 10.1016/j.exphem.2016.04.012.
  27. Tiziani S, Lodi A, Khanim FL, Viant MR, Bunce CM, Gunther UL. Metabolomic profiling of drug responses in acute myeloid leukaemia cell lines. *Plos One*. 2009;4(1):e4251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004251>

## Реферат

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКЕМИЯМИ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Маслова А.С., Скрыпник И.Н., Гопко А.Ф.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкомия, острая лимфобластная лейкомия, реактанты тиобарбитуровой кислоты, каталаза, химиотерапия.

Изменения активности процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантных систем принимают участие в патогенезе канцерогенеза и могут влиять на резистентность опухоли к химиотерапии. Цель – исследовать характер изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса больных острыми лейкомиями на фоне проведения индукции ремиссии. Материалы и методы. Обследовано 42 больных с впервые установленным диагнозом острой лейкомии, из них 22 пациента с острыми миелоидными лейкомиями и 20 – с острыми лимфобластными лейкомиями. Возрастной диапазон пациентов составил 18-58 лет, соотношение по полу – женщин 19 (45,2%) / мужчин 23 (54,8%). Больные были разделены на две группы: I (n=22) – больные с острой миелобластной лейкомией, которым проводили химиотерапию согласно схем «7+3» и «5+2» для вариантов M<sub>0-2</sub> и «7+3+этопозид» или «5+2+этопозид» для вариантов M<sub>4-5</sub>; II (n=20) – больные с острой лимфобластной лейкомией, которые получали химиотерапию по протоколу D. Hoelzer. Определяли показатели гемограммы перед началом химиотерапии, на 28-й день: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты. Определяли концентрацию реактантов тиобарбитуровой кислоты и активность каталазы в сыворотке крови. Обследование больных острой миелобластной лейкомией проводили перед началом химиотерапии, на 4-й и 28-й день химиотерапии, больных острой лимфобластной лейкомией - перед химиотерапией на 23-й и 28-й день. Группу практически здоровых составили 20 человек, из них 9 (45%) женщин, 11 (55%) мужчин в возрасте 22-26 лет. Результаты исследования. Развернутая клиническая картина острой лейкомии сопровождалась типичными изменениями гемограммы у больных обеих групп сравнения – развитием лейкоцитоза, анемии, тромбоцитопении. Одновременно у пациентов с острой миелобластной и острой лимфобластной лейкомией отмечалось увеличение концентрации реактантов

тиобарбитуровой кислоты в 1,8 раза и 1,89 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось ростом активности каталазы сыворотки крови в 1,96 и 1,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой. Проведение химиотерапии согласно режиму «7+3» больным острой миелобластной лейкемией сопровождалось увеличением содержания реактантов тиобарбитуровой кислоты в 1,9 раза на 4-й день лечения со снижением показателя на 28-й день. У больных острой лимфобластной лейкемией на фоне протокола D. Hoelzer отмечалось увеличение концентрации реактантов тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови в 1,33 раза на 23-й день лечения ( $p < 0,05$ ) с поддержкой уровня показателя до 28-го дня. Активность каталазы у больных групп сравнения не изменялась. Вывод: Дебют острой лейкемии сопровождается активацией свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Химиотерапия способствует смещению прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону свободнорадикального окисления.

### **Summary**

CHARACTERISTIC CHANGES IN PRO-OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA DURING CHEMOTHERAPY

Maslova H.S., Skrypnyk I.M., Hopko O.F.

Key words: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, thiobarbituric acid reactive substances, catalase, chemotherapy.

Changes in the processes of lipid peroxidation and antioxidant system activity are involved in the pathogenesis of carcinogenesis and can affect tumor resistance to chemotherapy. The aim of this study to investigate the nature of changes in pro-oxidant-antioxidant status in patients with acute leukemia during remission induction chemotherapy. Materials and methods. The study involved 42 patients with newly diagnosed acute leukemia, 22 of them were diagnosed to have acute myeloid leukemia and 20 patients had acute lymphoblastic leukemia. The age range was 18-58 years, there were 19 women (45.2%) and 23 men (54.8%). The patients were divided into two groups: I ( $n=22$ ) included patients with acute myeloid leukemia, who had chemotherapy modes "7+3" and "5+2" for variants  $M_{0-2}$  and "7+3+etoposide" or "5+2+etoposide" for  $M_{4-5}$  variants; II ( $n=20$ ) group included patients with acute lymphoblastic leukemia, who received chemotherapy according to D. Hoelzer protocol. Hemogram parameters (red blood cells, hemoglobin, white blood cells, platelets) were evaluated at baseline and on the 28<sup>th</sup> day of chemotherapy. The concentration of thiobarbituric acid reactive substances and catalase activity in the blood serum were assessed as well. Examination of acute myeloid leukemia patients was performed before the chemotherapy, on the 4<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days since chemotherapy started; acute lymphoblastic leukemia patients were examined before chemotherapy, on the 23<sup>rd</sup> and 28<sup>th</sup> days. The group of healthy individuals consisted of 20 persons, including 9 (45%) women and 11 (55%) men, aged 22-26 years. Results. The detailed clinical picture of acute leukemia was accompanied by typical changes in hemogram in the patients of both test groups, and namely, by the development of leukocytosis, anemia, thrombocytopenia. At the same time, the patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia demonstrated an increased concentration of thiobarbituric acid reactive substances in 1.8 and 1.89 times, respectively ( $p < 0.05$ ) that was accompanied by an increased serum catalase activity in 1.96 and 1.8 times, respectively ( $p < 0.05$ ) compared to healthy individuals. During "7+3" chemotherapy, acute myeloid leukemia patients were found to show thiobarbituric acid reactive substances increased in 1.9 times on the 4<sup>th</sup> day of treatment and decreased on the 28<sup>th</sup> day. The patients with acute lymphoblastic leukemia managed according to the D. Hoelzer protocol demonstrated an increased concentration of thiobarbituric acid reactive substances in the blood serum in 1.33 times on the 23<sup>rd</sup> day of treatment ( $p < 0.05$ ), maintaining this level up to the 28<sup>th</sup> day. The catalase activity in the patients of the comparison groups did not change. Conclusion. The debut of acute leukemia is accompanied by activation of lipid peroxidation and antioxidant system enzymes. Chemotherapy promotes the shift of the prooxidant-antioxidant equilibrium towards the lipid peroxidation activation.