

УДК 616+615-001.27

Л.И. Симонова-Пушкарь, В.З. Гертман

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
НАМН Украины», г. Харьков*

МАРКЁРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ФОТОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ РАДИОИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ

У больных раком молочной железы до и после курса лучевой терапии определяли фракционный состав сывороточного гидроксипролина. Параллельно с лучевой терапией ряд пациенток получали курс фотомагнитной терапии. В контроле после лучевой терапии существенно повышался уровень всех исследуемых фракций, особенно связанного гидроксипролина, что свидетельствовало об активации обмена и накопления коллагена. При фотомагнитной терапии уровень связанного и суммарного гидроксипролина умеренно повышался, однако достоверно меньше, чем в контроле, что указывало на снижение интенсивности синтеза коллагена кожи. Эти факты свидетельствуют, что фотомагнитная терапия нормализует метаболизм коллагена кожи, нивелирует процессы фибротизации и развитие впоследствии лучевого фиброза. В перспективе фотомагнитная терапия может стать эффективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Ключевые слова: гидроксипролин, коллаген, кожа, лучевая терапия, фотомагнитная терапия.

Лечение местных лучевых повреждений остаётся актуальной проблемой современной медицины. До последнего времени основным источником этих повреждений была лучевая терапия онкологических больных, при которой в зону облучения попадают также и здоровые ткани. Наиболее часто среди местных лучевых повреждений встречаются повреждения кожи, которая попадает в зону облучения практически при всех локализациях злокачественных опухолей [1, 2]. В последние годы местные лучевые повреждения всё чаще встречаются не только при радиационном лечении онкопатологии, но и при диагностике и терапии ряда соматических заболеваний в связи с внедрением новых, современных интервенционных процедур, которые выполняются под рентгеновским контролем, в частности в кардиохирургии [3, 4]. Нельзя также не учитывать возможность радиационных

аварий, военных столкновений или террористических актов, при которых может возникнуть большое количество местных лучевых повреждений [5]. Все эти ситуации требуют разработки новых методов профилактики и лечения лучевых поражений, в том числе местных лучевых повреждений кожи.

Ранее нами была продемонстрирована высокая эффективность фотомагнитной терапии для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи во время курса лучевой терапии больных раком молочной железы после тотальной мастэктомии [6, 7]. Профилактическая эффективность проявлялась в значительном снижении частоты развития кожных реакций во время и после облучения, лечебная – в снижении степени тяжести лучевых реакций кожи, если они всё-таки развивались, а также в более полноценном восстановлении кожных покровов в зонах облучения [6, 7].

© Л.И. Симонова-Пушкарь, В.З. Гертман, 2013

Механизм позитивного действия фотомангнитной терапии на облучённую кожу неясен и требует дальнейшего изучения. В частности, представляет большой интерес изучение влияния фотомангнитной терапии на метаболизм основного белка кожи – коллагена в условиях действия ионизирующей радиации. О состоянии обмена коллагена можно судить по количеству его маркерной аминокислоты – гидроксипролина в органах и тканях. Изменения уровня гидроксипролина в сыворотке крови больных могут служить показателем нарушений обмена коллагена в критическом для данной патологии органе, в частности, при лучевой терапии – в облучённой коже. В сыворотке крови гидроксипролин обнаруживается в свободном и связанном с белками и пептидами виде. Свободный гидроксипролин отражает процессы деградации коллагена, а пептидно-связанный в большей степени указывает на интенсивность синтеза коллагена, поскольку основное его количество относится к фрагментам N-концевых пропептидов проколлагена I типа, которые отщепляются на конечных этапах синтеза в процессе формирования коллагена I типа, основного типа коллагена кожи [8]. Важное значение имеет соотношение свободного и связанного гидроксипролина, указывающее на степень активации обмена коллагена в целом [9].

В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение воздействия фотомангнитной терапии на фракционный состав сывороточного гидроксипролина как основного показателя метаболизма коллагена у больных раком молочной железы в процессе лучевой терапии.

Материал и методы. Обследовано 25 больных раком молочной железы (ИБ–IIIA ст.) в возрасте 35–65 лет, которым после тотальной мастэктомии был назначен курс стандартной послеоперационной лучевой терапии. У всех пациенток диагноз имел гистологическое подтверждение. Исследование проведено под контролем комитета медицинской этики Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева при условии получения информированного согласия пациенток.

Все пациентки получали 4-недельный курс лучевой терапии на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» в класси-

ческом режиме, т. е. 20 сеансов, по 5 сеансов в неделю (РОД – 2,0 Гр, СОД – 40,0 Гр).

Обследованные больные были разделены на две группы: 1-я – контрольная – 10 пациенток с раком молочной железы, которые во время курса лучевой терапии получали стандартное лечение местных лучевых повреждений кожи; 2-я – основная – 15 пациенток с раком молочной железы, которые во время курса лучевой терапии получали фотомангнитную терапию. В контрольной группе для лечения кожных лучевых реакций применяли традиционные медикаментозные средства (5%-ный раствор ДМСО, масляный раствор облепихи, мази – солкосерил, актовегин и др.). В основной группе фотомангнитную терапию проводили при помощи фотонно-магнитных матриц «Барва-Флекс/Маг» (Харьков). Данная установка состоит из нескольких отдельных матриц в виде гибких пластин, каждая из которых содержит 24 фотодиода определённого цвета и дополнительную магнитную матрицу. Магнитная матрица также является пластиной, содержащей 24 отверстия, которые совпадают с 24 фотодиодами фотонной матрицы.

Пациенткам перед каждым сеансом гамма-облучения проводили ежедневные аппликации фотомангнитных матриц с фотодиодами красного ($\lambda_{\max} = 660$ нм) и синего ($\lambda_{\max} = 470$ нм) цвета в зонах облучения, а также в ряде акупунктурных точек (по 15 мин на каждую зону). В сыворотке крови определяли содержание общего, свободного и связанного оксипролина по П.Н. Шараеву с соавт. [10]. Нормой считали собственные данные – показатели сывороточного гидроксипролина у здоровых доноров (30 чел.).

Полученные данные статистически обработали [11]. Значимость различий определяли согласно t-тесту Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Перед началом лучевой терапии было проведено исследование всех видов сывороточного гидроксипролина, результаты которого представлены в таблице.

Биохимическое исследование сыворотки крови у 30 практически здоровых женщин показало, что среднее содержание суммарного гидроксипролина в сыворотке крови составляло $(20,14 \pm 0,68)$ мкмоль/л, $(11,6 \pm$

Влияние фотомангнитной терапии на фракционный состав гидроксипролина в сыворотке крови пациенток с раком молочной железы во время курса лучевого лечения (M±m)

Гидроксипролин, мкмоль/л	Здоровые люди (n=30)	Пациентки после тотальной мастэктомии			
		контрольная группа (n=10)		основная группа (фотомангнитотерапия) (n=15)	
		до лучевой терапии	после лучевой терапии	до лучевой терапии	после лучевой терапии
Свободный	11,6±0,40 (100)	12,4±0,66 (106,9)	14,57±0,49 (125,6)*#	12,48±0,59 (107,6)	13,13±0,48 (113,2)
Связанный	8,55±0,32 (100)	9,18±0,43 (107,4)	12,45±0,50 (145,6)*#	9,57±0,78 (111,9)	10,64±0,46 (124,4)*^
Суммарный	20,14±0,68 (100)	21,58±0,91 (107,1)	27,0±0,59 (134,1)*#	22,05±1,01 (109,5)	23,77±0,61 (118,0)*^
Отношение свободный/связанный, усл. ед.	1,360±0,032 (100)	1,350±0,077 (99,3)	1,170±0,072 (86,0)*#	1,30±0,124 (95,6)	1,32±0,071 (97,1)

Примечания: 1. В скобках указан %.

2. p<0,05; * различия достоверны по отношению к показателям группы здоровых доноров; # по отношению к показателям до лучевой терапии; ^ по отношению к показателям контрольной группы.

0,4) мкмоль/л – свободного гидроксипролина и (8,55±0,32) мкмоль/л – связанного.

Показатели фракционного состава гидроксипролина сыворотки крови больных раком молочной железы через две недели после тотальной мастэктомии и до начала лучевой терапии характеризовались преобладанием фракции свободного метаболита над фракцией связанного, хотя достоверных отличий по абсолютным показателям не отмечалось. Соотношение содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови к содержанию связанного находилось в пределах донорской нормы (1,35±0,077). Уровень суммарного гидроксипролина по сравнению с донорской группой имел тенденцию к повышению (на 7,1 %).

После проведения курса лучевой терапии в контрольной группе происходило достоверное повышение содержания всех сывороточных фракций гидроксипролина (на 25–45 % относительно нормы, p < 0,05). При этом преобладало увеличение количества связанного гидроксипролина на 45,6 % по отношению к показателям донорской группы и на 35,6 % по отношению к исходным показателям больных до начала лучевой терапии. Фракция свободного гидроксипролина также достоверно увеличивалась не только по отношению к нормальным значениям, но и к показателям свободного гидроксипролина в послеоперационный период. При этом отношение содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови к содержанию связанного понижалось на 14,0 % (p < 0,05).

Изменения в содержании изучаемых фракций метаболитов гидроксипролина происходило на фоне существенного увеличения суммарной концентрации гидроксипролина в сыворотке крови: на 27,0 % по отношению к показателям до лучевой терапии и на 34,1 % по отношению к показателям группы доноров (p < 0,05). Подобная картина может свидетельствовать об активации метаболизма коллагена в облучённой коже, включая процессы и распада, и синтеза данного белка. Однако уменьшение отношения свободного гидроксипролина к связанному указывает всё-таки на превалирование процессов синтеза и накопления коллагена.

В опытной группе подобных изменений не наблюдалось. Проведение фотомангнитной терапии достоверно уменьшало интенсивность метаболизма коллагена. Особенно это касалось процессов формирования новых молекул коллагена, о чём свидетельствует более низкое содержание (на 21,2 %, p < 0,05) связанного гидроксипролина в сыворотке крови больных опытной группы по отношению к таковому у пациенток контрольной группы. Одновременно и уровень суммарного гидроксипролина находился в пределах его содержания до лучевой и фотомангнитной терапии: (22,05±1,01) и (23,77±0,61) мкмоль/л соответственно, p > 0,05.

Следует отметить, что у пациенток опытной группы наблюдались на 12,4 % более низкие значения содержания фракции свободного гидроксипролина по сравнению с тако-

выми в контрольной группе. Отношение свободного гидроксипролина к связанному у больных с фотомангнитной терапией восстанавливалось до исходных значений ($p > 0,05$), т. е. активация метаболизма коллагена в облучённой коже у больных с фотомангнитной терапией имела место, однако её интенсивность была значительно ниже, чем в контрольной группе, в том числе интенсивность синтеза и накопления коллагена кожи.

Показатели метаболитов коллагена в основной группе указывают на эффективность проводимой фотомангнитной терапии в плане подавления избыточной активации метаболизма коллагена, причём как его биосинтеза, так и катаболических процессов. Пониженный уровень свободного гидроксипролина также свидетельствует о снижении активности дегенеративных изменений кожи в месте воздействия ионизирующей радиации.

Увеличение содержания свободного гидроксипролина в контрольной группе демонстрирует разрушение соединительной ткани в зоне облучения, а почти 1,5-кратное увеличение концентрации связанного и суммарного гидроксипролина может свидетельствовать об активации процессов коллагенообразования с развитием фиброза.

Следует учитывать, что неконтролируемая активация синтеза и накопления коллагена в облучённой коже и подлежащих тканях может приводить к её фибротизации, а в более поздние периоды – к развитию лучевого фиброза кожи, который довольно часто является нежелательным отдалённым последствием действия радиации. В этом случае фотомангнитное воздействие на кожу больных раком молочной железы в период проведения лучевой терапии снижает степень вмешательства радиационного фактора в метабо-

лизм коллагена кожи, препятствуя её фибротизации и развитию предпосылок для возникновения лучевого фиброза. Таким образом, фотомангнитная терапия может стать перспективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Выводы

1. Лучевая терапия после тотальной мастэктомии у пациенток контрольной группы приводила к активации обмена коллагена в виде ускорения его биосинтеза и деградации, что сопровождалось увеличением содержания свободной и связанной фракций метаболита, а также суммарного содержания гидроксипролина в сыворотке крови больных.

2. Фотомангнитная терапия приводила к частичной нормализации метаболизма коллагена с уменьшением интенсивности катаболических и анаболических процессов, сопровождавшихся снижением содержания связанной фракции гидроксипролина в сыворотке крови до уровня, не имевшего достоверных отличий от исходного до лучевой терапии.

3. Воздействие на кожу в зоне облучения энергией света в оптическом диапазоне в сочетании с постоянным магнитным полем способствовало умеренному подавлению дегенеративных процессов в соединительной ткани, о чём свидетельствует нормализация уровня свободного гидроксипролина у пациенток опытной группы.

4. Фотомангнитное воздействие способно обеспечить большую стабильность метаболических процессов в коже и может стать перспективным методом профилактики лучевого фиброза кожи для больных, получающих лучевую терапию.

Список литературы

1. Пасов В.В. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы / В.В. Пасов, М.С. Бардычев // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 71–76.
2. Барабанова А.В. Местные лучевые поражения кожи / А.В. Барабанова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2010. – Т. 55, № 5. – С. 79–84.
3. Slovut D. Cutaneous radiation injury after complex coronary intervention / D. Slovut // JACC Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 2, № 7. – P. 701–702.
4. Галстян И.А. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения / И.А. Галстян, Н.М. Надежина // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 31–36.

5. Местные лучевые поражения у населения: Пособие для врачей. Библиотека Всероссийской службы катастроф / Г.М. Аветисов, А.В. Барабанова, М.И. Грачев [и др.]. – М.: ВЦМК Защита, 2002. – 59 с.

6. Попередні результати застосування фотонно-магнітної терапії для профілактики та лікування променевої реакції шкіри у хворих на рак грудної залози з ад'ювантною променевою терапією / Л.І. Сімонова, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2012. – Т. XX, Вип. 2. – С.193–195.

7. Prevention and treatment of post-radiation skin reactions after radiation therapy of breast cancer with photo-magnetic therapy / L.I. Simonova-Pushkar, G.V. Kulinich, V.Z. Gertman, L.V. Belogurova // Abstracts of Laser Helsinki 2012 International Congress, Helsinki, Finland, 24–29 August 2012 // J. Europ. Platform for Photodynamic Medicine. – 2012. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. S29–S30.

8. Ким Л.Б. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в сыворотке крови у практически здоровых людей в зависимости от возраста, пола и группы крови / Л.Б. Ким, И.К. Никонова, А.Н. Путятин // Клини. лаб. диагностика. – 2011. – № 6. – С. 23–25.

9. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах / Т.А. Аскерова, Г.Т. Гасанова, А.Р. Керимова [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2009. – № 9. – С. 15–17.

10. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клини. лаб. диагностика. – 2009. – № 1. – С. 7–9.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

Л.І. Сімонова-Пушкар, В.З. Гертман

МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КОЛАГЕНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ФОТОМАГНІТНІЙ ТЕРАПІЇ РАДІОІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

У хворих на рак молочної залози до та після курсу променевої терапії визначали фракційний склад сироваткового гідроксипроліну. Паралельно ряд пацієнток отримували курс фотомангнітної терапії. В контролі після променевої терапії значно підвищувався рівень усіх досліджуваних фракцій, особливо зв'язаного гідроксипроліну, що свідчило про активацію обміну та накопичення колагену. При фотомангнітній терапії рівень зв'язаного і сумарного гідроксипроліну помірно підвищувався, але був вірогідно нижче за показники в контролі, що вказувало на зниження інтенсивності синтезу колагену шкіри. Ці факти показують, що фотомангнітна терапія нормалізує метаболізм колагену шкіри, нівелює процеси фібротизації та згодом розвиток променевого фіброзу. В перспективі фотомангнітна терапія може стати ефективним методом профілактики променевого фіброзу шкіри для хворих, які отримують променевою терапією.

Ключові слова: *гідроксипролін, колаген, шкіра, променева терапія, фотомангнітна терапія.*

L.I. Simonova-Pushkar, V.Z. Gertman

SERUM MARKERS OF COLLAGEN METABOLISM IN BLOOD OF BREAST CANCER PATIENTS AT PHOTOMAGNETIC THERAPY FOR RADIOINDUCED SKIN INJURIES

Fraction contents of the serum hydroxyproline were determined in breast cancer patients before and after the course of radiotherapy treatment. Along with radiotherapy treatment, patients were treated with photomagnetic therapy course. The controls after radiotherapy treatment increased significantly the levels of all studied fractions especially bound hydroxyproline that proved activated metabolism and collagen accumulation. At photomagnetic therapy levels of the bound and total hydroxyproline increased moderately but significantly less than in controls that indicated the reduced intensity of skin collagen synthesis. These findings give evidence that photomagnetic therapy normalizes skin collagen metabolism, levels fibrotization processes and development of the consequent radiation-induced fibrosis. In prospect, photomagnetic therapy may become an efficient method for prevention of the skin radiation-induced fibrosis for the patients along the radiotherapy treatment.

Key words: *hydroxyproline, collagen, skin, radiotherapy, photomagnetic therapy.*

Поступила 11.06.13