



ВЛИЯНИЕ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

А. П. Меньшенина[✉], И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, Т. И. Моисеенко,
Е. В. Вереникина, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить динамику уровня малонового диальдегида, восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов у больных распространенным раком шейки матки (РШМ) на фоне противоопухолевого лечения, включающего введение дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

Пациенты и методы. У 27 больных в возрасте 27–65 лет РШМ (первичным и рецидивным) изучены уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона и активность антиоксидантных ферментов при химиотерапии (ХТ) в сочетании с ДКВ или моно-ДКВ в дозе 10 млн. клеток внутривенно 1 раз в неделю. В качестве группы сравнения аналогичные показатели изучены у 20 здоровых женщин.

Результаты. Исходно у большинства больных отмечено повышение МДА: в плазме крови – в среднем на 66,7 %, в эритроцитах – статистически незначимо. После ХТ уровень МДА был увеличен соответственно у первичных и рецидивных больных в эритроцитах на 85,6 % и 96,4 % относительно доноров и на 53,9 % и 33,7 % относительно уровня до лечения, в плазме – на 79,8 % и 57,1 % относительно значений у здоровых женщин. После 5–7 ДКВ в сочетании с ХТ МДА в эритроцитах и плазме не отличался от уровня показателя у доноров. У больных, получавших только ДКВ без ХТ, МДА в эритроцитах снизился относительно фона на 36 %. Оксидантная активность церулоплазмينا, повышенная исходно на 34,2–57,1 %, нормализовалась на фоне ДКВ. Активность супероксиддисмутазы снижалась на 16,7–27,3 % после 4–6 ДКВ и нормализовалась после 7 ДКВ. Активность каталазы, исходно сниженная более чем на 40 %, оставалась ниже нормы на 20–38 % на всех этапах ДКВ. На этом фоне инактивация пероксида водорода осуществлялась, вероятно, глутатионпероксидазой, активность которой была повышена на всех этапах лечения и снизилась только при нормализации МДА после 7 ДКВ.

Заключение. Введение 5–7 ДКВ больным распространенным РШМ на фоне ХТ или в монорежиме способствует нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы крови.

Ключевые слова:

рак шейки матки, противоопухолевое лечение, дендритно-клеточная вакцина, показатели свободнорадикального окисления, антиоксидантная система крови

Для цитирования: Меньшенина А. П., Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 36–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR

Для корреспонденции: Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Соблюдение этических стандартов: на внедрение нового вида лечения получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (протокол № 3/2 от 08.04.2014 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: грант Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий» открыл нам возможность работы с ДКВ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 31.03.2022; одобрена после рецензирования 30.01.2023; принята к публикации 27.03.2023

EFFECT OF DENDRITIC CELL VACCINE ON BLOOD REDOX STATUS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

A. P. Menshenina[✉], I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to evaluate the dynamics of parameters of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione and antioxidant enzyme activity in patients with advanced cervical cancer (CC) receiving anticancer treatment with dendritic cell vaccine (DCV).

Patients and methods. Levels of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione and antioxidant enzyme activity were studied in 27 patients aged 27–65 years with advanced primary and recurrent CC receiving chemotherapy (CT) with DCV or DCV as monotherapy at a dose of 10 million cells intradermally once a week. The same indices were studied in 20 healthy women from the comparison group.

Results. The majority of patients showed the initial increase of MDA: in blood plasma by an average of 66.7 %, in red blood cells – statistically insignificant. After CT, MDA levels were elevated respectively in primary and recurrent patients in erythrocytes by 85.6 % and 96.4 % compared to donors, and by 53.9 % and 33.7 % compared to the initial values; the levels in plasma were elevated by 79.8 % and 57.1 % compared to donors. After 5–7 DCVs in combination with CT, MDA levels in erythrocytes and in blood plasma were similar to the donor values. MDA in erythrocytes of patients receiving DCV without CT decreased by 36 % compared to initial values. Oxidase activity of ceruloplasmin, initially increased by 34.2–57.1 %, normalized after DCV. Superoxide dismutase activity decreased by 16.7–27.3 % after 4–6 DCVs and normalized after 7 DCVs. Catalase activity, initially reduced by more than 40 %, remained 20–38 % lower than the norm at all stages of DCV. In this setting, hydrogen peroxide was probably inactivated by glutathione peroxidase whose activity was increased at all stages of treatment and decreased only when MDA was normalized after 7 DCVs.

Conclusion. Administration of 5–7 DCVs in combination with CT or as monotherapy to patients with advanced CC normalizes parameters of free radical oxidation and antioxidant system of the blood.

Keywords:

cervical cancer, anticancer treatment, dendritic cell vaccine, parameters of free radical oxidation, antioxidant system of the blood

For citation: Menshenina A. P., Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Moiseenko T. I., Verenikina E. V., Kaplieva I. V., Nemashkalova L. A. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 36-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR

For correspondence: Anna P. Menshenina – Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Compliance with ethical standards: for the introduction of a new type of treatment, permission was obtained from the Ethical Committee of the «NMRC for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 13/2 of 08.04.2014). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the scholarship, provided by the President of Russian Federation, IC-4427.2014.7 «New technologies of molecular detoxification and cellular immunotherapy in the complex of personalized treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors of the genitals» opened up the opportunity for us to work with DCV.

Conflict of interest: authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 31.03.2022; approved after reviewing 30.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России рак шейки матки занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и первое место (21,9 %) среди женщин от 15 до 39 лет [1]. Выявляемость запущенных стадий рака шейки матки в разных регионах неодинакова и колеблется от 20,1 до 42 % [2]. Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2019 г. составила 13,5 % [3]. Приведенные данные статистики диктуют необходимость принципиально новых подходов к лечению генерализованных и рецидивных форм рака шейки матки. На сегодняшний день в онкологических центрах мира созданы более 60 дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) против рака, большинство из которых проходят доклинические или клинические испытания (Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price & Clinical Trials Outlook 2024). Использование клеточных технологий в качестве иммунологического компонента лечения может способствовать преодолению резистентности опухоли к химиотерапии и повышению эффективности лечения больных [4, 5].

Развитие эндогенной интоксикации и детоксикация организма непосредственно связаны с состоянием свободнорадикальных процессов и антиоксидантных систем. Известно, что метаболиты свободнорадикального окисления липидов и белков являются эндотоксинами и ингибируют синтетические процессы, активность многих ферментов, способствуют дальнейшей окислительной деструкции белков и нуклеиновых кислот [6]. При этом проведение химиотерапии и лучевого воздействия ведет к резкому нарастанию интоксикации, как за счет усиления перекисного окисления липидов, так и распада опухолевых клеток. Гомеостаз больных с опухолевым заболеванием еще до начала специфического лечения характеризуется дисбалансом окислительно-антиокислительных процессов, углубляющимся по мере прогрессирования заболевания и под влиянием специфического противоопухолевого лечения [7]. Активные метаболиты кислорода участвуют в процессах клеточной трансформации, воспаления, выживаемости опухоли, пролиферации, инвазии, ангиогенеза и метастазировании рака [8]. Нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит не только к инициации злокачественной трансформации, но и к прогрессированию неоплазии [9, 10].

Особая роль при онкологической патологии отводится глутатионовой системе. Восстановленный глутатион и глутатионзависимые ферменты защищают опухолевые клетки от развития окислительного стресса, предотвращают их гибель и тем самым играют важную роль в прогрессировании опухоли [11]. Не

менее важна роль антиоксидантной системы «глутатиопероксидаза – глутатион – глутатиоредуктаза» в защите эритроцитов крови, в восстановлении оптимального окислительно-восстановительного баланса в организме больных при успешной противораковой терапии, а ее нарушение при прогрессировании заболевания [12–14].

Цель исследования: оценить динамику уровня малонового диальдегида, восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов у больных распространенным раком шейки матки (РШМ) на фоне противоопухолевого лечения, включающего введение дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В крови 27 больных распространенным РШМ были исследованы содержание малонового диальдегида и ряд показателей антиоксидантной защиты в динамике вакцинотерапии в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ).

Больные разделены на 2 группы. В первую группу вошли 12 больных с впервые установленным диагнозом распространенного РШМ St IIIB–IVB (клиническая группа 2) в возрасте 27–62 лет, которым проводили специальную противоопухолевую терапию в комбинации с ДКВ. Вторую группу составили 10 больных с прогрессирующими формами РШМ St IIB–IIIB (клиническая группа 2) в возрасте 42–65 лет, которым проводили курсы ПХТ второй линии в сочетании с ДКВ. Помимо вышеуказанных, проанализировали показатели у 5 больных с генерализованным раком шейки матки St IVB (клиническая группа 4) и противопоказаниями для специального противоопухолевого лечения, которым вводили ДКВ в монорежиме. Больным первой и второй групп курс химиотерапии (ХТ) с включением ДКВ: ПХТ по схеме РВ → через 7 дней – ДКВ № 1 (10 млн. клеток) → через 7 дней – ДКВ № 2 (10 млн. клеток) → через 7 дней повторяли курс ПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. Всего проводили 6 курсов ХТ в сочетании с 12 циклами ДКВ. Введение ДКВ в монорежиме у больных с противопоказаниями для химиолучевого лечения: 1 раз в неделю в дозе 10 млн. клеток внутривенно в область крестца (пожизненно).

В качестве группы сравнения исследовали те же биохимические показатели у 20 женщин в возрасте 25–65 лет без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа здоровых доноров).

Наш опыт конструирования вакцин на основе дендритных клеток (ДК) был основан на получении моноцитов из крови больных и дальнейшей дифференцировки ДК из мононуклеаров (МНК) с исполь-

зованием цитокинов GM-CSF, IL-4, а также TNF- α . На 9-е сутки культивирования проводили нагрузку ДК опухолевыми антигенами, представляющими собой лизат культуры HeLa. Результаты эксперимента по генерации ДК из МНК крови здоровых доноров и больных РШМ на основании морфологических и иммунофенотипических критериев показали возможность получения зрелых ДК в условиях, описанных выше. К 9-м суткам культивирования в присутствии GM-CSF, IL-4 и TNF- α происходит утрата мембранных маркеров моноцитов (CD14, CD1a) при нарастании количества клеток, экспрессирующих маркеры ДК (CD83, CD86), что сопровождается характерными для ДК морфологическими признаками (приобретением многоугольной, отростчатой и веретеновидной формы). В этот срок наблюдения маркеры зрелых ДК экспрессированы на 99,6 % (CD83) и 98,5 % (CD86) клеток. Добавление лизата культуры HeLa в последние 2 дня культивирования ДК не угнетает их дифференцировку, а напротив, потенциально может являться фактором ее стимуляции.

О накоплении молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по уровню наиболее стабильного соединения – малонового диальдегида (МДА), определяемого в плазме крови и 10 % гемолизате эритроцитов методом с тиобарбитуровой кислотой при 540 нм [15] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с ПО UV Solutions (Hitachi, Япония). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, содержанию восстановленного глутатиона, активности глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатионтрансфераза), которые определялись общепринятыми спектрофотометрическими методами [15]. Активность СОД определяли в 10 % гемолизате эритроцитов по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при 540 нм на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония) [15]. Активность каталазы определяли с использованием молибдата аммония по методу, первоначально описанному Королюк М. А. и др., в 10 % гемолизате эритроцитов и в плазме крови на спектрофотометре Hitachi U-2900 [15]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при 412 нм, активность глутатионпероксидазы определяли при 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион, активность глутатионредуктазы – по скорости окисления NADPH в присут-

ствии окисленного глутатиона при 340 нм, активность глутатионтрансферазы – по скорости образования конъюгатов с 1-хлор-2,4-динитробензолом в присутствии восстановленного глутатиона при 340 нм [15]. Все компоненты глутатионзависимой антиоксидантной системы были изучены в 10 % гемолизате эритроцитов, измерения проведены на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм «Sigma-Aldrich» (США), «AppliChem» (Германия), «Fluka» (США). Об оксидантной активности церулоплазмينا – основного белкового антиоксиданта плазмы крови – судили по окислению *p*-фенилендиамина [16].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами, при этом для исключения эффекта множественных сравнений для проверки значимости различий использовали FDR-контроль (FalseDiscoveryRatecontrol: Benjamini, Hochberg, 1995) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей ПОЛ выявило, что у большинства больных, включенных в исследование, изначально имела место интенсификация свободно-радикальных процессов, о чем свидетельствовало повышение уровня МДА как у первичных больных, так и больных с рецидивами РШМ. У первичных больных статистически значимо более высокое содержание МДА выявлено в плазме крови – в среднем на 66,7 % ($p = 0,005$) выше по сравнению со значениями в группе здоровых, а в эритроцитах увеличение на 20,6 % оказалось статистически незначимым. Проведение больным ПХТ способствовало еще большему увеличению содержания МДА: в эритроцитах в среднем на 85,6 % ($p = 0,000001$) относительно здоровых и на 53,9 % ($p = 0,018$) относительно исходного уровня, а в плазме в среднем на 79,8 % ($p = 0,006$) относительно здоровых. После введения 2 и 3 ДКВ увеличение уровня МДА в эритроцитах составило 17,0 % и 30,8 %

($p < 0,05$), а в плазме крови достигло 2,5 раз после ПХТ+2 цикла ДКВ, было максимальным – 2,8 раз перед проведением 3 цикла ДКВ ($p \leq 0,0001$) и затем после введения 3 ДКВ резко снизилось в 3,2 раза до уровня здоровых женщин, став почти вдвое ниже, чем до начала лечения ($p = 0,004$). Самый низкий уровень ПОЛ наблюдался после введения 4 ДКВ: МДА

в эритроцитах и плазме крови был снижен на 19,4 % и 53,3 % относительно здоровых женщин, а относительно изначального содержания на 33,0 % и 72,0 % ($p < 0,05$ во всех случаях). После комплексного лечения имело место повторное усиление окислительных процессов в крови: содержание МДА превысило норму на 50 % в эритроцитах и на 149 % в плазме

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови первичных больных раком шейки матки в динамике семи циклов вакцинотерапии

Table 1. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of seven cycles of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate M ± m Me [Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA, nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Health n = 20	1,495 ± 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 ± 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 ± 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy n = 12	1,803 ± 0,254 1,775 [0,94; 2,05]	4,542 ± 0,58 4,735 [3,53; 5,22] $p = 0,005217$	1,78 ± 0,23 1,72 [1,227; 2,641] $p = 0,015292$
После ПХТ / After PCT n = 8	2,775 ± 0,255 2,835 [2,115; 3,4] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,018419$	4,898 ± 0,860 4,86 [3,25; 6,56] $p = 0,006158$	1,036 ± 0,138 0,932 [0,706; 1,367] $p = 0,055612$ $p^1 = 0,025195$
После ПХТ + 2ДКВ / After PCT + 2DCVs n = 12	1,749 ± 0,082 1,728 [1,48; 1,92] $p = 0,046673$	6,733 ± 1,175 6,925 [3,67; 8,74] $p = 0,000144$	1,366 ± 0,180 1,263 [0,967; 1,52]
Перед 3ДКВ / Before 3DCVs n = 12	1,671 ± 0,154 1,97 [1,17; 1,98] $p^1 = 0,007018$	7,682 ± 1,522 8,67 [4,29; 9,66] $p = 0,000067$ $p^1 = 0,052402$	1,472 ± 0,104 1,32 [1,256; 1,572]
После 3 ДКВ / After 3DCVs n = 12	1,956 ± 0,090 1,98 [1,84; 2,11] $p = 0,001506$	2,374 ± 0,239 2,68 [2,26; 2,72] $p^1 = 0,004329$	1,902 ± 0,227 1,595 [1,448; 2,003] $p = 0,002004$
После 4 ДКВ / After 4DCVs n = 12	1,208 ± 0,085 1,23 [0,92; 1,36] $p = 0,026590$ $p^1 = 0,036493$	1,272 ± 0,209 1,14 [0,49; 1,97] $p = 0,004560$ $p^1 = 0,000025$	1,204 ± 0,091 1,204 [1,031; 1,257] $p^1 = 0,029125$
После ПХТ и 4 ДКВ / After PCT and 4DCVs n = 12	2,237 ± 0,309 2,649 [0,92; 3,03] $p = 0,006460$	6,788 ± 0,255 6,7 [6,215; 7,11] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001814$	1,543 ± 0,165 1,313 [1,28; 1,543]
После 5 ДКВ / After 5DCVs n = 12	1,713 ± 0,053 1,63 [1,63; 1,88]	7,827 ± 0,297 8,11 [6,91; 8,46] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001471$	1,316 ± 0,087 1,291 [1,091; 1,566]
После 6 ДКВ / After 6DCVs n = 12	2,17 ± 0,312 2,17 [1,63; 2,71] $p = 0,005964$	7,51 ± 0,346 7,51 [6,91; 8,11] $p = 0,000003$ $p^1 = 0,013070$	1,548 ± 0,013 1,548 [1,526; 1,57]
После 7 ДКВ / After 7DCVs n = 12	1,822 ± 0,19 1,82 [1,34; 2,34] $p = 0,080766$	3,707 ± 0,195 3,7 [3,24; 4,23]	1,494 ± 0,117 1,365 [1,285; 1,856]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the values before treatment.

крови. Однако, у 6 больных, у которых динамика биохимических показателей была прослежена на протяжении 5–7 циклов ДКВ, содержание МДА в эритроцитах снова снизилось, после 5 цикла ДКВ значительно не отличалось от уровня у доноров, после 7 цикла ДКВ наблюдалась лишь тенденция к незначительному увеличению, а в плазме крови нормализация МДА наблюдалась после 7 цикла ДКВ (табл. 1).

У больных с прогрессирующими формами РШМ статистически значимое повышение содержания МДА выявлено в эритроцитах – на 46,9 % относительно здоровых женщин. Как и у первичных больных, проведение ПХТ приводило к усилению ПОЛ: уровень МДА в эритроцитах был двукратно выше, чем у здоровых женщин ($p = 0,000000$), и превышал содержание до ПХТ на 33,7 % ($p = 0,0013$), в плазме крови наблюда-

лось его увеличение на 57,1 % ($p = 0,008$) по сравнению со здоровыми (табл. 2).

После двукратного введения ДКВ зафиксировано снижение эритроцитарного МДА относительно его содержания после ПХТ, исходного и у здоровых женщин на 63,8 %, 51,6 % и 29 % соответственно ($p \leq 0,003$). После введения 3 ДКВ содержание МДА в эритроцитах было выше на 29 % ($p = 0,003$), после 4 ДКВ не отличалось от содержания у здоровых женщин и было ниже исходного на 31,7 % ($p = 0,0004$). Несколько иной была динамика МДА в плазме крови: после 2 ДКВ увеличение его содержания нарастало (98,3 % выше нормы сразу после второй вакцины и 127,7 % – перед третьим введением, $p \leq 0,00015$), после 3 введения ДКВ наблюдалась лишь тенденция к повышению, после 4 – полная нормализация. После 5 ДКВ наблюдалось

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови больных с прогрессирующими формами рака шейки матки в динамике вакцинотерапии
Table 2. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of patients with progressive forms of cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate Me [Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA. nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	1,495 $\pm$ 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 $\pm$ 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 $\pm$ 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy $n = 10$	2,196 $\pm$ 0,145 2,334 [1,75; 2,55] $p = 0,000077$	3,408 $\pm$ 0,533 4,085 [1,564; 4,51]	2,083 $\pm$ 0,075 2,083 [1,942; 2,224] $p = 0,000000$
После ПХТ / After PCT $n = 10$	2,936 $\pm$ 0,129 2,958 [2,63; 3,15] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001273$	4,28 $\pm$ 0,366 4,765 [2,89; 5,08] $p = 0,008052$	1,592 $\pm$ 0,125 1,658 [1,137; 1,839] $p = 0,057051$ $p^1 = 0,003392$
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs $n = 10$	1,062 $\pm$ 0,101 1,115 [0,78; 1,31] $p = 0,003226$ $p^1 = 0,000005$	5,403 $\pm$ 0,593 5,12 [4,58; 6,6] $p = 0,000153$ $p^1 = 0,022150$	1,507 $\pm$ 0,097 1,551 [1,238; 1,716] $p^1 = 0,000173$
Перед 3ДКВ / Before 3DCVs $n = 10$	1,527 $\pm$ 0,217 1,564 [0,78; 2,17] $p^1 = 0,019595$	6,203 $\pm$ 0,694 6,202 [5,24; 7,59] $p = 0,000010$ $p^1 = 0,005022$	1,163 $\pm$ 0,050 1,165 [1,045; 1,233] $p^1 = 0,000000$
После 3 ДКВ / After 3DCVs $n = 10$	1,929 $\pm$ 0,101 1,883 [1,668; 2,15] $p = 0,003277$	3,633 $\pm$ 0,200 3,845 [2,99; 4,16] $p = 0,087338$	1,466 $\pm$ 0,122 1,292 [1,206; 1,72] $p^1 = 0,000403$
После 4 ДКВ / After 4DCVs $n = 10$	1,5 $\pm$ 0,067 1,505 [1,34; 1,609] $p^1 = 0,000383$	2,537 $\pm$ 0,278 2,539 [1,69; 3,38]	1,305 $\pm$ 0,042 1,305 [1,208; 1,403] $p^1 = 0,000000$
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 10$	1,885 $\pm$ 0,182 1,812 [1,455; 2,46] $p = 0,028749$	3,360 $\pm$ 0,220 3,59 [2,75; 3,8]	–

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.
 Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

снижение МДА (на 22–32 %) по сравнению с предыдущим исследованием с нормализацией в плазме и с повышенным уровнем в эритроцитах относительно здоровых только на 26,1 % ($p = 0,029$).

У генерализованных больных с противопоказаниями для проведения химиотерапии исходное повышение МДА не было статистически значимым. После двукратного введения вакцины наблюдалось снижение содержания МДА в эритроцитах на 11,8 % ($p = 0,04$), которое становилось более выраженным после введения 3 и 4 вакцины – 14,7 % и 27,7 % ($p < 0,02$) по сравнению с фоновым уровнем у больных. Содержание МДА в плазме после 2 ДКВ оказалось повышенным относительно фона и уровня у здоровых на 92,9 % и 113,5 % ($p < 0,03$), что может быть связано с усилением перекисного окисления

липидов у генерализованных больных под влиянием ДКВ, и нормализовалось после 3 ДКВ, а после 4 ДКВ оказалось сниженным на 55,2 % относительно здоровых и на 59,5 % относительно исходного уровня у больных этой группы ($p < 0,05$). После введения 5 ДКВ содержание МДА в эритроцитах снизилось относительно фона на 27 % ($p = 0,004$), не отличаясь от нормы, и продолжало снижаться после 6 и 7 ДКВ на 32–36 % ($p \leq 0,003$) относительно фона, став ниже уровня у здоровых на 20,1 % и 25,6 % (от тенденции до $p = 0,04$). В плазме крови после введения 5–7 ДКВ значимых отличий не было выявлено (табл. 3).

Оксидантная активность церулоплазмينا, белка, являющегося основным антиоксидантом плазмы крови, была повышена до начала лечения у первичных больных РШМ на 34,2 % ($p = 0,015$), у больных с прогресси-

Таблица 3. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови больных генерализованным раком шейки матки в динамике вакцинотерапии
Table 3. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of patients with generalized cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate Me [Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA. nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	1,495 ± 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 ± 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 ± 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before Therapy $n = 5$	1,750 ± 0,080 1,75 [1,57; 1,929]	3,015 ± 0,655 3,015 [1,55; 4,48]	1,310 ± 0,107 1,31 [1,114; 1,506]
После 2ДКВ / After 2DCVs $n = 5$	1,543 ± 0,027 1,543 [1,493; 1,55] $p^1 = 0,040581$	5,815 ± 0,798 5,815 [4,723; 6,97] $p = 0,000534$ $p^1 = 0,026558$	1,112 ± 0,075 1,112 [0,99; 1,217]
После 3 ДКВ / After 3 DCVs $n = 5$	1,493 ± 0,035 1,493 [1,438; 1,57] $p^1 = 0,019057$	2,458 ± 0,223 2,458 [2,237; 3,01]	1,387 ± 0,090 1,387 [1,294; 1,412]
После 4 ДКВ / After 4 DCVs $n = 5$	1,266 ± 0,063 1,266 [1,13; 1,348] $p^1 = 0,001487$	1,220 ± 0,064 1,21 [1,21; 1,22] $p = 0,043768$ $p^1 = 0,025970$	1,143 ± 0,055 1,144 [1,047; 1,226]
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 5$	1,277 ± 0,089 1,277 [1,08; 1,428] $p^1 = 0,004351$	3,911 ± 0,490 3,911 [3,013; 4,217]	1,199 ± 0,050 1,199 [1,184; 1,211]
После 6 ДКВ / After 6 DCVs $n = 5$	1,194 ± 0,083 1,194 [1,01; 1,34] $p = 0,089272$ $p^1 = 0,001354$	3,537 ± 0,489 3,537 [2,857; 4,009]	1,205 ± 0,044 1,205 [1,147; 1,278]
После 7 ДКВ / After 7 DCVs $n = 5$	1,113 ± 0,133 1,113 [1,027; 1,316] $p = 0,040437$ $p^1 = 0,003414$	3,536 ± 0,737 3,536 [2,391; 4,23]	1,278 ± 0,052 1,298 [1,278; 1,325]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

рующими формами на 57,1 % ($p = 0,000000$) и затем снижалась, значимо не отличаясь от уровня у здоровых женщин. Единственным исключением явился кратковременный повторный подъем активности церулоплазмينا у первичных больных после 3 ДКВ

на 43,4 % ($p = 0,002$) относительно здоровых (табл. 1). У генерализованных больных, которым вакцинация проводилась в самостоятельном режиме, значимых различий в оксидазной активности церулоплазмينا не выявлено (табл. 3). Согласно справочным данным

Таблица 4. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии

Table 4. Activity of superoxide dismutase and catalase in the blood of patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Эритроциты / Red blood cells			Плазма крови / Blood plasma
	СОД, ед. актив./мгHb / SOD active/mgHb Me [Q25; Q75]	Каталаза, мкМ H2O2/мин.хмгHb / Catalase, H2O2/min.x.mg Hb Me [Q25; Q75]	Коэффициент СОД/каталаза / SOD/catalase ratio Me [Q25; Q75]	Каталаза мкМ H2O2/мин / Catalase, H2O2/min. Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	500,8 ± 16,4 475,9 [421,5; 575,7]	135,47 ± 4,12 133,4 [121,2; 150,2]	3,749 ± 0,120 3,707 [3,265; 4,284]	34,53 ± 1,76 33,87 [26,85; 42,39]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy $n = 24$	483,6 ± 23,8 478,4 [420,9; 600,4]	78,01 ± 3,20 79,81 [69,66; 89,53] $p = 0,000000$	6,393 ± 0,376 5,846 [5,137; 8,046] $p = 0,000000$	40,60 ± 2,97 35,45 [31,26; 53,92] $p = 0,074986$
После ПХТ / After PCT $n = 24$	453,0 ± 21,6 444,8 [419,4; 497,7] $p = 0,079248$	80,73 ± 3,40 82,87 [68,2; 91,4] $p = 0,000000$	5,801 ± 0,372 5,709 [4,544; 6,88] $p = 0,000000$	38,34 ± 3,48 35,45 [24,91; 50,45]
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs $n = 24$	511,7 ± 30,2 496,5 [419,4; 573,5]	95,14 ± 3,86 93,93 [77,4; 103,6] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001424$	5,436 ± 0,306 5,377 [4,249; 5,916] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,052667$	39,18 ± 2,27 42,16 [29,91; 46,58]
Перед 3ДКВ / Before 3 DCVs $n = 24$	492,0 ± 30,6 491,8 [460,7; 537,5]	94,64 ± 4,23 92,45 [87,66; 100,6] $p = 0,000004$ $p^1 = 0,006156$	5,162 ± 0,118 5,32 [5,255; 5,342] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,045869$	32,61 ± 4,65 27,39 [21,17; 45,5]
После 3 ДКВ / After 3 DCVs $n = 24$	544,3 ± 59,0 494,9 [437,8; 506,9]	107,68 ± 1,18 107,8 [104,3; 111,3] $p = 0,000445$ $p^1 = 0,000002$	5,046 ± 0,540 4,424 [4,197; 4,555] $p = 0,001145$ $p^1 = 0,056144$	37,48 ± 4,41 43,78 [38,47; 44,23]
После 4 ДКВ / After 4 DCVs $n = 24$	417,3 ± 8,0 420,2 [384,6; 439,2] $p = 0,003249$ $p^1 = 0,061640$	84,46 ± 6,00 93,01 [63,36; 100,2] $p = 0,000000$	5,342 ± 0,524 4,508 [4,096; 6,788] $p = 0,000134$	58,47 ± 3,88 57,12 [49,37; 72,52] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001117$
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 24$	364,3 ± 9,6 366,5 [354,2; 372,6] $p = 0,000009$ $p^1 = 0,000018$	98,28 ± 3,04 93,08 [91,6; 108,6] $p = 0,000003$ $p^1 = 0,001630$	3,820 ± 0,176 3,758 [3,431; 3,955] $p^1 = 0,000001$	44,12 ± 6,93 31,67 [25,77; 76,13] $p = 0,074071$
После 6 ДКВ / After 6 DCVs $n = 24$	405,0 ± 6,5 413,4 [392,6; 417,4] $p = 0,005359$ $p^1 = 0,006219$	100,15 ± 3,94 98,65 [90,84; 109,5] $p = 0,000140$ $p^1 = 0,004616$	4,101 ± 0,208 4,202 [3,645; 4,557] $p^1 = 0,000770$	45,76 ± 7,15 38,65 [29,82; 61,7] $p = 0,030092$ $p^1 = 0,094582$
После 7 ДКВ / After 7 DCVs $n = 24$	509,8 ± 31,8 496,3 [422,5; 549]	92,18 ± 0,75 92,88 [92,04; 93,69] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,013284$	5,660 ± 0,292 5,323 [5,108; 5,945] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,088558$	37,92 ± 1,61 38,88 [36,4; 41,94]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

по биохимическим анализам в клинике, нормальное содержание церулоплазмينا в сыворотке крови составляет 303 ± 124 (300–580) мг/л, с возрастом увеличивается, особенно у женщин, а в плазме крови – 200–600 мг/л [16], что, учитывая молекулярную массу этого белка, примерно соответствует полученным нами значениям у здоровых женщин.

Поскольку особых различий между первичными больными и больными с прогрессирующими формами РШМ в активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты и ее глутатион зависимого звена выявлено не было, в таблицах 4 и 5 представлены средние данные для всех обследованных больных.

Таблица 5. Уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии

Table 5. The level of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in red blood cells of patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Глутатион мкМ/мг Hb / Glutathione mcM/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГПО, МЕ/мг Hb / GPO, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГР, МЕ/мг Hb / GR, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГТ, МЕ/мг Hb / GT, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy n = 20	31,49 ± 1,10 31,53 [27,62; 34,3]	251,2 ± 17,7 231,2 [178; 321,1]	7,57 ± 0,31 8,02 [6,2; 8,99]	62,00 ± 1,81 58,15 [53,9; 71,0]
До лечения / Before therapy n = 24	37,19 ± 1,76 35,54 [31,51; 41,01] $p = 0,007461$	545,7 ± 69,1 663,5 [265; 806,2] $p = 0,000033$	3,51 ± 0,50 4,22 [1,04; 5,37] $p = 0,000000$	57,35 ± 1,96 58,37 [50,3; 59,6]
После ПХТ / After PCT n = 24	30,60 ± 2,30 31,73 [25,6; 37,35] $p^1 = 0,025676$	318,5 ± 53,5 239,7 [112,6; 423,7] $p^1 = 0,012504$	4,29 ± 0,49 4,71 [3,53; 5,37] $p = 0,000000$	50,87 ± 1,19 50,32 [50,07; 55,6] $p = 0,000051$ $p^1 = 0,007960$
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs n = 24	31,78 ± 0,92 30,66 [28,36; 33,22] $p^1 = 0,017749$	427,2 ± 40,6 346,1 [217,9; 619,2] $p = 0,000333$	4,76 ± 0,55 5,2 [3,34; 7,22] $p = 0,000032$	57,73 ± 2,56 58,9 [49,7; 68,68]
Перед 3ДКВ / Before 3 DCVs n = 24	47,98 ± 3,62 47,21 [40,12; 56,4] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,004941$	500,1 ± 62,7 559 [518,2; 632,3] $p = 0,000013$	7,10 ± 0,60 7,2 [6,77; 7,46] $p^1 = 0,000161$	73,32 ± 4,17 81,46 [65,19; 83,1] $p = 0,006385$ $p^1 = 0,000552$
После 3 ДКВ / After 3 DCVs n = 24	39,37 ± 1,66 38,57 [36,1; 39,82] $p = 0,000510$	501,2 ± 12,6 515 [495,9; 524,9] $p = 0,000000$	5,14 ± 0,50 4,14 [4,01; 6,38] $p = 0,000258$ $p^1 = 0,048513$	64,32 ± 2,94 62,23 [58,19; 63,78] $p^1 = 0,052112$
После 4 ДКВ / After 4 DCVs n = 24	37,55 ± 2,60 36,12 [31,89; 47,4] $p = 0,015436$	508,1 ± 41,9 560 [533; 581,8] $p = 0,000000$	5,94 ± 0,64 4,7 [4,6; 7,83] $p = 0,014387$ $p^1 = 0,005039$	57,94 ± 1,52 57,7 [52,8; 61,04]
После 5 ДКВ / After 5 DCVs n = 24	38,38 ± 1,13 36,57 [35,84; 40,4] $p = 0,000484$	504,5 ± 53,9 565,3 [279,2; 591,9] $p = 0,000003$	4,95 ± 0,48 4,5 [3,77; 4,96] $p = 0,000048$ $p^1 = 0,000591$	63,53 ± 2,98 60,6 [58,79; 61,98]
После 6 ДКВ / After 6 DCVs n = 24	35,13 ± 0,72 35,98 [33,88; 36,38] $p = 0,084052$	344,2 ± 30,2 335,6 [265,8; 422,6] $p = 0,013055$ $p^1 = 0,002485$	5,48 ± 0,59 5,05 [4,1; 6,86] $p = 0,003328$ $p^1 = 0,000565$	67,75 ± 3,86 63,54 [60,05; 75,45] $p^1 = 0,020345$
После 7 ДКВ / After 7 DCVs n = 24	37,71 ± 1,08 35,95 [35,9; 36,7] $p = 0,002492$	282,8 ± 12,6 268,3 [249,3; 299,5] $p^1 = 0,000129$	5,59 ± 0,45 5,59 [4,28; 5,95] $p = 0,001756$ $p^1 = 0,000083$	67,23 ± 3,06 64,48 [61,05; 67,23] $p^1 = 0,010109$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению со значениями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

Активность СОД не претерпевала статистически значимых изменений на протяжении этапов исследования, включавших ПХТ и 3 цикла ДКВ. После 4, 5 и 6 циклов ДКВ снижение или нормализация повышенного уровня эритроцитарного МДА сопровождалось снижением активности СОД на 16,7–27,3 % ($p < 0,005$), т.е. в среднем на 21,0 % относительно здоровых женщин. Активность каталазы в эритроцитах была снижена до начала лечения и после ПХТ на 42,4 %, а на всех этапах вакцинотерапии – на 20,5–37,7 %, в среднем на 29,0 % (табл. 4).

Коэффициент соотношения активности СОД и каталазы (К СОД/каталаза), отражающий сбалансированность работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, был резко увеличен у больных РШМ до начала лечения и после проведения ПХТ – в 1,7 и 1,5 раз соответственно ($p = 0,000000$). После введения 2 и 3 ДКВ наблюдалась тенденция к снижению К СОД/каталаза на 15–21,1 % ($p = 0,053–0,056$), в среднем на 18,0 % относительно уровня до начала лечения. А после 5 и 6 циклов вакцинотерапии данный показатель был статистически значимо ниже показателей до лечения (на 35,9–40,2 %, $p < 0,001$, в среднем на 38,1 %) и не отличался от уровня у здоровых женщин.

Изучение показателей антиоксидантной системы в плазме крови показало, что, как видно из таблиц 1 и 2, оксидантная активность церулоплазмينا, изначально повышенная у первичных больных и с прогрессирующими формами РШМ, при вакцинотерапии снизилась до нормы во все сроки наблюдения. Лишь в группе первичных больных после 3 введения вакцины наблюдалась повышенная активность этого антиоксиданта плазмы крови, что возможно и объясняло нормализацию МДА именно на этом этапе вакцинотерапии (табл. 1).

Активность каталазы в плазме (табл. 4) была повышена на этапах вакцинотерапии в большей или меньшей степени с максимально высоким уровнем после введения 4 ДКВ (на 69,3 % выше нормы). При этом именно на данном сроке наблюдения было зафиксировано падение содержания МДА в плазме крови: у первичных больных – в 2,1 раз относительно здоровых женщин, $p = 0,0046$ и в 3,6 раз относительно исходного уровня, $p = 0,000025$ (табл. 1); у больных с прогрессирующими формами РШМ – до нормы (табл. 2); у больных с противопоказаниями для противоопухолевого лечения – до уровня ниже нормы и показателей до лечения в 2,2 и 2,5 раз соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3).

Каталаза не имеет внеклеточной формы, ее активность в плазме крови представлена ферментом, вышедшим из клеток, который, однако, как показывают полученные данные, сохраняет свою спо-

собность разлагать перекись водорода, образуемую при дисмутации супероксид-анион радикала, и тем самым способствовать снижению интенсивности ПОЛ в плазме крови. Антиоксидантное действие каталазы в плазме крови и ее роль в компенсации окислительного стресса показаны также при раке почки [18], аденокарциноме поджелудочной железы [19], у больных с рецидивами рака яичников [20].

В условиях сниженной активности каталазы в эритроцитах инаktivация пероксида водорода осуществлялась, по-видимому, глутатионпероксидазой (ГПО), активация которой наблюдалась у больных РШМ – более чем двукратное повышение на 117,2 %, ($p = 0,000000$) до начала лечения и на 37–102,3 % ($p \leq 0,01$), в среднем на 74,5 % на этапах вакцинотерапии. Повышение активности ГПО сопровождалось высоким содержанием восстановленного глутатиона – на 11,6–52,4 % ($p < 0,02$) в среднем на 25,0 % выше, чем у здоровых женщин на всех этапах после 2 цикла ДКВ (табл. 5). При этом отсутствие статистически значимой активации ГПО и относительно низкое содержание глутатиона в эритроцитах больных после ПХТ сопровождалось максимально высоким уровнем МДА, что подтверждает вклад глутатионовой системы в ограничение интенсификации ПОЛ.

Активность глутатионредуктазы (ГР), осуществляющей регенерацию восстановленного глутатиона из его окисленной формы, была снижена более чем вдвое (на 53,6 %) в эритроцитах крови больных до начала лечения, а после ПХТ снижение составляло 43,3 % относительно группы здоровых женщин (табл. 5). Проведение вакцинотерапии приводило к постепенному повышению активности этого фермента и перед 3 циклом ДКВ она не отличалась от активности у здоровых женщин, а после 4–7 циклов ДКВ была снижена лишь на 21,5–34,6 % ($p \leq 0,01$), превосходя показатели до лечения на 41–69,2 % ($p \leq 0,005$).

Активность глутатион-S-трансферазы (ГТ), относящейся, как и ГПО, к антиоксидантным ферментам глутатионовой системы, была снижена в эритроцитах после ПХТ на 18 % ($p = 0,00005$) относительно доноров и на 11,3 % ($p < 0,01$) относительно показателей до начала лечения (табл. 5). Затем наблюдался рост активности с максимумом перед 3 циклом ДКВ (выше нормы на 18,3 %, показателей до лечения – на 27,8 %), при 5–7 циклах активность ГТ была выше показателей до лечения на 17,2–18,1 % ($p < 0,05$).

Максимально выраженный ответ на проводимую специфическую иммунотерапию был получен у первичных больных РШМ IIIB–IV стадий. У 10 больных (83,3 %) в финале лечения, включавшего введение ДКВ, констатируется полная или частичная регрессия опухоли. Время без прогрессирования в этой группе

составило 35,9 месяцев; средняя продолжительность жизни равна 41,2 месяцам. Общая пятилетняя выживаемость в этой группе равна 33,3 %. Из 10 больных с рецидивными опухолями РШМ в 60 % наблюдений (6 больных) зарегистрировали стабилизацию процесса, в 20 % (2 больные) введение вакцины не остановило прогрессирование процесса. Время без прогрессирования и средняя продолжительность жизни в группе с рецидивными опухолями шейки матки составили соответственно 15,8 месяцев и 32 месяца. Во всех 5 наблюдениях инкурабельных больных РШМ St IVB, которые были отнесены консилиумом онкоцентра к 4 клинической группе из-за общего крайне тяжелого состояния вследствие генерализации опухолевого процесса (ECOG-ВОЗ 4 балла), после терапии ДКВ у больных была достигнута стабилизация процесса, длившаяся от 6 до 12 месяцев. Время без прогрессирования у этих больных составило 9,2 месяца. Общая продолжительность жизни в этой группе равна 14,8 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение вакцинотерапии способствовало усилению активности глутатионовой системы, которая становится важнейшим компонентом антиоксидантной защиты в крови больных распространенными и прогрессирующими формами рака шейки матки. Уже после 3–4 циклов ДКВ наблюдалась нормализация ПОЛ, резкое усиление которого имело место у больных РШМ при проведении им ПХТ.

Многокурсовая вакцинотерапия позволяла поддерживать окислительный статус крови на оптимальном уровне. На наш взгляд, полученные биохимические данные могут свидетельствовать о том, что формирование устойчивого ответа со стороны показателей свободнорадикального окисления и компонентов антиоксидантной системы после введения 4–7 ДКВ на фоне специального противоопухолевого лечения или в монорежиме может служить критерием эффективности предлагаемого способа лечения больных запущенными формами рака шейки матки.

Список источников

1. Одинцова И. Н., Писарева Л. Ф., Пикалова Л. В., Кудяков Л. А. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(5):48–54. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54>
2. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Чернов В. И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки. Рос.акад. наук, Сиб. отд-ние, НИИ онкологии Томского НИМЦ. Новосибирск: СО РАН, 2020.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена и филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf> Дата обращения: 30.01.2023.
4. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двандненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В., и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. Фундаментальные исследования. 2015;1-4:716–720. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37407>
5. Saha A, Chatterjee SK, Foon KA, Primus FJ, Sreedharan S, Mohanty K, Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice. *Cancer Res.* 2004 Jul 15;64(14):4995–5003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0626>
6. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
7. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol.* 2018 Apr;14:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
8. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett.* 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
9. Dawane JS, Pandit VA. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J Clin Diagn Res.* 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2012/4947.2654>
10. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
11. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
12. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017.

13. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29:A218–A219.
14. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2021;8(4):12–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
15. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000.
16. Камышников В. С., ред. Методы клинических лабораторных исследований. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
17. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. *Journal of Statistical Planning and Inference*. 2004;124(2): 379–398. [https://doi.org/10.1016/s0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3758(03)00211-8)
18. Герасименко М. Н., Зуков Р. А., Титова Н. М., Дыхно Ю. А., Модестов А. А., Попов Д. В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;5(53):39–43.
19. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Алейнов В. И., Немашкалова Л. А., Черярина Н. Д., Кит О. И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;2:89. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
20. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П., и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;4-2 (196-2):10–19.

References

1. Odintsova IN, Pisareva LF, Pikalova LV, Kudyakov LA. Epidemiological aspects of gynecologic cancer in Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(5):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54>
2. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernov VI. Radical trachelectomy for cervical cancer. Novosibirsk, 2020 (In Russ.).
3. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf> Accessed: 30.01.2023.
4. Vodolazhskiy DI, Menshenina AP, Dvadenko KV, Novikova IA, Zlatnik EY, Bakhtin AV, et al. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental Research*. 2015;1-4:716–720. (In Russ.). URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37407>
5. Saha A, Chatterjee SK, Foon KA, Primus FJ, Sreedharan S, Mohanty K, Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice. *Cancer Res*. 2004 Jul 15;64(14):4995–5003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0626>
6. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
7. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol*. 2018 Apr;14:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
8. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*. 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
9. Dawane JS, Pandit VA. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2012/4947.2654>
10. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Current Pharmacology Reports*. 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
11. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
12. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publ.; 2017. (In Russ.).
13. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29:A218–A219.
14. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Nemashkalova LA, Kachesova PS, Medvedeva DE, Maslov AA. Glutathione-depen-

dent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. Research and Practical Medicine Journal. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>

15. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ.; 2000. (In Russ.).
16. Methods of clinical laboratory research. Edited by Kamysnikov VS. Moscow: "MEDpress-inform" Publ.; 2013. (In Russ.).
17. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. Journal of Statistical Planning and Inference. 2004;124(2): 379–398. [https://doi.org/10.1016/s0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3758(03)00211-8)
18. Gerasimenko MN, Zukov RA, Titova NM, Dykhno YuA, Modestov AA, Popov DV. Antioxidant system and markers of oxidative stress in renal cell cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012;5(53):39–43. (In Russ.).
19. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. Modern Problems of Science and Education. 2020;2:89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
20. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maximova NA, Menshenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2017;4-2 (196-2):10–19. (In Russ.).

Информация об авторах:

Меньшенина Анна Петровна  – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5191-1758>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Каплиева Ирина Викторовна – д.б.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146

Information about authors:

Anna P. Menshenina  – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5191-1758>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN-код: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Lyudmila A. Nemashkalova – Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN-код: 1355-8652, AuthorID: 734146

Вклад авторов:

Меньшенина А. П. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Франциянц Е. М. – научное руководство, научное редактирование;
Моисеенко Т. И. – обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных;
Вереникина Е. В. – сбор, анализ и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – доработка текста, научное редактирование текста;
Немашкалова Л. А. – обработка материала, проведение биохимических исследований.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Menshenina A. P. – study concept and design, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing;
Goroshinskaya I. A. – study concept and design, draft writing, conclusions;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance, scientific editing;
Moiseenko T. I. – material processing, data collection, analysis and interpretation;
Verenikina E. V. – data collection, analysis and interpretation;
Kaplieva I. V. – manuscript revision, scientific editing;
Nemashkalova L. A. – material processing, biochemical studies.
All authors contributed equally to the manuscript preparation.