



ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А.Горошинская*, Е.М.Франциянц, В.И.Алейнов, Л.А.Немашкалова, Н.Д.Черярина, А.В.Шапошников, Е.А.Дженкова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и функционирования разных звеньев антиоксидантной системы в крови больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите.

Пациенты и методы. В крови 51 больного до начала лечения и 22 доноров были исследованы содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, активность и содержание антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), содержание восстановленного глутатиона и тиоловый статус крови, а также содержание витаминов Е и А как показателей неферментативного звена антиоксидантной системы. На основании гистологического исследования опухолей больные были разделены на группы: нейроэндокринный рак поджелудочной железы (РПЖ), аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ), аденокарцинома ПЖ с нейроэндокринным компонентом, выделена также группа больных хроническим панкреатитом.

Результаты. По большинству изученных показателей нейроэндокринный рак отличается от аденокарциномы ПЖ более выраженным нарушением сбалансированности работы всех звеньев антиоксидантной системы, что способствует большей интенсификации свободнорадикальных процессов. Для хронического панкреатита было характерно более низкое содержание всех изученных антиоксидантных ферментов, а также снижение тиолового статуса крови по сравнению со злокачественным поражением ПЖ, с чем, возможно, связан максимально высокий уровень МДА в плазме больных хроническим панкреатитом. При этом содержание витамина Е при хроническом панкреатите было значимо выше, чем при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом.

Заключение. Наиболее выраженное нарушение окислительного статуса является одной из метаболических особенностей нейроэндокринного рака. Различия, выявленные у больных нейроэндокринным раком, аденокарциномой и панкреатитом, могут быть полезными как при диагностике разных видов поражения поджелудочной железы, так и для оценки состояния больных в динамике проводимого лечения.

Ключевые слова:

аденокарцинома поджелудочной железы, нейроэндокринный рак, хронический панкреатит, окислительный статус крови, антиоксидантные ферменты, витамины Е и А

Оформление ссылки для цитирования статьи

Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Алейнов В.И., Немашкалова Л.А., Черярина Н.Д., Шапошников А.В., Дженкова Е.А. Особенности регуляции редокс-статуса крови больных при разных видах поражения поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 30–46. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-3>

Для корреспонденции

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: iagor17@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>
SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968
ResearcherID: Y-2277-2018
Scopus Author ID: 79968

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 27.02.2020, Рецензия (1) 18.03.2020, Рецензия (2) 27.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

PECULIARITIES OF REDOX STATUS REGULATION IN BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF PANCREATIC LESIONS

I.A.Goroshinskaya*, E.M.Frantsiyants, V.I.Aleynov, L.A.Nemashkalova, N.D.Cheryarina, A.V.Shaposhnikov, E.A.Dzhenkova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. A comparative analysis of the intensity of lipid peroxidation and the functioning of various units of the antioxidant system in the blood of patients with malignant pancreatic lesions and with chronic pancreatitis.

Patients and Methods. The content of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates, the activity and content of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase), the content of reduced glutathione and blood thiol status, as well as the content of vitamins E and A (as indicators of the non-enzymatic link of the antioxidant system), were studied in the blood of 51 patients before treatment and 22 donors. Based on a histological study of tumors, patients were divided into groups: neuroendocrine pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma with a neuroendocrine component; a group of patients with chronic pancreatitis was also identified.

Results. According to most of the studied parameters, neuroendocrine cancer differs from pancreatic adenocarcinoma in a more pronounced imbalance in the functioning of all units of the antioxidant system, which contributes to a greater intensification of free radical processes. Chronic pancreatitis was characterized by a lower content of all the studied antioxidant enzymes, as well as a decrease in the thiol status of the blood as compared with a malignant pancreatic lesion, which was possibly associated with the highest MDA level in the plasma of patients with chronic pancreatitis. At the same time, the content of vitamin E in chronic pancreatitis was significantly higher than for adenocarcinoma and adenocarcinoma with a neuroendocrine component.

Conclusions. The most pronounced violation of oxidative status is one of the metabolic features of neuroendocrine cancer. Differences revealed in patients with neuroendocrine cancer, adenocarcinoma and pancreatitis can be useful both in the diagnosis of different types of pancreatic lesions and for assessing the state of patients during treatment.

Keywords:

pancreatic adenocarcinoma, neuroendocrine cancer, chronic pancreatitis, oxidative status of the blood, antioxidant enzymes, vitamins E and A

For citation

Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Aleynov V.I., Nemashkalova L.A., Cheryarina N.D., Shaposhnikov A.V., Dzhenkova E.A. Peculiarities of redox status regulation in blood of patients with different types of pancreatic lesions. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 30-46. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-3>

For correspondence

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 79968

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 27.02.2020, Review (1) 18.03.2020, Review (2) 27.04.2020, Accepted 24.06.2020

Ежегодно в мире более 200 тысяч человек умирают от рака поджелудочной железы (РПЖ), что выводит эту локализацию злокачественного процесса на 4-е место по смертности как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Ожидается, что к 2030 г. РПЖ станет второй по значимости причиной смерти от рака в США [3]. В России прирост смертности от РПЖ за период 2008–2018 гг. достиг 20% (для обоих полов), незначительно уступая лишь приросту смертности от опухолей ЦНС (21,98%). При этом наблюдается ежегодный прирост новых случаев РПЖ, и в 2018 г. число заболевших составило 19 165 человек (9361 мужчина и 9804 женщины), что превысило показатели 2008 г. на 32,7% у мужчин и на 39,3% у женщин. Средний возраст заболевших мужчин 65,5 года, женщин — 71,5 года, и эти показатели увеличились лишь на 2% по сравнению с 2008 г. В Ростовской области стандартизированный показатель смертности в 2018 г. от РПЖ несколько ниже, чем во всем Южном ФО (6,17) и по России в целом (6,59), и составляет 5,54 на 100 тыс. населения (8,19 у мужчин и 3,59 у женщин) [4].

Высокая смертность больных РПЖ обуславливает актуальность изучения метаболических особенностей разных видов заболевания поджелудочной железы, что может способствовать разработке дополнительных показателей для более раннего выявления злокачественных опухолей этого органа. Известно, что процессы свободнорадикального окисления и развитие оксидативного стресса играют важную роль в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии [5, 6, 7]. Выявлены активация перекисного окисления липидов, функционально значимые изменения компонентов системы оксида азота и глутатионзависимой системы в тканях опухоли и немалигнизированных органах в динамике роста экспериментальной меланомы мышей [8, 9, 10].

Генерация активных радикалов кислорода и азота, активация свободнорадикального окисления в физиологических условиях уравновешены функционированием антиоксидантной системы. Важная роль в защите клеток и тканей от окислительного стресса отводится как ферментативным антиоксидантам (церулоплазмин, аскорбиновая кислота, витамины А, Е, глутатион), так и антиоксидантным ферментам, таким как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза. Функционированию ферментативных и ферментативных антиоксидантных систем придают большое значение в регуляции процессов, поддерживающих прогрессию опухоли и развитие ее резистентности к проводимому лечению [11, 12]. Показана роль ак-

тивации редокс-зависимой системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE в выживании опухолевых клеток в условиях окислительного стресса, что может лежать в основе устойчивости опухолей к радио- и химиотерапии [13]. Дискутируется возможность применения регуляторов этой системы при профилактике и терапии злокачественных новообразований [14].

Целью данного исследования явился сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и функционирования разных звеньев антиоксидантной системы в крови больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные, полученные в крови 51 больного с предварительным диагнозом РПЖ и 22 условно здоровых мужчин и женщин без злокачественных заболеваний (группа доноров). Все обследованные дали добровольное информированное согласие на использование материала для научных исследований. По результатам гистологического исследования образцов опухоли, полученных в процессе оперативного лечения больных, была выделена группа больных хроническим панкреатитом и сформированы 3 группы со злокачественным поражением поджелудочной железы в зависимости от экспрессии двух нейроэндокринных маркеров: хромогранина А и синаптофизина. Больных хроническим панкреатитом оказалось 9 человек (6 мужчин и 3 женщины), нейроэндокринным РПЖ (уровень Ki67 более 20% у всех больных, вошедших в группу) — 12 человек (6 мужчин и 6 женщин), аденокарциномой поджелудочной железы — 9 человек (6 мужчин и 3 женщины), аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом, составляющим от 1% до 30%, — 21 человек (9 мужчин и 12 женщин). Значимых возрастных различий по группам выявлено не было, все больные находились в возрастном диапазоне 50–79 лет, средний возраст $60 \pm 2,9$ года. В группу доноров вошли 11 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых составил $58,1 \pm 2,4$ года.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов судили по содержанию в плазме и эритроцитах крови первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) диеновых конъюгатов и вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты. Состояние ферментативного звена антиоксидантной системы крови оценивали, определяя в эритроци-

тах активность ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионредуктазы (ГР), а также содержание в плазме крови двух изоформ супероксиддисмутазы (СОД1 и СОД3), каталазы, ГР и двух изоформ глутатионпероксидазы (ГПО1 и ГПО3). Активность СОД (КФ 1.15.1.1) в эритроцитах определяли методом Misra H.P., Fridovich I. (1972) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде. За единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50% торможение реакции, и выражали в усл. ед./мг гемоглобина (Hb). Активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) определяли в эритроцитах и плазме крови методом с использованием молибдата аммония и выражали в эритроцитах в мкмольх H_2O_2 /мин×мгHb, в плазме крови — в нмольх H_2O_2 /мин×мл плазмы. Активность ГР (КФ 2.1.5.18) определяли по скорости окисления NADPH в присутствии окисленного глутатиона при 340 нм и выражали в МЕ/мг гемоглобина. И использованные общепринятые спектрофотометрические методы определения диеновых конъюгатов, МДА, активности СОД и каталазы описаны в методических рекомендациях [15]. Исследовали также уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах крови [15] и тиоловый статус методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Immundiagnostik AG (Германия). Содержание СОД1 и СОД3 определяли ИФА-методами с использованием соответствующих наборов («БиоХимМак», Россия). Содержание каталазы, ГПО1 и ГПО3 определяли ИФА-методами (ELISA), содержание ГР — ИФА-методом (Cusabio). О состоянии неферментативного звена антиоксидантной системы судили по содержанию альфа-токоферола (витамин Е) и ретинола (витамин А), которое определяли в плазме крови ИФА-методами (ELISA).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0, используя критерии Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни для двух независимых выборок. Данные в группах предварительно проверялись на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова и по W-критерию Шапиро–Уилка для малых выборок. В таблицах данные представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего. Определяли также медиану (Me), которая во всех исследованных группах практически не отличалась от M . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ или имеющими тенденцию к значимости при $0,1 > p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в крови оценивали по содержанию молекулярных продуктов: наиболее стабильного соединения — вторичного продукта ПОЛ МДА и первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов, которые представляют собой конъюгированные структуры диальдегида, появляющиеся при образовании гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот. Следует отметить, что МДА рассматривают как единственный продукт ПОЛ, соответствующий уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса [16].

Ранее нами было показано, что содержание МДА при злокачественном поражении поджелудочной железы было повышено только в плазме крови больных нейроэндокринным РПЖ и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом на 27–38%, в то время как содержание диеновых конъюгатов возрастало в 2–3 раза во всех группах [17].

В таблице 1 представлены результаты исследования продуктов ПОЛ в сравнительном аспекте при хроническом панкреатите и злокачественном поражении поджелудочной железы.

У больных хроническим панкреатитом содержание МДА в плазме крови было увеличено на 74,3% относительно группы доноров и статистически значимо превышало содержание этого показателя во всех других группах больных: на 37% при нейроэндокринном РПЖ, на 76% при аденокарциноме поджелудочной железы и на 26% относительно аденокарциномы с нейроэндокринным компонентом. В отличие от плазмы крови значимых изменений МДА в эритроцитах при патологии поджелудочной железы ни в одной из групп больных выявлено не было.

Содержание диеновых конъюгатов было повышено как в плазме крови, так и в эритроцитах во всех исследованных нами группах больных. При хроническом панкреатите увеличение составляло 2,2 раза в плазме и в эритроцитах, при нейроэндокринном РПЖ достигало 2,6 раза и 2,9 раза соответственно, при аденокарциноме — 2,5 раза и 2,9 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — 2,2 раза в плазме крови, а в эритроцитах просматривалась лишь тенденция к увеличению.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты — СОД и каталазы, содержанию восстановленного глутатиона, активности ГР и уровню витаминов А и Е — неферментативных компонентов антиоксидантной системы.

СОД является основным антиоксидантным ферментом, осуществляющим реакцию дисмутации

супероксид-анион радикала (O_2^-). Широкое участие супероксидных радикалов в ферментативных реакциях синтеза простагландинов и метаболизма ксенобиотиков, а также клеточной пролиферации и экспрессии ряда генов позволяет рассматривать СОД как фермент, выполняющий не только защитную, антиоксидантную, но и регуляторную функции, будучи ключевым звеном регуляции стационарной концентрации O_2^- [18]. Как снижение, так и повышение СОД-активности может являться причиной развития патологических процессов: в первом случае вследствие недостаточной защиты от активных кислородных метаболитов, во втором — в результате цитотоксического действия H_2O_2 , образующейся при дисмутации O_2^- . Существует несколько форм СОД. К основным

у млекопитающих относятся 3 изоформы СОД: медь-цинковая (Cu, Zn-СОД; СОД1), марганцевая (Mn-СОД; СОД2) и экстрацеллюлярная (Э-СОД; СОД3). Описана также Fe-СОД, филогенетически близкая к Mn-СОД.

Нами исследована в эритроцитах активность Cu, Zn-СОД, являющейся основной изоформой фермента, локализованной в цитоплазме и внутриклеточных структурах эукариот (табл. 2). Активность СОД в эритроцитах крови была статистически высокозначимо снижена во всех группах больных: при хроническом панкреатите на 36%, при нейроэндокринном РПЖ — на 39,7%, при аденокарциноме поджелудочной железы — на 35,2% ($p=0,000000$), при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 25,1% ($p=0,000002$).

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разного гистотипа

Table 1. Content of lipid peroxidation products in plasma and red blood cells of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl MDA nM /ml of plasma	МДА эр. нМ/мл 1% гемолизата / RBC MDA nm/ml of 1% hemolysate	Диеновые конъюгаты пл. ед./ мл плазмы / PI diene conjugates, units / ml of plasma.	Диеновые конъюгаты эр.ед./мл 20% гемолизата / RBC Diene conjugates. units / ml of 20% hemolysate
Доноры, $n=22$ / Donor, $n=22$	5,767±0,269	2,718±0,161	0,89±0,159	0,378±0,082
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	10,05±0,429*	2,814±0,254	1,93±0,158*	0,82±0,092*
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	7,337±0,534*, **	2,66±0,285	2,357±0,178*	1,112±0,18*
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	5,71±0,313**	2,325±0,274	2,191±0,258*	1,09±0,204*
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), $n=21$	7,979±0,551*, **, ****	2,756±0,152	1,949±0,168*	0,617±0,095*, ****, ****
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component				
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$.	9,32±0,699*	2,86±0,174	1,448±0,081*	0,612±0,147
Аденокарцинома с 10% н.э. комп., $n=6$ / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., $n=6$	6,8±0,435*, **	3,03±0,275	2,36±0,298*	0,828±0,064*
Аденокарцинома с 30% н.э. комп., $n=3$ / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., $n=3$	4,973±0,266**	1,79±0,104*, **	3,13±0,156*	0,257±0,064

Примечание: статистическая значимость различий: * — относительно группы доноров; ** — относительно группы с хроническим панкреатитом; *** — относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** — относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: the statistical significance of differences: * — relative to the donor group; ** — relative to the group with chronic pancreatitis; *** — relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** — relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

Активность каталазы в эритроцитах также была снижена во всех группах больных: при хроническом панкреатите на 25,5%, при аденокарциноме поджелудочной железы — на 43,4%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 31%. Наиболее выраженное снижение было выявлено при нейроэндокринном РПЖ — на 46,5%, а также у больных аденокарциномой с 10% нейроэндокринного компонента — на 44,7%.

Несмотря на однонаправленные изменения активности двух основных антиоксидантных ферментов, коэффициент их соотношения, отражающий скоординированность сопряженной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты — СОД и каталазы в эритроцитах, изменялся по-разному. При хроническом панкреатите выявлено незначительное по величине, но статистически значимое снижение коэффициента СОД/каталаза (на 13,9%, $p=0,021$). У большинства больных остальных групп имело место повышение этого показателя: при нейроэндокринном РПЖ в среднем на 15,7%, при аденокарциноме поджелудочной

железы — на 19,1% ($p<0,05$). Наибольшее увеличение соотношения СОД и каталазы наблюдалось у больных с аденокарциномой при наличии 10% нейроэндокринного компонента — коэффициент СОД/каталаза превышал уровень в группе доноров на 56,8%, у больных хроническим панкреатитом — на 82% ($p<0,00001$) и был статистически значимо выше, чем в группах больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой поджелудочной железы на 31,7–35,5% ($p=0,01–0,02$).

Каталаза является вторым ферментом первой линии антиоксидантной защиты, функционально сопряженным с СОД, поскольку осуществляет разложение H_2O_2 , образуемой при дисмутации супероксид-анион радикала. В организме человека максимальное содержание фермента обнаружено в эритроцитах. Во внеклеточных жидкостях она быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов и, как считают, не играет существенной защитной роли, однако при некоторых заболеваниях, сопровождаемых острыми воспалительными процессами, повыше-

Таблица 2. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разных гистотипов
Table 2. The activity of antioxidant enzymes in red blood cells of patients with lesions of the pancreas of different histotype

Группы / Groups	СОД ед. актив./мл / SOD a.u./ml	Каталаза мкМ H_2O_2 /мин. ×мг Hb / Catalase mcM H_2O_2 /min. ×mg Hb	Коэффициент СОД/каталаза / Coefficient SOD/ catalase
Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$	446,6±13,8	129,9±5,26	3,513±0,111
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	286,0±15,2 *	96,79±7,63 *	3,025±0,142 *
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	269,1±13,5 *	69,51±5,42 *. **	4,065±0,308*. **
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	289,3±14,9 *	73,49±7,58 *	4,183±0,338 *. **
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), $n=21$	334,6±15,1 *, ***, ****	89,64±4,66 *, ***, ****	3,895±0,226 **
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component			
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$	321,3±20,7 *	97,92±4,79 *	3,264±0,11
Аденокарцинома с 10% н.э. комп., $n=6$ / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., $n=6$	381,5±21,5 *. **	71,81±9,58 *	5,507±0,368 *. **, ***, ****
Аденокарцинома с 30% н.э. комп., $n=3$ / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., $n=3$	294,3±28,9 *	92,19±9,91 *	3,199±0,03

Примечание: статистическая значимость различий: * – относительно группы доноров; ** – относительно группы с хроническим панкреатитом; *** – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: the statistical significance of differences: * – relative to the donor group; ** – relative to the group with chronic pancreatitis; *** – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

ние содержания каталазы в сыворотке крови может препятствовать окислению функционально важных молекул и структур [18].

В этой связи мы исследовали не только активность каталазы в эритроцитах, но и ее активность и содержание в плазме крови, а также содержание СОД1 и СОД3 в плазме крови (табл. 3).

Различия активности каталазы в плазме крови больных относительно группы доноров были в основном на уровне тенденции к статистической значимости ($p=0,056-0,079$). Однако при сравнении между собой групп больных с разной гистологической картиной поражения поджелудочной железы были выявлены существенные различия. Наиболее низкая активность каталазы в плазме наблюдалась у больных нейроэндокринным раком, наиболее высокая — при аденокарциноме и особенно при аденокарциноме с 10% нейроэндокринного компонен-

та, где она была выше, чем при нейроэндокринном раке на 50,7–57,1% ($p=0,0022-0,0029$). Анализируя уровень продуктов ПОЛ в этих группах, можно предположить, что высокая активность каталазы в плазме способствует низкому содержанию МДА, которое у таких больных оставалось на уровне, близком к значению у доноров. В то же время отсутствовала какая-либо зависимость между содержанием диеновых конъюгатов и активностью каталазы в плазме.

Содержание молекул каталазы было повышено во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы: при нейроэндокринном РПЖ — на 33,2%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — на 27,1% ($p=0,02$), при аденокарциноме поджелудочной железы — на 82% ($p=0,002$) относительно группы доноров. Напротив, у больных хроническим панкреатитом просматривалась тенденция к более низ-

Таблица 3. Активность каталазы и содержание ферментов антиоксидантной защиты в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов
Table 3. Catalase activity and content of antioxidant protection enzymes in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	Активность каталазы нм H ₂ O ₂ / мин. / The activity of catalase nm H ₂ O ₂ / min.	Содержание каталазы нг/мл / Catalase content ng/ml.	Содержание СОД1 нг/мл / Content SOD 1 ng/ml	Содержание СОД3 нг/мл / Content SOD 3 ng/ml
Доноры, n=22 / Donors, n=22	29,64±1,66	0,295±0,025	8,165±0,617	8,058±0,601
Хронический панкреатит, n=9 / Chronic pancreatitis, n=9	31,39±2,16	0,221±0,018	4,846±0,833 *	5,697±0,875 *
Нейроэндокринный РПЖ, n=12 / Neuroendocrine PC, n=12	23,83±2,26*, **	0,393±0,031*, **	11,949±0,504*, **	7,306±1,264
Аденокарцинома ПЖ, n=9 / Pancreatic adenocarcinoma, n=9	35,9±2,75 *, **	0,537±0,097 *, **	9,786±1,224 **	7,162±1,079
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), n=21 / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), n=21	27,78±2,41 ****	0,375±0,022 *, **	12,923±0,564 *, **	7,653±0,617
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component				
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, n=12 / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, n=12	24,31±2,55	0,393±0,031 *, **	13,908±0,66 *, **	8,572±0,753 **
Аденокарцинома с 10% н.э. комп., n=6 / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., n=6	37,44±2,73 *, **	0,35±0,047 **	12,963±0,985 *, **	5,054±0,637 *
Аденокарцинома с 30% н.э. комп., n=3 / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., n=3	22,34±4,31	0,353±0,033 **	9,967±1,007 **	9,173±1,026 **

Примечание: статистическая значимость различий: * – относительно группы доноров; ** – относительно группы с хроническим панкреатитом; *** – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** – относительно группы с аденокарциномой поджелудочной железы.

Note: the statistical significance of differences: * – relative to the donor group; ** – relative to the group with chronic pancreatitis; *** – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

кому содержанию каталазы в плазме относительно группы доноров ($p=0,085$), и показан статистически значимо более низкий уровень относительно всех групп онкологических больных — различия достигали 41,1–43,8% ($p=0,0002–0,0003$) относительно больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом и 58,8% ($p=0,0056$) — относительно больных с аденокарциномой.

Содержание СОД1 было повышено у больных с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом на 46,3% ($p=0,0002$) и 58,3% ($p=0,000002$) соответственно, а у больных хроническим панкреатитом снижено на 40,6% ($p=0,005$) относительно группы доноров. Вследствие этого во всех группах со злокачественным поражением поджелудочной железы содержание СОД1 в плазме крови в 2–3 раза превышало содержание этого белка у больных хроническим панкреатитом.

В отличие от СОД1 содержание СОД3 не было повышено ни в одной из групп больных, статистически значимо более низким относительно группы доноров оно было при хроническом пан-

креатите и в подгруппе больных аденокарциномой с 10% нейроэндокринного компонента — на 29,3% и 37,3% соответственно.

Нами также были подсчитаны соотношения между активностью и содержанием ферментов для СОД и каталазы. Как было показано ранее, данные показатели для обоих ферментов были снижены во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы с максимально низким уровнем относительно группы доноров при нейроэндокринном раке — снижение на 62,8% для СОД и 45,2% для каталазы [17].

В таблице 4 представлены коэффициент отношения активности СОД эритроцитов к содержанию цитозольной формы фермента (Cu/ZnSOD; СОД1) и коэффициент отношения активности и содержания каталазы в плазме крови больных РПЖ разного гистотипа в сравнении с данными показателями при хроническом панкреатите.

В отличие от больных со злокачественным поражением поджелудочной железы, при хроническом панкреатите наблюдалось увеличение коэффициента соотношения активности к содержанию каталазы в плазме крови на 32,6%, а соотношение активности

Таблица 4. Соотношение активности и содержания супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов
Table 4. The ratio of activity and content of superoxide dismutase and catalase in the blood of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	Коэффициент активность/ содержание Cu/Zn СОД усл. ед./мл / Activity coefficient/ Cu/Zn content SOD conv.units./ml	Коэффициент активность/ содержание каталазы усл. ед./мл / Activity coefficient/ catalase content conv.units/ ml
Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$	61,86±5,3	110±8,16
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	67,13±9,49	145,88±9,68 * $p=0,017447$
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	23,04±1,66 *. **	60,3±4,89 *. **
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	34,56±5,38 *. **	78,85±8,87 *. **
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом (н.э. комп.), $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component (n.e. comp.), $n=21$	26,66±1,45 *. **	75,42±7,05 *. **
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component		
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$	23,45±2,06 *. **	59,47±5,45 *. **
Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., $n=9$ / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., $n=9$	29,88±1,46 *. **, ***	96,68±11,7 **, ***

Примечание: статистическая значимость различий: * — относительно группы доноров; ** — относительно группы с хроническим панкреатитом; *** — между подгруппами по содержанию нейроэндокринного компонента.
Note: statistical significance of differences: * — relative to the donor group; ** — relative to the group with chronic pancreatitis; *** — between subgroups according to the content of the neuroendocrine component.

к содержанию СОД не отличалось от значения в группе доноров. В результате коэффициент активности к содержанию каталазы во всех группах с опухолями поджелудочной железы был статистически значимо ниже, чем при хроническом панкреатите: при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом в среднем на 47,6%, а при нейроэндокринном раке — на 58,7% ($p < 0,000001$). Коэффициент активности к содержанию СОД при опухолевом поражении был также ниже, чем при хроническом панкреатите, на 48,5–65,7% ($p < 0,01–0,000001$).

Поскольку снижение обоих коэффициентов относительно группы доноров при аденокарциноме поджелудочной железы было существенно менее выраженным, чем при нейроэндокринном раке, и составляло лишь 44,1% для СОД и 28,3% для каталазы, различия по сравнению с хроническим панкреатитом также были ниже при аденокарциноме — 48,5% и 45,9%, чем при нейроэндокринном раке. При этом следует отметить, что коэффициент соотношения активности к содержанию каталазы в плазме сильно зависел от количества нейроэндокринных клеток. В подгруппе больных, у которых обнаружен только 1% нейроэндокринного компонента, коэффициент был на 45,9% ниже, чем в группе доноров, и на 59,2% ниже относительно больных хрониче-

ским панкреатитом, а при наличии 10–30% — лишь на 12,1% и 33,7% соответственно. Сходная картина наблюдалась и для СОД: при наличии 1% нейроэндокринного компонента снижение коэффициента активности/содержание составляло 62,1% относительно доноров и 65,1% — относительно хронического панкреатита, а при наличии 10–30% — 51,7% и 55,5% соответственно. Различия между подгруппами были статистически значимыми: для коэффициента СОД — $p = 0,022$, для коэффициента каталазы — $p = 0,005$.

Снижение не только активности, но и соотношения активности к содержанию ферментов первой линии антиоксидантной защиты в плазме крови, а также появление дисбаланса между СОД и каталазой (на что указывает изменение коэффициента активностей этих ферментов в эритроцитах) свидетельствуют о существенном нарушении ферментативного звена антиоксидантной защиты при аденокарциноме и, особенно, при нейроэндокринном раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень в плазме крови молекул СОД1 и каталазы, выявленный нами во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы, может быть связан с выходом этих ферментов из мест локализации в результате увеличения проницаемости клеточных мембран.

Таблица 5. Содержание восстановленного глутатиона и тиоловый статус в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов

Table 5. The content of reduced glutathione and thiol status in the blood of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	Восстановленный глутатион мкм/мгHb / Reduced glutathione microns / mg Hb	Тиоловый статус / Thiol status
Доноры, $n=18-22$ / Donors, $n=18-22$	43,18±2,85 (22)	1822±65,4 (18)
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	35,46±2,86	2583±307 *
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	41,17±3,45	4045±447 *, **
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	35,66±3,07	4454±404 *, **
Аденокарцинома с н.э. комп., $n=21$ / Adenocarcinoma with n.e. comp., $n=21$	37,7±2,52	3929±244 *, **
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component		
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$	37,72±2,23	3991±367 *, **
Аденокарцинома с 10% н.э. комп., $n=6$ / Adenocarcinoma with 10% of n.e. comp., $n=6$	28,66±3,74 *	3383±312 *
Аденокарцинома с 30% н.э. комп., $n=3$ / Adenocarcinoma with 30% of n.e. comp., $n=3$	55,74±4,49 **	4770±235 *, **

Примечание: статистическая значимость различий: * — относительно группы доноров; ** — относительно группы с хроническим панкреатитом.
Note: statistical significance of differences: * — relative to the donor group, ** — relative to the group with chronic pancreatitis.

Характерной особенностью больных хроническим панкреатитом явился низкий уровень содержания в плазме крови всех изученных ферментов (СОД1, СОД3 и каталазы), который был значимо ниже относительно уровня и у доноров, и у онкологических больных. При аденокарциноме наблюдалось выраженное повышение как активности, так и содержания каталазы в плазме крови, что, по-видимому, обеспечивало более низкое содержание МДА. Полученные нами данные позволяют думать о наличии антиоксидантных свойств не только у эритроцитарной каталазы, но и у фермента, выходящего в кровь. В то время как ранее считалось, что данный фермент, не имеющий собственной внеклеточной формы, не играет существенной роли в антиоксидантной защите [19].

Особенно важная роль в системе антиоксидантной защиты придается глутатиону и сопряженной с ним ферментативной системе [10, 20, 21]. Восстановленный глутатион является не только ловушкой свободных радикалов, но и участвует в восстановлении поврежденных клеток, защите тиоловых групп белков от окислительного повреждения, важен для репарации и экспрессии ДНК, регенерирует другие окисленные низкомолекулярные антиоксиданты, например, витамин С и витамин Е [22, 23]. Состояние глутатионзависимой системы рассматривают в качестве одного из основных ключевых компонентов патофизиологии рака [24].

В этой связи мы исследовали содержание восстановленного глутатиона (GSH), тиоловый статус, активность и содержание ГР, содержание двух форм глутатионпероксидазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов.

Ни в одной из основных групп больных не выявлено значимых отличий уровня восстановленного глутатиона по сравнению с группой без онкопатологии, а также с больными панкреатитом. Можно лишь отметить незначительно более высокое содержание глутатиона у больных нейроэндокринным РПЖ, особенно, в подгруппе больных аденокарциномой с 30% содержанием нейроэндокринного компонента, у которых отмечен значимо более высокий уровень глутатиона как относительно больных с аденокарциномным гистотипом опухоли ($p=0,0071$), так и больных с хроническим панкреатитом ($p=0,0048$).

Восстановленный глутатион является основным метаболитом, определяющим тиоловый статус крови. Под тиоловым статусом понимают количество в крови сульфгидрильных групп, как связанных с белком, так и свободных SH-групп, в том числе SH-групп GSH. Этот показатель был повышен во всех группах со злокачественным поражением поджелудочной железы как относительно группы доноров

на 115,6–144,5% ($p\leq 0,000002$), так и относительно больных хроническим панкреатитом — на 52,1–72,4% ($p\leq 0,002–0,02$). Особенно высоким тиоловый статус был у больных аденокарциномой с 30% содержанием нейроэндокринного компонента, соответственно на 162% и 84,7% выше, чем у доноров и при хроническом панкреатите.

Сохранение оптимального для клетки соотношения восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона является существенным для ее жизнеспособности [24, 25]. Нарушение внутриклеточного баланса форм глутатиона наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования. Повышение тиолового статуса и увеличение коэффициента GSH/GSSG было показано в опухолевой и перитуморальной тканях желудка [26].

Выявленное в нашем исследовании статистически значимо более выраженное увеличение тиолового статуса при всех видах злокачественного поражения поджелудочной железы по сравнению с хроническим панкреатитом позволяет думать о включении адаптивных механизмов регулирования редокс-статуса, посредством которых организм пытается бороться со злокачественной агрессией.

Ферментом, осуществляющим регенерацию окисленного глутатиона в восстановленный, является ГР.

Нами исследованы активность ГР в гемолизате эритроцитов и содержание фермента в плазме крови. Был также вычислен коэффициент соотношения активности и содержания ГР, хотя мы создавали условность данного показателя, учитывая различия объектов исследования. Полученные данные представлены в таблице 6.

Активность ГР была ниже, чем в группе доноров, во всех группах больных, за исключением больных аденокарциномой и в подгруппе с минимальным количеством нейроэндокринного компонента. Наиболее низкая активность фермента была выявлена при нейроэндокринном раке — на 77,2% ниже, чем у доноров, и на 63,4% ниже, чем при хроническом панкреатите ($p=0,000000$). При хроническом панкреатите активность фермента была ниже, чем у доноров, — на 37,7% ($p<0,01$). При аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом активность фермента была в среднем ниже, чем у доноров, на 23,9% ($p<0,05$) и снижалась по мере увеличения содержания нейроэндокринного компонента, при наличии 30% нейроэндокринных клеток различие достигало 72,5% ($p=0,003$). Были выявлены статистически высоко значимые различия между подгруппами с 1% и 10–30% наличием нейроэндокринного компонента: активность ГР во втором случае была ниже в 2,3 раза ($p<0,0001$), а коэффициент активность/содержание фермента — в 3,5 раза ($p=0,000000$).

Содержание ГР в крови было сниженным во всех группах больных, но выраженность изменений существенно отличалась от выявленной для активности фермента. Максимально низкое содержание обнаружено при хроническом панкреатите — всего 15,7% от уровня у доноров. При аденокарциноме содержание молекул ГР было снижено на 54,5%, при нейроэндокринном раке — на 62,6%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом в среднем — на 58,6% с максимумом при наличии 30% нейроэндокринных клеток — на 75,6% относительно доноров. В результате только при нейроэндокринном раке было выявлено снижение коэффициента соотношения активности ГР к ее содержанию в крови на 40,6% ($p=0,0001$). Во всех остальных группах больных данный показатель превышал значение у доноров: при аденокарциноме — в 2,5 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — в 2 раза, а при хроническом панкреатите — в 5 раз. Можно заключить, что максимальная потеря способности ГР осуществлять восстановление окисленного глутатиона характерна для нейроэндокринного рака.

Глутатионпероксидазы (ГПО) относятся к важнейшим антиоксидантным ферментам, осуществляющим восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей с использованием глутатиона. Семейство ГПО включает по крайней мере 7 изоформ, различающихся по первичной структуре и локализации, а также по наличию селена. Основные изоформы ГПО содержат в своих активных центрах атомы селена и относятся к селен-зависимым ферментам [21].

Нами исследовано содержание в плазме крови двух селенсодержащих изоформ ГПО: цитозольной, или клеточной (ГПО1), и внеклеточной, или плазматической (ГПО3).

Определение содержания в крови ГПО1 показало, что количество этой формы фермента было выше, чем у доноров во всех группах больных: при нейроэндокринном раке — в 4,8 раза, при аденокарциноме — в 2,8 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — в 4 раза, а при хроническом панкреатите — лишь в 2,7 раза ($p=0,000000$ во всех случаях). Содержание фермента при нейроэндокринном раке и аденокарциноме с нейроэндокрин-

Таблица 6. Активность и содержание глутатионредуктазы в крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов

Table 6. The activity and content of glutathione reductase in the blood of patients with pancreatic lesion of different histotype

Группы / Groups	Активность глутатионредуктазы МЕ/мг Hb / The activity of glutathione reductase IU/mg Hb	Содержание глутатионредуктазы нг/мл плазмы / Glutathione reductase content ng/ml of plasma	Коэффициент активности/ содержание глутатионредуктазы / Coefficient of activity/ glutathione reductase content
Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$	5,016±0,396	37,02±2,84	0,144±0,009
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	3,127±0,272 *	5,81±1,064 *	0,717±0,157 *
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	1,145±0,085 *, **	13,85±1,115 *, **	0,086±0,006 *, **
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	5,764±0,627 **, ***	16,85±1,99 *, **	0,355±0,033 *, **, ***
Аденокарцинома с н.э. комп., $n=21$ / Adenocarcinoma with n.e. comp., $n=21$	3,816±0,403 *, ***, ****	15,31±1,515 *, **, ****	0,293±0,036 *, **, ****
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component			
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, $n=12$ / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, $n=12$	5,048±0,384 **, ***	12,59±1,35 *, **	0,422±0,025 *, **, ***
Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., $n=9$ / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., $n=9$	2,173±0,297 *, **, ***, ****	18,94±2,68 *, **, ****	0,122±0,012 **, ***, ****

Примечание: статистическая значимость различий: * – относительно группы доноров; ** – относительно группы с хроническим панкреатитом; *** – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: statistical significance of differences: * – relative to the donor group; ** – relative to the group with chronic pancreatitis; *** – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma

ным компонентом превосходило уровень при хроническом панкреатите в 1,8 и 1,5 раза ($p<0,001-0,01$) соответственно (табл. 7).

Содержание ГПОЗ изменялось в меньшей степени, чем ГПО1. Незначительно выраженное увеличение выявлено при аденокарциноме (на 29,5%; $p=0,044$) и нейроэндокринном раке (на 18,7%; $p=0,06$), а при хроническом панкреатите наблюдали значимое снижение содержания ГПОЗ — на 35,2% ($p=0,0005$).

Увеличение содержания ГПО1 было выражено значительно в большей степени, чем увеличение содержания СОД1 и содержания каталазы во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы. Это позволяет предположить, что при РПЖ происходит переключение антиоксидантной защиты с ферментов первой линии (СОД, каталаза) на глутатионзависимые антиоксидантные ферменты, в первую очередь на ГПО. Ранее было показано, что активация ГПО при снижении активности и нарушении скоординированной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдалась при злокачественных опухолях других локализаций: колоректальном раке, при распространенном раке яичников и его рецидивах, при первичном раке вульвы и рецидивах, при раке шейки матки [27, 28].

Данные по исследованию содержания в плазме крови ретинола (витамин А) и α -токоферола (витамин Е) представлены в таблице 8.

Во всех группах больных выявлено низкое содержание витамина А, отличавшееся от группы доноров с максимальной значимостью статистических различий: при нейроэндокринных опухолях и аде-

нокарциноме различия достигали 73,2% и 73,8% соответственно, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом — 47,3% ($p=0,000000$), при хроническом панкреатите — 58,2% ($p=0,000001$).

Содержание витамина Е было повышенным относительно группы доноров у больных с нейроэндокринными опухолями и хроническим панкреатитом на 51,4% и 55,8% соответственно и, напротив, сниженным у больных с аденокарциномой на 39%, а также у больных с аденокарциномой с 1% нейроэндокринного компонента — на 31,4% ($p\leq 0,001$). Следовательно, сниженный уровень витамина Е наблюдался при аденокарциноме, при увеличении в опухоли процента нейроэндокринного компонента его количество росло, достигая высоких значений при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Максимально высоким уровень витамина Е оказался при хроническом панкреатите.

Коэффициент соотношения витаминов Е и А (вит. Е/вит. А) был статистически значимо повышен во всех группах больных. При однонаправленных изменениях обоих витаминов относительно группы доноров наблюдалось в среднем двукратное увеличение показателя: в 2,2 раза при аденокарциноме и в 1,6 раза при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом, а при увеличенном содержании витамина Е на фоне низкого содержания А при нейроэндокринных опухолях и хроническом панкреатите коэффициент их соотношения превышал значение в группе доноров в 5,7 и 3,7 раза ($p\leq 0,000002$) соответственно.

Содержание витамина Е и величина коэффициента вит. Е/вит. А при нейроэндокринных опухолях

Таблица 7. Содержание глутатионпероксидаз (ГПО1 и ГПОЗ) в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов
Table 7. Content of glutathione peroxidase (GPO1 and GPO3) in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	Содержание ГПО1 нг/мл плазмы / Concentration of GPO1 ng/ml in plasma	Содержание ГПОЗ нг/мл плазмы / Concentration of GPO3 ng/ml in plasma
Доноры, $n=22$ / Donors, $n=22$	13,94 $\pm$ 1,1	1371 $\pm$ 74
Хронический панкреатит, $n=9$ / Chronic pancreatitis, $n=9$	37,74 $\pm$ 4,59 *	889 $\pm$ 58 *
Нейроэндокринный РПЖ, $n=12$ / Neuroendocrine PC, $n=12$	66,66 $\pm$ 5,09 *, **	1627 $\pm$ 114 *, **
Аденокарцинома ПЖ, $n=9$ / Pancreatic adenocarcinoma, $n=9$	39,28 $\pm$ 4,72 *, ***	1776 $\pm$ 246 *, **
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, $n=21$ / Adenocarcinoma with neuroendocrine component, $n=21$	56,11 $\pm$ 3,75 *, **, ****	1499 $\pm$ 159 **

Примечание: статистическая значимость различий: * – относительно группы доноров; ** – относительно группы с хроническим панкреатитом; *** – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** – относительно группы с аденокарциномой ПЖ.

Note: statistical significance of differences: * – relative to the donor group; ** – relative to the group with chronic pancreatitis; *** – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma.

и хроническом панкреатите статистически высоко значимо превышали данные показатели как при аденокарциноме ПЖ, так и при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом. Статистически значимым оказался прирост этих показателей и при увеличении процента нейроэндокринного компонента при аденокарциноме.

Полученные нами данные об увеличении коэффициента вит. Е/вит. А у онкологических больных согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших 2–5-кратное увеличение этого показателя в клетках крови больных РШМ до начала и в динамике лучевой терапии [29].

Известно, что в регенерации ряда окисленных низкомолекулярных антиоксидантов, в том числе витамина Е, участвует глутатион [11, 24]. Однако отсутствие зависимости между уровнем витамина Е и содержанием восстановленного глутатиона в наших группах больных при разных видах поражения поджелудочной железы заставляет предположить другие механизмы повышения содержания витамина Е.

Интересно, что по содержанию витамина Е, как и по многим другим показателям антиоксидантной системы крови (активности каталазы в плазме,

активности ГР, коэффициентам соотношения активность/содержание для СОД, каталазы и ГР, уровню восстановленного глутатиона, содержанию ГПО1), группа больных с сочетанным гистотипом опухоли занимает промежуточное положение между нейроэндокринным раком и аденокарциномой ПЖ. В то время как по содержанию витамина А, коэффициенту вит. Е/вит. А, а также содержанию МДА в плазме и диеновых конъюгатов в эритроцитах, активности СОД и каталазы в эритроцитах выявлены существенные, статистически значимые различия в этой группе относительно аденокарциномы и нейроэндокринного рака.

Сопоставление изученных показателей окислительного статуса крови у больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и при хроническом панкреатите показало, что для хронического панкреатита было характерно более низкое содержание всех изученных антиоксидантных ферментов, а также снижение тиолового статуса крови по сравнению со злокачественным поражением поджелудочной железы. С этим, возможно, связан максимально высокий уровень МДА в плазме больных хроническим панкреатитом. При этом содержание

Таблица 8. Содержание витаминов А и Е в плазме крови больных с поражениями поджелудочной железы разных гистотипов

Table 8. The concentration of vitamins A and E in the blood plasma of patients with pancreatic lesions of different histotypes

Группы / Groups	Ретинол (витамин А), мкг/мл / Retinol (vitamin A), mcg/ml	α-Токоферол (витамин Е), мкг/мл / α-Tocopherol (vitamin E), mcg/ml	Коэффициент вит. Е/вит. А / Coefficient vit. E/vit. A
Доноры, n=22 / Donors, n=22	2,701±0,161	32,91±1,96	12,63±0,81
Хронический панкреатит, n=9 / Chronic pancreatitis, n=9	1,128±0,863 *	51,27±5,26 *	46,61±5,5 *
Нейроэндокринный РПЖ, n=12 / Neuroendocrine PC, n=12	0,723±0,05 *, **	49,82±1,47 *	72,1±4,5 *, **
Аденокарцинома ПЖ, n=9 / Pancreatic adenocarcinoma, n=9	0,709±0,063 *, **	20,06±2,76 *, **, ***	27,34±2,08 *, **, ***
Аденокарцинома с н.э. комп., n=21 / Adenocarcinoma with n.e. comp., n=21	1,424±0,101 *, **, ***, ****	28,2±2,08 **, ***, ****	20,28±1,15 *, **, ***, ****
Подгруппы по содержанию нейроэндокринного компонента / Subgroups according to the contents of the neuroendocrine component			
Аденокарцинома с н.э. комп. ≤1%, n=12 / Adenocarcinoma with n.e. comp. ≤1%, n=12	1,315±0,096 *, ***, ****	22,56±1,65 *, **, ***, ****	17,61±1,39 *, **, ***, ****
Аденокарцинома с 10–30% н.э. комп., n=9 / Adenocarcinoma with 10-30% of n.e. comp., n=9	1,569±0,194 *, **, ***, ****	35,73±2,79 **, ***, ****, *****	23,84±1,18 *, **, ***, ****, *****

Примечание: статистическая значимость различий: * – относительно группы доноров; ** – относительно группы с хроническим панкреатитом; *** – относительно группы с нейроэндокринным РПЖ; **** – относительно группы с аденокарциномой ПЖ, ***** – между подгруппами по содержанию нейроэндокринного компонента.

Note: statistical significance of differences: * – relative to the donor group; ** – relative to the group with chronic pancreatitis; *** – relative to the group with neuroendocrine pancreatic cancer; **** – relative to the group with pancreatic adenocarcinoma; ***** – between subgroups by neuroendocrine component content.

витамина Е было значимо выше, чем при аденокарциноме и аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом, что позволяет высказать предположение о незначительной роли неферментативного звена антиоксидантной системы при хроническом панкреатите. При злокачественном поражении поджелудочной железы нарушение окислительного статуса крови, несомненно, зависит как от снижения функциональных возможностей основных антиоксидантных ферментов, так и выраженного дисбаланса витаминов, составляющих основу неферментативного звена антиоксидантной защиты. Выявление наиболее выраженных изменений большинства изученных показателей у больных нейроэндокринным раком свидетельствует о том, что нарушение окислительного статуса является одной из метаболических особенностей этой патологии, возможно, связанной с повышенной агрессивностью течения данного гистотипа поражения поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных данных позволяет прийти к заключению, что во всех основных группах больных большинство изученных показателей статистически значимо отличалось от их уровня в группе доноров. Исключением явилось отсутствие отличий в содержании МДА в плазме при аденокарциноме ПЖ (при этом содержание МДА в эритроцитах оставалось нормальным во всех группах); не изменялись также эритроцитарный коэффициент СОД/каталаза, активность каталазы в плазме, содержание ГПОЗ и витамина Е в группе больных с аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом; содержание СОД1 и активность ГР при

аденокарциноме; нормальными были содержание СОД3 при злокачественном поражении поджелудочной железы и уровень восстановленного глутатиона во всех группах больных. При хроническом панкреатите активность и содержание каталазы в плазме, а также соотношение активности к содержанию Cu/Zn СОД оставались на уровне доноров, а содержание обеих форм СОД было сниженным.

При злокачественном поражении поджелудочной железы более выраженная интенсификация ПОЛ характерна для нейроэндокринного рака, чему способствует более значительное ингибирование ферментов первой линии антиоксидантной защиты в эритроцитах и сниженная активность каталазы в плазме крови по сравнению с показателями при аденокарциноме, наиболее выраженные отклонения от нормы показателей, характеризующих функционирование основных ферментов глутатионовой системы, а также максимальное нарушение соотношения вит. Е/вит. А, свидетельствующее о нарушении и неферментативного звена антиоксидантной системы крови. При хроническом панкреатите направленность или выраженность изменения большинства изученных показателей существенно отличается от выявленных при злокачественном поражении поджелудочной железы.

Особенности в показателях, характеризующих различные звенья антиоксидантной системы, выявленные в крови больных с опухолями поджелудочной железы разных гистотипов, а также при хроническом панкреатите, могут иметь практическую значимость при диагностике заболевания, а оценка их динамики в ходе проводимого лечения, возможно, даст дополнительную информацию для оценки состояния больных и эффективности терапии.

Участие авторов:

Горошинская И.А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи.

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования, участие в подборе литературы, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Алейнов В.И. – сбор материала для исследования, предоставление информации о больных, ассистенция на операциях.

Немашкалова Л.А. – проведение определения содержания малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, восстановленного глутатиона, активности антиоксидантных ферментов.

Черярина Н.Д. – проведение определения содержания антиоксидантных ферментов, тиолового статуса, содержания витаминов А и Е.

Шапошников А.В. – анализ клинических показателей больных, научное редактирование.

Дженкова Е.А. – научное редактирование, оформление сопроводительных документов.

Authors contribution:

Goroshinskaya I.A. – analysis and interpretation of the obtained results and literature data, statistical processing of results, writing and formatting of the article.

Frantsiyants E.M. – concept and design of the research, participation in the selection of literature, final approval for publication of the manuscript.

Aleynov V.I. – collecting material for research, providing information on patients, assisting in operations.

Nemashkalova L.A. – determination of the content of malonovodialdehyde, diene conjugates, reduced glutathione, and activity of antioxidant enzymes.

Cheryarina N.D. – determination of the content of antioxidant enzymes, thiol status, vitamin A and E content.

Shaposhnikov A.V. – analysis of clinical indicators of patients, scientific editing.

Dzhenkova E.A. – scientific editing, registration of accompanying documents.

Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer*. 2018; 103: 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67: 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.М., 2019. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
5. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
6. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *FreeRad. Biol. Med*. 2017; 104: 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
7. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol. Aspects Med*. 2018; 63: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
8. Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование системы перекисного окисления липидов в печени самок мышей C57 BL/6. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017; 3(2): 4–10. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-4-10>
9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. и др. Динамика концентрации компонентов NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(6): 898–903.
10. Neskubina IV, Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Nemashkalova LA, et al. Actions and effects of malignant tumor growth and chronic neurogenic pain exerted on the glutathione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>
11. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(2): 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>
12. Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, Ouari O, Bennett B, Zielonka J. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies. *Redox Biology*. 2018; 15: 347–362. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.012>
13. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалицева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39(2): 11–26. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190202>
14. Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med*. 2019; 8(5): 2252–2267. <https://doi.org/10.1002/cam4.2101>
15. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. *Методические рекомендации. С.-Петербург: 2000*, 104 с.
16. Проскурнина Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: Автореферат дисс. ... докт. мед.наук. М., 2018.
17. 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. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. *Новосибирск: Сибирское университетское издание*, 2017, 284 с.
19. 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; 25(5): 39–43.
20. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*. 2017; 86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
21. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(3): 165–179. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
22. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*. 2018; 63: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
23. 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>
24. Andrisic L, Dudzika D, Barbasa C, Milkovicb L, Grunec T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
25. Сирота Т.В. Влияние серосодержащих соединений на хиноидный процесс аутооксидации адреналина; потенциальные нейропротекторы. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(4): 316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

26. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Pogorelova YuA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione mark the aggressiveness of stomach cancer. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (Suppl5): v3–v4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.010>

27. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродов Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион*. 2017; 4(2): 10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer*. 2018; 103: 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67: 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
4. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2019. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
5. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
6. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic. Biol. Med*. 2017; 104: 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
7. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol. Aspects Med*. 2018; 63: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
8. Bandovkina VA, Neskubina IV, Frantsiyants EM, Tkajla LD, Przhedetskiy YuV. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on peroxidation system of the lipid in liver of female C57 BL/6 mice. *University News North Caucasus region. Natural Sciences*. 2017; 3(2): 4–10. (In Russian). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-4-10>
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Surikova EI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, et al. The dynamics of the concentration of components of the NO-system during the growth of B16/F10 melanoma with chronic neurogenic pain in female mice. *Problems in Oncology*. 2019; 65(6): 898–903. (In Russian).
10. Neskubina IV, Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Nemashkalova LA, et al. Actions and effects of malignant tumor growth and chronic neurogenic pain exerted on the glutathione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>

28. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. A. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019; 29 (Suppl 4): A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

29. Розенко Л. Я., Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма? *Вопросы онкологии*. 1999; 45(5): 538–541.

thione system in cardiac mitochondria in experimental animals. *Cardiometry*. 2018; 13: 27–34. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.2734>

11. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(2): 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>
12. Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, Ouari O, Bennett B, Zielonka J. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies. *Redox Biology*. 2018; 15: 347–362. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.012>
13. Zenkov NK, Kozhin PM, Vcherashnyaya AV, Martinovich GG, Kandalintseva NV, Menshchikova EB. Features of redox regulation in tumor cells. *Siberian scientific medical journal*. (In Russian). 2019; 39(2): 11–26. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190202>
14. Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med*. 2019; 8(5): 2252–2267. <https://doi.org/10.1002/cam4.2101>
15. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybinina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Guidelines. S.-Peterburg*: 2000, 104 p. (In Russian).
16. Proskurnina EV. Methods for assessing free radical blood homeostasis. Abstract of dissertation. Moscow, 2018. (In Russian).
17. 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. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
18. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar' IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. *Novosibirsk: Siberian University Edition*, 2017, 284 p. (In Russian).
19. Gerasimenko MN, Zukov RA, Titova NM, Dyhno JuA, Modestov AA, Popov DV. Antioxidant system and markers of oxidative stress in kidney cancer. *Siberian journal of oncology*. 2012; 25(5): 39–43. (In Russian).
20. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*. 2017; 86: 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
21. Rusetskaya NY, Fedotov IV, Koftina VA, Borodulin VB. Selenium

compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. Biomedical chemistry. 2019; 65(3): 165–179. (In Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>

22. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. Advances in Medical Sciences. 2018; 63: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>

23. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 128: 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>

24. Andrisic L, Dudzika D, Barbasa C, Milkovic L, Grunec T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. Redox Biology. 2018; 14: 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>

25. Sirota TV. Effect of the sulfur-containing compounds on the quinoid process of adrenaline autooxidation; potential neuroprotectors. Biomeditsinskaya khimiya. 2019; 65(4): 316–323. (In Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

26. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Pogorelova YuA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione mark the aggressiveness of stomach cancer. Annals of Oncology. 2018; 29 (Suppl5): v3–v4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.010>

27. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maksimova NA, Men'shenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. University News North Caucasus region. Natural Sciences. 2017; 4(2): 10–19. (In Russian). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

28. 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 (Suppl 4): A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

29. Rozenko LJa, Sidorenko JuS, Frantsiyants EM. Does the tumor volume affect the state of antioxidant defense of the body? Problems in Oncology. 1999; 45(5): 538–541. (In Russian).

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна* – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 79968

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 462868

Алейнов Вячеслав Игоревич – очный аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4731-0642, Author ID: 1054736, Scopus Author ID: 1054736

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 734146

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 558243

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8756-9438, Author ID: 712823, Scopus Author ID: 712823

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, Author ID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 697354

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya* – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 79968

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 462868

Vyacheslav I. Aleynov – full-time graduate student of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 4731-0642, Author ID: 1054736, Scopus Author ID: 1054736

Lyidmila A. Nemashkalova – researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 734146

Natalja D. Cheryarina – laboratory doctor at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 558243

Aleksandr V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), professor, chief scientific officer of the Department of General Oncology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 8756-9438, Author ID: 712823, Scopus Author ID: 712823

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, Author ID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 697354