



ГЛУТАТИОН-ЗАВИСИМАЯ СИСТЕМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗНЫМ ГИСТОТИПОМ ОПУХОЛИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

И. А. Горошинская✉, Е. И. Сурикова, Е. М. Франциянц, Л. А. Немашкалова, П. С. Качесова, Д. Е. Медведева, А. А. Маслов

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение функционирования глутатионовой системы в эритроцитах крови больных раком желудка (РЖ) в сравнительном аспекте: в зависимости от гистотипа опухоли и распространенности заболевания.

Пациенты и методы. В исследование было включено 89 больных РЖ, которые были разделены на 6 групп в зависимости от гистотипа опухоли. Отдельно были проанализированы результаты исследования у больных со статусом T4 по классификации Tumor Node Metastases (TNM) и у больных, находившихся в 4 стадии. В эритроцитах крови больных исследованы содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни для двух независимых выборок.

Результаты. Выявлено увеличение содержания глутатиона у больных РЖ по сравнению с группой без онкопатологии. Максимальное увеличение наблюдалось у больных с низко-дифференцированной аденокарциномой – на 42,5 %, в то время как при перстневидноклеточном раке (ПКР) имела место лишь тенденция к увеличению на 17,8 %. Активность глутатионредуктазы была снижена при аденокарциноме на 23,4–26,2 % и не изменялась при ПКР. Активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы была повышена во всех группах и особенно при ПКР – на 76 % и 23–29 % соответственно. У больных со статусом T4 и при IV стадии процесса выявлена более низкая активность исследованных глутатион-зависимых ферментов по сравнению со всеми другими группами больных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большем функциональном потенциале глутатионовой системы при ПКР. Значительное повышение активности глутатионтрансферазы при достаточно высоком уровне восстановленного глутатиона может способствовать развитию у больных ПКР резистентности к лечению.

Ключевые слова:

рак желудка, гистотипы опухоли, распространенность и стадии процесса, восстановленный глутатион, активность глутатион-зависимых ферментов

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

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатион-зависимая 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>.

Статья поступила в редакцию 01.04.2021; одобрена после рецензирования 28.09.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А., 2021

GLUTATHIONE-DEPENDENT SYSTEM IN THE BLOOD OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH VARIOUS TUMOR HISTOTYPES AND PREVALENCE OF THE DISEASE

I. A. Goroshinskaya✉, E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, D. E. Medvedeva, A. A. Maslov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Exploring the erythrocyte glutathione system functioning in patients with gastric cancer in a comparative aspect, depending on tumor histotype and disease prevalence.

Patients and methods. The study included 89 patients with gastric cancer, divided into 6 groups depending on the histotype of the tumor. Separately, the results of the study were analyzed in patients with T4 status according to TNM and in patients at stage 4. The content of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in the erythrocytes of the patients' blood were studied by conventional spectrophotometric methods. Statistical processing of the results was carried out using the Statistika 6.0 software package according to the Student's t-test and the nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney test for two independent samples.

Results. An increase in the content of glutathione was revealed in patients with gastric cancer compared with the group without oncopathology. The maximum increase was observed in patients with low-grade adenocarcinoma – by 42.5 %, while in signet ring cell carcinoma (SRCC) there was only a tendency to increase by 17.8 %. Glutathione reductase activity was decreased in adenocarcinoma by 23.4–26.2 % and did not change in SRCC. The activity of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase and glutathione transferase was increased in all groups, and especially in SRCC – by 76 % and 23–29 %, respectively. In patients with the T4 status and at stage IV of the process, a lower activity of the studied glutathione-dependent enzymes was revealed in comparison with all other groups of patients.

Conclusions. The data obtained indicate a greater functional potential of the glutathione system in SRCC. A significant increase in glutathione transferase activity at a sufficiently high level of reduced glutathione can contribute to the development of treatment resistance in SRCC patients.

Keywords:

gastric cancer, tumor histotypes, prevalence and stages of the process, reduced glutathione, activity of glutathione-dependent enzymes

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

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Goroshinskaya I. A., Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Nemashkalova L. A., Kachesova P. S., Medvedeva D. E., Maslov A. A. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 12-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>.

The article was submitted 01.04.2021; approved after reviewing 28.09.2021; accepted for publication 10.12.2021.

Рак желудка (РЖ) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия слизистой оболочки желудка, остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным мировой статистики РЖ занимает пятое место среди онкологической заболеваемости и ежегодно поражает около 1 миллиона человек [1–3]. В 2018 г. в мире зафиксировано около 1034 тыс. новых случаев рака желудка: заболело 683,8 тыс. мужчин и 349,9 тыс. женщин [4]. Рак желудка является третьей ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в мире после рака легкого и рака печени. Ежегодно от данного заболевания умирает около 800 тыс. человек [1]. В 2018 г. смертность составила 782,7 тыс. случаев (513,6 мужчин и 269,1 тыс. женщин) [4]. В европейских странах показатели пятилетней выживаемости варьируются от ~ 10 % до 30 % [3]. В России в 2018 г. рак желудка занимал 4 место по заболеваемости злокачественными заболеваниями у мужчин (7,4 %) и 6 место у женщин (4,6 %). В структуре смертности от злокачественных новообразований рак желудка в России находится на 2 месте после рака легкого у мужчин (10,4 %) и на 3 месте после рака молочной железы и рака ободочной кишки у женщин (8,4 %) [5]. Несмотря на разработку новых способов лечения и диагностики рака желудка [6–8] и снижение заболеваемости за последние 10 лет показатель летальности на 1 году даже увеличился, что связано с увеличением доли больных с IV стадией [9]. Остается высокой частота рецидивов рака желудка, особенно у пациентов с поздней стадией заболевания [10]. Увеличение удельного веса новообразований желудка в возрастной группе 60 лет и старше до 7,7 % у мужчин и 5,6 % у женщин определяет повышение их значимости с возрастом [5]. В то же время в России сохраняется тенденция к снижению смертности от локализаций злокачественных новообразований с высоким уровнем летальности: пищевода, желудка, легкого, мочевого пузыря и меланомы кожи [11].

Общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [12–14]. Ряд показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы крови оказался информативным при оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания [15; 16].

Особенный интерес вызывает изучение системы глутатиона в связи с многообразием выполняемых ею функций. Глутатион является одним из наиболее важных средств защиты от окислительного стресса благодаря регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза. Глутатион также участвует во многих метаболических процессах, он важен для регуляции выживания, пролиферации и гибели клеток [17; 18].

Исследования компонентов глутатионовой системы при онкопроцессе проводились многими авторами, в основном в опухолевой ткани, реже в крови, их результаты неоднозначны и зависят от локализации заболевания. Восстановленный глутатион, продукты и ферменты, которые участвуют в его биосинтезе, катаболизме и детоксикации (например, дисульфид-окисленный глутатион, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и γ -глутамилтранспептидаза) играют важную роль в ряде заболеваний, включая рак. В раковых клетках эти ферменты защищают микроокружение опухоли от окислительного стресса и гибели клеток и важны для роста и развития опухоли [18]. Недавно показано, что антиоксидантные свойства присущи не только восстановленному, но и окисленному глутатиону [19]. Известно, что одним из механизмов возникновения устойчивости к противоопухолевой терапии является гиперэкспрессия членов семейства изоэнзимов глутатионтрансфераз, которые отвечают за конъюгирование глутатиона с различными ксенобиотиками и могут играть роль в детоксикации [20; 21]. Поскольку глутатион является преимущественно внутриклеточным антиоксидантом и его концентрация в эритроцитах в 100 раз выше, чем в плазме [17], а из семейства глутатионпероксидаз наиболее распространенной является клеточная – ГПО1, хорошо представленная в эритроцитах, как и другие глутатион-зависимые ферменты, изучение системы глутатиона именно в эритроцитах крови у онкологических больных представляет несомненный интерес. Доказано, что антиоксидантная система «ГПО – глутатион – глутатионредуктаза» играет ключевую роль в защите эритроцитов млекопитающих [17].

Цель исследования: изучение функционирования глутатионовой системы в эритроцитах крови больных раком желудка в сравнительном аспекте: в зависимости от гистотипа опухоли и распространенности заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели глутатионовой системы эритроцитов были проанализированы в тех же группах больных РЖ, в которых изучены показатели свободно-радикального окисления и ферментов первой линии антиоксидантной защиты, опубликованные нами ранее [22]. А именно, в крови 89 больных (60 мужчин и 29 женщин) со злокачественным поражением желудка, ранее не получавших лечения. Все пациенты дали информированное согласие на исследование. В зависимости от гистотипа опухоли больные были разделены на 6 групп: 1) высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцино-

ма (G1–2) – 26 человек (из которых 17 мужчин и 9 женщин); 2) низко-дифференцированная аденокарцинома (G3) – 17 больных (12 мужчин и 5 женщин); 3) перстневидноклеточный рак (ПКР) – 18 человек (9 мужчин и 9 женщин); 4) сочетанное поражение желудка (СПЖ) – аденокарцинома с наличием перстневидноклеточных фрагментов – 14 больных (13 мужчин и 1 женщина), 5) больные с наличием недифференцированных клеток и перстневидноклеточных фрагментов (G4+ПКР) – 5 человек (3 мужчин и 2 женщины); 6) больные с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка (G4+G2–3) – 9 человек (6 мужчин и 3 женщины). В группе G1–2 в 92 % случаев была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Средний возраст пациентов составил 62 года ($61,9 \pm 1,2$; от 41 до 84 лет, одной больной ПКР было 18 лет). Кроме того, отдельно были проанализированы результаты исследования у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации Tumor Node Metastases (TNM)) и у 6 больных с IV стадией заболевания. Данные, полученные в крови больных, сопоставлялись со значением соответствующих показателей в группе относительно здоровых мужчин и женщин без онкопатологии из числа сотрудников НМИЦ онкологии (группа доноров), средний возраст ($57 \pm 2,6$, от 38 до 72 лет), которых сопоставим с возрастом обследованных больных.

В эритроцитах крови больных исследовали содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу Арутюняна А. В. и соавт. (2000) [23] и выражали в мкМ/мг гемоглобина. Активность клеточной глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами, описанными в методических рекомендациях [23]. Активность глутатион-зависимых ферментов выражали в МЕ/мг гемоглобина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости. Предварительно проводили проверку выборок на соответствие нормальному распределению по W-критерию Шапиро-Уилка и критерию Колмогорова-Смирнова. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего

(табл. 1). Указывали также медиану (Me), которая в большинстве исследованных групп практически не отличалась от M , и интерквартильный разброс в виде подсчета нижнего и верхнего квартилей: (Q25 и Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение компонентов глутатионовой системы, которой принадлежит ведущая роль в функционировании второй линии антиоксидантной защиты, выявило увеличение уровня восстановленного глутатиона и изменение активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных (табл. 1).

Наибольшее увеличение уровня глутатиона – на 42,5 % ($p < 0,0001$) наблюдали при низкодифференцированной аденокарциноме, в то время как при более дифференцированных опухолях (G1–2) и наличии недифференцированных клеток (G4+G2–3) прирост глутатиона составлял 25,5–26,7 % ($p < 0,001$ – $0,02$) относительно здоровых. При ПКР наблюдалась лишь тенденция к увеличению глутатиона (на 17,8 %, $p = 0,058$).

Активность глутатионредуктазы, обеспечивающей регенерации окисленного глутатиона в восстановленный, была сниженной при аденокарциноме на 23,4–26,2 % ($p < 0,0001$ – $0,03$), сочетанном поражении – на 21,1 % ($p = 0,01$) и не изменялась при ПКР.

Ферменты семейства глутатионпероксидаз являются селен-зависимыми и относятся к важнейшим компонентам антиоксидантной защиты [24]. Известно, что с помощью восстановленного глутатиона глутатион-зависимые ферменты глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза осуществляют детоксикацию H_2O_2 и гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов [17]. Ферменты семейства глутатион-S-трансфераз участвуют во многих важных клеточных процессах, таких как развитие стрессовой реакции, пролиферация клеток, апоптоз, онкогенез, прогрессирование опухоли и лекарственная устойчивость [21; 25; 26]. Одна из основных функций глутатионтрансфераз – защита клеток от токсических веществ и продуктов ПОЛ посредством их восстановления при участии глутатиона [21].

Согласно полученным нами данным, активность глутатионпероксидазы была повышенной во всех группах больных по сравнению с группой здоровых. При аденокарциноме желудка увеличение составляло 54,6–58,6 % и достигало 64,1 % ($p < 0,0001$ – $0,001$) при наличии недифференцированных клеток. Максимальное увеличение активности данного фермента наблюдалось при ПКР – на 76 % ($p = 0,00005$),

Таблица 1. Содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса
Table 1. The content of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in erythrocytes of patients with gastric cancer with different histology and stages of the malignant process

Группы / Groups	Глутатион, мкМ/ мгHb / Glutathione, mcM/mg Hb	ГР, МЕ/мг Hb / GR ME/mg Hb	ГТ, МЕ/мг Hb / GT, ME/mg Hb	ГПО МЕ/мг Hb / GPO ME/mg Hb
Здоровые $n = 25-30$ Me (Q25; Q75) / Healthy $n = 25-30$ Me (Q25; Q75)	31,49 ± 1,06 (27) 31,56 (27,6; 34,3)	7,79 ± 0,29 (27) 8,09 (6,22; 9,2)	61,92 ± 1,75 (30) 58,9 (53,9; 71,0)	246,7 ± 22,2 (25) 225,9 (161; 309)
Аденокарцинома G1-2 $n = 26$ / Adenocarcinoma G1-2 $n = 26$	39,52 ± 2,12 38,9 (30,3; 50,04) $p = 0,001$	5,75 ± 0,37 5,33 (4,32; 6,8) $p = 0,00007$	68,4 ± 1,63 68,09 (61,8; 75,6) $p = 0,011$	391,2 ± 25,8 410 (339,5; 447) $p = 0,0001$
Аденокарцинома G3 $n = 17$ / Adenocarcinoma G3 $n = 17$	44,88 ± 3,46 44,0 (35,4; 54,3) $p = 0,00004$	5,97 ± 0,92 4,85 (3,75; 6,8) $p = 0,029$	69,21 ± 3,88 71,0 (57,6; 83,1) $p = 0,055$	381,4 ± 32,6 392 (296,3; 468) $p = 0,001$
Аденокарцинома с наличием недифференцированных клеток (G4 + G2 - 3) $n = 9$ / Adenocarcinoma with undifferentiated cells (G4 + G2 - 3) $n = 9$	39,91 ± 5,15 40,38 (37,0; 42,6) $p = 0,019$	6,73 ± 1,08 6,72 (5,1; 7,05)	64,83 ± 4,1 66,66 (60,6; 71,8) $p_3 = 0,038$ $p_5 = 0,061$	404,9 ± 37,4 396,1 (328; 501) $p = 0,0009$
Перстневидноклеточный рак (ПКР) $n = 18$ / Signet cell carcinoma (SCC) $n = 18$	37,09 ± 3,15 38,4 (25,15; 50,3) $p = 0,058$	8,01 ± 0,65 7,65 (6,4; 10,2) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,061$	76,38 ± 3,14 73,31 (66,9; 83,8) $p = 0,00007$ $p_1 = 0,02$	434,3 ± 38,2 468,2 (306; 514) $p = 0,00005$
Сочетанное поражение желудка (G2 - 3 + ПКР) $n = 14$ / Combined stomach damage (G2 - 3 + SCC) $n = 14$	37,02 ± 2,9 33,66 (31,2; 42,8) $p = 0,036$ $p_2 = 0,093684$	6,1 ± 0,66 6,5 (3,45; 7,5) $p = 0,01$ $p_3 = 0,05$	67,58 ± 3,48 65,32 (61,0; 70,9) $p_3 = 0,075$	368 ± 39,9 444,2 (202; 467) $p = 0,0065$
ПКР с наличием недифференцированных клеток (G4 + ПКР) $n = 5$ / SCC with undifferentiated cells (G4 + SCC) $n = 5$	32,83 ± 4,27 35,09 (30,5; 37,1) $p_2 = 0,076$	7,31 ± 1,63 7,46 (4,15; 7,82)	80,11 ± 6,69 73,73 (70,5; 91,6) $p = 0,0009$ $p_1 = 0,017$ $p_4 = 0,088$	378,4 ± 38,0 344,2 (336; 424) $p = 0,019$
T4 $n = 24$ / T4 $n = 24$	43,97 ± 2,61 42,2 (34,1; 52,6) $p = 0,00002$ $p_3 = 0,098$ $p_4 = 0,093$ $p_5 = 0,07$	5,59 ± 0,43 5,99 (3,45; 6,8) $p = 0,00008$ $p_3 = 0,0026$	66,59 ± 2,76 67,85 (60,3; 73,6) $p_3 = 0,025$ $p_5 = 0,05$	354,7 ± 30,5 327,8 (255; 452) $p = 0,005$
IVSt. $n = 6$ / IVSt. $n = 6$	35,72 ± 3,82 38,0 (25,5; 43,6)	4,13 ± 0,88 3,71 (2,2; 6,5) $p = 0,00003$ $p_1 = 0,068$ $p_3 = 0,0036$ $p_4 = 0,082$	64,56 ± 1,99 $p_3 = 0,043$ $p_5 = 0,039$	285,5 ± 29,5 307,8 (249; 322) $p_3 = 0,083$ $p_6 = 0,074$

Примечание: статистическая значимость различий: p – относительно группы здоровых, p_1 – относительно G1-2, p_2 – относительно G3, p_3 – относительно ПКР, p_4 – относительно сочетанного поражения желудка, p_5 – относительно G4 + ПКР, p_6 – относительно больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка.

Note: the statistical significance of the differences: p – relative to the group of healthy, p_1 – relative to G1-2, p_2 – relative to G3, p_3 – relative to SCC, p_4 – relative to combined gastric lesion, p_5 – relative to G4 + SCC, p_6 – relative to patients with undifferentiated cells in gastric adenocarcinoma.

а при сочетанном поражении составляло 49,2 %, при наличии недифференцированных клеток (G4 + ПКР) – 53,4 % ($p < 0,01-0,02$). Активность глутатион-трансферазы также повышалась, но в значительно меньшей степени, чем глутатионпероксидазы. Статистически значимое увеличение выявлено при аденокарциноме желудка – на 10,5–11,8 % ($p = 0,01-0,05$), при ПКР – на 23,4 % и при G4+ПКР – на 29,4 % ($p < 0,0001-0,001$). Поскольку наиболее высокая активность глутатионтрансферазы была характерна для больных ПКР и, особенно, при сочетании перстневидных и недифференцированных клеток, и, учитывая роль этого фермента в возникновении опухолевой резистентности к химиотерапевтическим препаратам [20; 21], можно предполагать развитие резистентности к лечению в этих группах больных.

Снижение соотношения регенерирующего восстановленного глутатиона фермента – глутатионредуктазы – и основного фермента, использующего его с образованием окисленного глутатиона – глутатионпероксидазы – выявлено во всех группах больных. Коэффициент ГР/ГПО был снижен при аденокарциноме на 54,4–56,2 % ($p < 0,0001-0,001$), при сочетанном поражении – на 52,9 % ($p < 0,001$), в группе G4 + G2 - 3 – на 54,9 % ($p < 0,01$). При ПКР и даже в случае наличия недифференцированных клеток снижение составляло 46,6 % ($p = 0,005-0,051$).

Некоторые особенности были характерны для больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM). В эту группу вошли 24 пациента: 7 с G2, 6 с G3, 4 с наличием недифференцированных компонентов (G4 + G3), 2 с ПКР и 5 с сочетанным поражением желудка. Исследование показателей глутатионовой системы у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры показало, что для них, как и при низкодифференцированной аденокарциноме, был характерен высокий уровень восстановленного глутатиона – выше, чем у здоровых на 39,6 %, а если не учитывать двух больных с ПКР, вошедших в данную группу, то увеличение достигает 42,3 % ($p < 0,0001$). Выявлена тенденция к значимости по сравнению с более низким уровнем глутатиона во всех группах больных с наличием перстневидных клеток (ПКР, G2 - 3 + ПКР, G4 + ПКР) на 18,5–33,9 %. При этом активность глутатионредуктазы была ниже, чем в других группах больных, значимо снижаясь относительно здоровых и больных ПКР на 28,2 % ($p < 0,0001$) и 30,2 % ($p < 0,01$) соответственно. Снижение активности глутатионредуктазы можно рассматривать как компенсаторный ответ на увеличение уровня восстановленного глутатиона. Активность глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов, напротив,

изменялась в меньшей степени, чем в других группах: активность глутатионтрансферазы значимо не отличалась от здоровых, была ниже на 12,8–16,9 %, чем при ПКР и сочетанном поражении ($p = 0,025-0,05$), а увеличение активности глутатионпероксидазы составило 43,8 % ($p = 0,005$). Соотношение ГР/ГПО было снижено относительно здоровых на 49,6 % ($p < 0,001$).

Ряд изученных показателей существенно отличался у больных с IV стадией заболевания. Активность глутатионредуктазы была снижена на 47 % ($p < 0,0001$) относительно здоровых и ее значение было ниже, чем во всех других группах больных, с чем, возможно, связано отсутствие увеличения уровня восстановленного глутатиона. При этом не наблюдалось характерного для больных других групп увеличения активности глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов (ГПО и ГТ), а значения коэффициента ГР/ГПО было минимальным – ниже, чем у здоровых в 2,7 раза ($p < 0,01$). Таким образом, для больных с IV стадией не было характерно усиление функциональной активности глутатионовой системы, которое наблюдалось в других группах.

Ранее нами был проведен анализ уровня восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG соответственно), исследование которого было проведено в тех же группах больных в образцах опухолевой ткани, полученных во время операции. Было установлено, что при снижении дифференцировки АК (в ряду G1–2, G3, G4) и изменении гистологического типа опухоли (АК, СПЖ и ПКР), т.е. при увеличении агрессивности неоплазмы, происходило усиление восстановительных процессов в опухолевой ткани, о чем свидетельствовали статистически значимо более высокие коэффициент GSH/GSSG и уровень тиолового статуса в случае АК G4 [27]. Был сделан вывод, что возрастание GSH по мере снижения степени дифференцировки аденокарциномы, а также более высокий коэффициент соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона у больных ПКР, при сочетанном поражении и недифференцированной карциноме желудка указывают на вероятность участия восстановленного глутатиона в сохранении способности опухоли к росту и в прогрессировании заболевания. Результаты исследования показателей системы глутатиона в эритроцитах крови показали, что, как и в ткани опухоли, происходит накопление глутатиона практически у всех больных, наиболее выраженное при низкодифференцированной аденокарциноме.

Таким образом, при исследовании уровня восстановленного глутатиона и активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком желудка установлено, что статистически значимые изменения показателей системы глутатиона выявляются не только в ткани опухоли, но и в крови

и, следовательно, могут быть использованы при анализе состояния больных, а также, возможно, и в прогнозе развития резистентности к проводимому лечению.

Следует также отметить, что нарушение баланса системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты показаны и при других локализациях опухолевого процесса, в частности при раке лёгкого различных гистологических типов [28], при распространенном раке яичников и рецидивах рака [15; 29], при раке шейки матки [30]. В исследовании Sofia C. Nunes и Jacinta Serpa [29] показана роль восстановленного глутатиона в плохом прогнозе рака яичников, а также указывается на то, что некоторые стратегии, лежащие в основе зависимости раковых клеток яичников от GSH, могут быть в дальнейшем использованы для повышения эффективности терапии. Данные литературы последних лет позволяют предполагать возможность разработки на основе ингибиторов глутатионтрансфераз противоопухолевых препаратов, способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухоли [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям, увеличение содержания в крови восстановленного глутатиона характерно практически для всех обследованных больных. Максимальный прирост, превышающий 40 %, выявлен у больных с низкодифференцированной аденокарциномой. Повышение уровня восстановленного глутатиона сопровождалось активацией глутатионпероксидазы – основного глутатион-зависимого антиоксидантного фермента и менее выраженной активацией глутатионтрансферазы, также выполняющей антиоксидантные функции, а также снижением коэффициента отношения активности глутатионредуктазы, регенерирующей восстановленный глутатион из окисленного глутатиона, к активности глутатионпероксидазы – основного потребителя восстановленного глутатиона.

При ПКР изменение в крови уровня восстановленного глутатиона выражено в меньшей степени, чем при аденокарциноме, чему соответствует сохранение высокой активности глутатионредуктазы. Это, по-видимому, способствует большему функциональному потенциалу глутатионовой системы в данной группе больных, что проявляется в более выраженной, чем в других группах, активации глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы) и менее выраженном нарушении соотношения между ферментами, восстанавливающим окисленный глутатион и использующим восстановленный глутатион (ГР/ГПО).

Для больных со статусом T4 был характерен высокий уровень восстановленного глутатиона на фоне относительно низкой активности всех исследованных глутатионзависимых ферментов (по сравнению со всеми другими группами больных). Максимально низкая активность глутатион-зависимых ферментов была выявлена у больных, находившихся на 4 стадии заболевания. При этом и содержание восстановленного глутатиона в данной группе было самым низким без увеличения относительно группы доноров, наиболее характерного для больных с низкодифференцированной аденокарциномой, а также с распространением на соседние структуры.

Повышенный уровень глутатиона и активацию глутатионтрансферазы рассматривают в качестве одного из компонентов формирования множественной лекарственной устойчивости [20; 21; 25; 26]. Согласно полученным нами данным, высоко значимое повышение активности глутатионтрансферазы наблюдается при ПКР. Это в совокупности с выявленным в этой группе относительно высоким уровнем глутатиона позволяет предполагать развитие у данных больных резистентности к лечению.

Таким образом, уровень восстановленного глутатиона и функциональную активность глутатион-зависимых ферментов в крови больных можно рассматривать как одну из метаболических основ различий клинической картины протекания онкологической патологии желудка с разным гистотипом опухоли.

Список источников

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
2. 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 Nov;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality

in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

5. 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: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Дата обращения: 04.09.2021.

6. Кит О. И., Самойленко Н. С., Франциянц Е. М., Солдаткина Н. В., Сагакянц А. Б., Харгаезов Д. А. и др. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(4):136. Доступно по: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28956.pdf>, Дата обращения: 04.09.2021.

7. Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, Duritsky MN, Guskova NK, Gabrichidze PN, et al. Assessment of the efficacy of a peroral anticoagulant after surgical resection of gastric cancer. *Cardiometry*. 2018;(13):54–57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.5457>

8. Кит О. И., Водолажский Д. И., Татимов М. З., Васильченко Н. Г., Пушкин А. А., Куцын К. А. и др. CNV генов в качестве биомаркера и терапевтической мишени при раке желудка. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017;4-2(196-2):58–67. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-58-67>

9. Мерабишвили В. М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком желудка (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2013;59(6):701–707. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-6-701-707>

10. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018 Feb;63:104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.006>

11. Мерабишвили В. М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(4):5–12. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>

12. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar;104:144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>

13. 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>

14. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol Aspects Med*. 2018 Oct;63:88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>

15. 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 ВУЗ. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;4-2(196-2):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

16. 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.

17. Меньщикова 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, 284 с.

18. 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>

19. Сирота Т. В. Действие серосодержащих соединений на хиноидный процесс автоокисления адреналина; потенциальные нейпротекторы. *Биомедицинская химия*. 2019;65(4):316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

20. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res*. 2016 Jan 1;76(1):7–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3143>

21. Dong S-C, Sha H-H, Xu X-Y, Hu T-M, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π: a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>

22. Горошинская И. А., Медведева Д. Е., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Малинин С. А. и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1):3.

23. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2000, 104 с.

24. 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>

25. Hatem E, El Banna N, Huang M-E. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Nov 20;27(15):1217–1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7134>

26. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291–2298. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>

27. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Редокс формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>

28. Бельская Л. В., Косенок В. К., Массард Ж. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты слюны при

раке лёгкого. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(9):530–537. <https://doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-9-530-537>
 29. Nunes SC, Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: A double-edged sword. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 26;19(7):1882. <https://doi.org/10.3390/ijms19071882>

30. 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>

References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
2. 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 Nov;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
5. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M., 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Accessed: 04.09.2021. (In Russ.).
6. Kit OI, Samoylenko NS, Franzyants EM, Soldatkina NV, Sagakyants AB, Kharagezov DA, et al. Stomach cancer: modern directions of fundamental research. *Modern problems of science and education.* 2019;(4):136. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28956.pdf>, Accessed: 04.09.2021. (In Russ.).
7. Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, Duritsky MN, Guskova NK, Gabrichidze PN, et al. Assessment of the efficacy of a peroral anticoagulant after surgical resection of gastric cancer. *Cardiometry.* 2018;(13):54–57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.5457>
8. Kit OI, Vodolazhsky DI, Tatimov MZ, Vasilchenko NG, Pushkin AA, Kutsyn KA. and others. CNV genes as a biomarker and therapeutic target in gastric cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Natural sciences.* 2017;4-2(196-2):58–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-58-67>
9. Merabishvili VM. Dynamics of observed and relative survival of patients with gastric cancer (population study). *Questions of oncology.* 2013;59(6):701–707. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-6-701-707>
10. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018 Feb;63:104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.006>
11. Merabishvili VM. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2019;18(4):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>
12. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med.* 2017 Mar;104:144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
13. 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.2016.03.04>
14. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol Aspects Med.* 2018 Oct;63:88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
15. 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(196-2)):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
16. Rozenko LYA, Sidorenko YuS, Franzyants EM. Does the volume of the tumor affect the state of the antioxidant defense of the body? *Questions of oncology.* 1999;45(5):538–541. (In Russ.).
17. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publishing House. 2017, 284 p. (In Russ.).
18. 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>
19. Sirota TV. Effect of the sulfur-containing compounds on the quinoid process of adrenaline autoxidation; potential neuroprotectors. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2019;65(4):316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>
20. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 2016 Jan 1;76(1):7–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3143>
21. Dong S-C, Sha H-H, Xu X-Y, Hu T-M, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π : a potential role in antitumor therapy. *Drug Des*

Devel Ther. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>

22. Goroshinskaya IA, Medvedeva DE, Surikova EI, Nemashkalova LA., Kachesova PS., Maslov AA, Kit OI. State of oxidative metabolism in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):3. (In Russ.).
23. Harutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods of evaluation of free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Methodological recommendations*. St. Petersburg: LLC "Foliant Publishing House". 2000, 104 p. (In Russ.).
24. Rusetskaya NY, Fedotov IV, Koftina VA, Borodulin VB. Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019;65(3):165–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
25. Hatem E, El Banna N, Huang M-E. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Nov 20;27(15):1217–1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7134>
26. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291–2298. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>
27. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
28. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Massard Zh. System of lipid peroxidation and antioxidant protection of saliva in lung cancer. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(9):530–537. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-9-530-537>
29. Nunes SC, Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: A double-edged sword. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 26;19(7):1882. <https://doi.org/10.3390/ijms19071882>
30. 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>

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, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

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, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Медведева Дарья Евгеньевна – врач-онколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors 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, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science 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, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors 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, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Polina S. Kachesova – research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Darya E. Medvedeva – MD, oncologist, PhD student National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Andrey A. Maslov – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Abdominal Oncology Department No. 3 National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Вклад авторов:

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

Сурикова Е. И. – анализ клинических показателей больных для разделения их на группы, участие в подборе литературы;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Немашкалова Л. А. – проведение определения активности ферментов глутатионовой системы;

Качесова П. С. – определение содержания восстановленного глутатиона;

Медведева Д. Е. – сбор материала для исследования и предоставление информации по больным;

Маслов А. А. – диагностика, определение плана лечения больных, вошедших в исследование, проведение операций.

Authors contribution:

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

Surikova E. I. – analysis of clinical indicators of patients to divide them into groups, participation in the selection of literature;

Frantsiyants E. M. – concept and design of the study, final approval for the publication of the manuscript;

Nemashkalova L. A. – determination of the activity of enzymes of the glutathione system;

Kachesova P. S. – determination of the content of reduced glutathione;

Medvedeva D. E. – collecting material for research and providing information on patients;

Maslov A. A. – diagnosis, determination of the treatment plan for patients included in the study, conducting operations.