



СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ И ИХ СОЧЕТАНИИ

И. А. Горошинская[✉], Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова,
Л. К. Трепитак, П. С. Качесова, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина,
М. И. Морозова, И. М. Котиева

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

[✉] iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показателей антиоксидантной защиты в печени крыс разного пола при сочетанной патологии – росте карциномы Герена на фоне экспериментального сахарного диабета 1 типа.

Материалы и методы. В образцах ткани печени самцов и самок с аллоксановым сахарным диабетом (СД), ростом перививной карциномы Герена (КГ) и у животных с сочетанной патологией (рост КГ на фоне СД), а также интактных крыс исследованы содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, уровень витаминов А и Д общепринятыми спектрофотометрическими методами.

Результаты. У интактных самок уровень обоих маркеров ПОЛ был существенно выше, чем у самцов: МДА – в 3 раза, ДК – в 2 раза. Развитие СД приводило к увеличению в печени самцов содержания МДА и ДК по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об интенсификации ПОЛ. При этом происходило почти двукратное увеличение активности СОД, снижение активности каталазы и повышение коэффициента соотношения ферментов в 2,8 раза. У самок не наблюдалось усиления ПОЛ в печени, имело место лишь менее выраженное, чем у самцов, увеличение активности СОД. При этом активность СОД у самцов была выше, чем у самок на 37 %, а активность каталазы, напротив, ниже на 33 %, что обусловило двукратное превышение коэффициента соотношения ферментов у самцов относительно самок. При росте КГ только у самцов наблюдалось увеличение СОД в 2,5 раза, снижение активности каталазы, повышение коэффициента СОД/Каталаза в 3 раза относительно интактных животных, что может быть связано с выраженными половыми различиями – активность СОД и коэффициент СОД/Каталаза у самцов были в 3–4 раза выше, чем у самок. При росте КГ на фоне СД у самцов содержание МДА и ДК оставалось повышенным, хотя и в несколько меньшей степени, чем при СД, а у самок оба показателя оказались сниженными. Только у самцов наблюдалось увеличение соотношения витаминов Е и А. Активность СОД и коэффициент СОД/Каталаза при сочетанной патологии у животных обоего пола были значимо ниже, чем в группах только с СД или КГ.

Заключение. СД меняет особенности онкогенеза в зависимости от половой принадлежности животных. У самцов при росте карциномы Герена на фоне СД в условиях ингибирования активности СОД и снижения соотношения сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдается интенсификация ПОЛ, сопровождаемая усилением неферментативного звена антиоксидантной системы, в то время как у самок не выявлено усиления ПОЛ, а показатели антиоксидантной активности изменяются в меньшей степени.

Ключевые слова:

экспериментальный сахарный диабет, карцинома Герена, сочетанная патология, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система

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

SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 6602191458

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитак Л. К., Качесова П. С., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Морозова М. И., Котиева И. М. Свободнорадикальные процессы в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте и их сочетании. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 21–33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-2>

Статья поступила в редакцию 01.07.2021; одобрена после рецензирования 11.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитак Л. К., Качесова П. С., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Морозова М. И., Котиева И. М., 2022

FREE RADICAL PROCESSES IN RAT LIVER IN EXPERIMENTAL DIABETES, MALIGNANT GROWTH AND THEIR COMBINATION

I. A. Goroshinskaya✉, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova, L. K. Trepitaki, P. S. Kachesova, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, M. I. Morozova, I. M. Kotieva

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

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the intensity of lipid peroxidation (LPO) and indicators of antioxidant protection in the liver of rats of different sexes with combined pathology – the growth of Guerin's carcinoma in presence of experimental type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. The levels of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), the activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase, and the levels of vitamins A and D were studied by conventional spectrophotometric methods in liver tissue samples from males and females with alloxan-induced diabetes mellitus (DM), transplanted Guerin's carcinoma (GC) and in animals with combined pathologies (GC growth in presence of diabetes mellitus), as well as in intact rats.

Results. The levels of both LPO markers in intact females were significantly higher than in males: MDA by 3 times, DC by 2 times. The development of DM led to an increase in the content of MDA and DC in the liver of males compared with intact animals, which indicated an intensification of LPO. At the same time, there was an almost twofold increase in SOD activity, a decrease in catalase activity, and an increase in the ratio of enzymes by 2.8 times. In females, there was no increase in LPO in the liver; there was only a less pronounced increase in SOD activity than in males. At the same time, SOD activity in males was 37 % higher than in females, and catalase activity, on the contrary, was lower by 33 %, which caused a twofold excess of the ratio of enzymes in males relative to females. Among animals with GC, only males had an increase in SOD by 2.5 times, a decrease in catalase activity, and an increase in the SOD/Catalase ratio by 3 times relative to intact animals, which may be due to pronounced sex differences – the SOD activity and SOD/Catalase ratio in males were 3–4 times higher than that of females. The levels of MDA and DC in males with GC growing in presence of DM remained elevated, although to a somewhat lesser extent than in DM alone, while in females both indicators were reduced. The ratio of vitamins E and A increased only in males. SOD activity and SOD/Catalase coefficient in animals of both sexes with combined pathologies were significantly lower than in groups with only DM or GC.

Conclusions. The data showed that diabetes mellitus changes the specificity of oncogenesis depending on the sex of the animals. Males with the growth of Guerin's carcinoma in presence of diabetes in conditions of inhibition of SOD activity and a decrease in the ratio of conjugated enzymes of the first line of antioxidant defense demonstrate an intensification of LPO accompanied by an increase in the non-enzymatic unit of the antioxidant system, while there is no increase in LPO in females, and the indicators of antioxidant activity change to a lesser extent.

Keywords:

experimental diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, combined pathology, free radical oxidation, antioxidant system

For correspondence:

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, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: iagor17@mail.ru

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

SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 6602191458

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Nemashkalova L. A., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Morozova M. I., Kotieva I. M. Free radical processes in rat liver in experimental diabetes, malignant growth and their combination. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 21–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-2>

The article was submitted 01.07.2021; approved after reviewing 11.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями и сахарным диабетом (СД) наблюдается как во всем мире, так и в России [1–3]. При этом СД нередко рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения онкопатологии и увеличения смертности при разных типах рака [4].

Известно, что нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит к инициации злокачественной трансформации и прогрессированию неоплазии [5; 6]. Процессы генерации активных радикалов и свободнорадикального окисления в физиологических условиях уравновешены функционированием антиоксидантной системы. Важная роль в защите клеток и тканей от окислительного стресса отводится работе как неферментативных антиоксидантов, в том числе витаминов А и Е, так и антиоксидантным ферментам, к первой линии которых относят супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу [7]. Согласно исследованиям, проведенным ранее в НМИЦ онкологии, ряд показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы крови и тканей оказался информативным в оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания при многих локализациях злокачественной патологии [8–10].

Патогенетическая роль окислительного стресса в развитии СД описана в многочисленных работах [7; 11–13]. Рак и СД являются взаимосвязанными патологиями [3; 14]. В частности, показано, что уровень глюкозы изменяет экспрессию гена окислительного стресса TXNIP, который регулирует повышенное образование активных форм кислорода, стимулирующих митоз раковых клеток [3]. И при злокачественном росте, и при СД установлена зависимость особенностей течения патологических процессов и метаболических изменений от пола экспериментальных животных. Так, выявлены значительные половые различия в регуляции системы плазминогена в тканях и сроках формирования экспериментальной меланомы мышей на фоне хронической нейрогенной боли [15] и во влиянии нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте [16]. Изучение изменений, развивающихся в почечной ткани при острой ишемии почки, показало, что у молодых самок, преренальные нарушения наступали позже, чем во всех остальных группах (старые самки, молодые и старые самцы) [17]. На крысиной модели гестационного СД показаны различия в регуляции липидного обмена в печени, зависящие от пола плодов [18].

Имеющиеся в литературе данные по динамике изменения активности антиоксидантных ферментов при развитии СД в крови больных людей и тканях экспериментальных животных противоречивы [11],

а при опухолевом росте на фоне диабета комплексные экспериментальные исследования окислительного статуса разных тканей не проводились.

Поскольку печень является многофункциональным органом, играющим ведущую роль в детоксикации, регуляции синтеза и поддержании уровня белков, в том числе важнейших ферментов, гормонов, факторов роста, обеспечении хранения и высвобождения глюкозы и витаминов А, D и B12, исследование показателей свободнорадикального окисления в печени при сахарном диабете и злокачественном росте представляет особый интерес.

Цель исследования: изучение интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты в печени крыс разного пола при сочетанной патологии – росте карциномы Герена на фоне экспериментального сахарного диабета 1 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола массой 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 4 группы (по 10 каждого пола): 1) интактные животные; 2) животные с СД; 3) животные с ростом перевивной карциномы Герена; 4) животные с ростом перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса и в течение недели измеряли уровень глюкозы в крови. На момент перевивки опухоли у животных четвертой группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в группе интактных животных – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Крысам третьей и четвертой групп спустя 1 неделю стойкой гипергликемией подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Через 3 дня после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали

подкожный рост опухоли. Животных выводили из эксперимента через 10 дней путём декапитации с применением гильотины.

В образцах ткани печени крыс обоего пола были исследованы показатели ПОЛ и состояние разных звеньев антиоксидантной системы общепринятыми спектрофотометрическими методами [19]. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов судили по содержанию первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты; измерения проводили на двулучевом спектрофотометре U-2900 Hitachi (Hitachi, Япония). Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде, и активность каталазы методом, изначально предложенном М. А. Королюком, с использованием молибдата аммония; пробы измеряли на спектрофотометре Apel PD-303UV («Apel Co., Ltd.»,

Япония). Изучали также состояние неферментативного звена антиоксидантной системы по содержанию витаминов Е и А [19].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me (Q25; Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание продуктов перекисного окисления и активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты в печени крыс представлены в таблицах 1 и 2.

Сопоставление уровней изученных показателей у самцов и самок выявило некоторые статистиче-

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета

Table 1. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the liver of rats with the development of Guerin's carcinoma on the background of diabetes mellitus

Показатель / Indicators $M \pm m$ Me (Q25; Q75) $n = 10$	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
МДА (нмоль/г) самцы / MDA (nmol/g) males	$13,12 \pm 0,95$ 13,23 (12,4; 15,7)	$18,77 \pm 0,74$ 18,99 (17,47; 19,6) $p = 0,0002$	$10,76 \pm 0,77$ 11,15 (8,35; 12,39) $p = 0,0689$ $p_1 = 0,0000$	$17,52 \pm 1,63$ 16,71 (13,6; 21,2) $p = 0,0315$ $p_2 = 0,0015$
МДА (нмоль/г) самки / MDA (nmol/g) females	$41,04 \pm 1,55$ 41,04 (38,07; 44,0) $p_3 = 0,0000$	$37,79 \pm 3,28$ 37,08 (31,67; 39,49) $p_3 = 0,0000$	$21,73 \pm 1,47$ 22,12 (19,1; 25,5) $p = 0,0000$ $p_1 = 0,0003$ $p_3 = 0,0000$	$24,49 \pm 3,13$ 26,45 (15,13; 30,92) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0089$ $p_3 = 0,0635$
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г) самцы / Diene conjugates (mmol/g) males	$4,423 \pm 0,506$ 4,72 (3,57; 5,61)	$8,837 \pm 0,394$ 9,06 (7,85; 9,85) $p = 0,0000$	$7,41 \pm 1,16$ 7,165 (3,99; 11,15) $p = 0,0297$	$7,17 \pm 0,873$ 6,91 (5,95; 7,85) $p = 0,014$ $p_1 = 0,0989$
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г) самки / Diene conjugates (mmol/g) females	$8,656 \pm 0,2$ 8,658 (8,17; 9,14) $p_3 = 0,0000$	$7,682 \pm 1,121$ 7,665 (5,53; 7,9) $p_3 > 0,05$	$10,627 \pm 1,267$ 9,87 (7,04; 15,18) $p_1 = 0,0988$ $p_3 = 0,0775$	$5,943 \pm 0,549$ 5,805 (4,51; 7,13) $p = 0,0002$ $p_2 = 0,0032$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

ски значимые различия. У интактных самок уровень обоих маркеров интенсивности ПОЛ был существенно выше, чем у самцов (табл. 1): МДА в 3,1 раза, ДК в 2 раза ($p = 0,000000$). Половых различий в активности СОД и каталазы в печени интактных животных не наблюдалось (табл. 2).

У крыс самцов развитие СД привело к увеличению в печени содержания как МДА (на 43 %, $p = 0,0002$), так и ДК (на 100 %, $p = 0,000002$) по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об интенсификации процессов свободнорадикального ПОЛ. При этом происходило почти двукратное увеличение активности СОД, снижение активности

каталазы на 30 % и повышение коэффициента соотношения ферментов в 3 раза ($p < 0,00001$ во всех случаях). В отличие от самцов, у самок не наблюдалось усиления ПОЛ в печени, имело место лишь менее выраженное, чем у самцов, увеличение активности СОД на 69 % ($p = 0,035$) относительно интактных животных. При этом у самцов активность СОД стала выше, чем у самок на 37 % ($p = 0,05$), а активность каталазы напротив ниже на 33 % ($p = 0,000001$), что привело к двукратному превышению коэффициента соотношения ферментов относительно самок ($p = 0,000011$).

При перевивке опухоли Герена интактным животным и их забое через 10 дней выявлены некоторые,

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета
Table 2. Activity of superoxide dismutase and catalase in the liver of rats with the development of Guerin carcinoma on the background of diabetes mellitus

Показатель / Indicators M ± m Me (Q25; Q75) n = 10	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
СОД (ед. на г ткани) самцы / SOD (units per g of tissue) males	52,53 ± 7,29 49,3 (34,7;76,7)	101,48 ± 2,23 100,9 (98,39;105,6) $p = 0,0000$	129,75 ± 14,41 106,9 (97,8;187,4) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0685$	37,41 ± 4,27 34,91 (28,7;47,1) $p = 0,0902$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
СОД (ед. на г ткани) самки / SOD (units per g of tissue) females	43,78 ± 2,55 43,75 (39;48,4) $p_3 > 0,05$	73,93 ± 12,94 74,42 (50,0; 114,3) $p = 0,0345$ $p_3 = 0,0501$	49,4 ± 4,58 49,4 (37,0; 61,8) $p_1 = 0,0907$ $p_3 = 0,0000$	27,07 ± 3,52 25,19 (18,6; 36,6) $p = 0,0012$ $p_1 = 0,0026$ $p_2 = 0,0011$ $p_3 = 0,0777$
Каталаза (нмоль/г) самцы / Catalase (nmol/g) males	1289,8 ± 39,4 1304,7 (1210,3; 1339,7)	901,1 ± 34,5 890,9 (820,6; 1002,2) $p = 0,0000$	924,5 ± 33,5 928,5 (817,8; 1023,2) $p = 0,0000$	1280,5 ± 20,3 1286,6 (1247,2; 1324,1) $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
Каталаза (нмоль/г) самки / Catalase (nmol/g) females	1370,8 ± 33,0 1370,7 (1246,7; 1495,1) $p_3 > 0,05$	1348,2 ± 21,5 1348,4 (1271,9; 1390,7) $p_3 > 0,05$	1389,9 ± 33,0 1390,3 (1267,6; 1511,4) $p_3 = 0,0000$	1358,1 ± 33,6 1360,4 (1253,7; 1457,8) $p_3 = 0,0638$
Коэфф. СОД/ Кат. самцы / Coefficient of SOD/Cat. males	0,0404 ± 0,0052 0,0395 (0,024; 0,06)	0,1139 ± 0,0028 0,112 (0,109; 0,119) $p = 0,0000$	0,1407 ± 0,0152 0,117 (0,104; 0,186) $p = 0,0000$	0,0292 ± 0,0033 0,027 (0,022; 0,036) $p = 0,0859$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0000$
Коэфф. СОД/Кат. самки / Coefficient of SOD/Cat. females	0,0319 ± 0,0017 0,0317 (0,027; 0,038) $p_3 > 0,05$	0,0546 ± 0,0094 0,055 (0,036; 0,079) $p = 0,0291$ $p_3 = 0,0000$	0,0355 ± 0,0032 0,036 (0,024; 0,047) $p_1 = 0,0715$ $p_3 = 0,0000$	0,02 ± 0,0026 0,018 (0,014; 0,03) $p = 0,0012$ $p_1 = 0,0023$ $p_2 = 0,0013$ $p_3 = 0,042$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

зависящие от пола животных, различия в показателях ПОЛ относительно группы интактных животных: у самцов наблюдалась тенденция к снижению содержания МДА на 18 % ($p = 0,07$) и увеличение уровня ДК на 68 % ($p = 0,03$), а у самок содержание МДА было снижено на 47 % ($p = 0,000000$), а ДК значимо не изменялись. При этом уровень МДА при карциноме Герена был существенно ниже, чем при СД как у самцов, так и у самок (на 43 %, $p < 0,001$). Только у самцов наблюдалось статистически значимое нарушение активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты – увеличение СОД в 2,5 раза и снижение активности ката-

лазы на 28 % ($p < 0,0002$), приведшее к трехкратному повышению коэффициента СОД/Каталаза. У самцов уровень продуктов ПОЛ при карциноме Герена был ниже, чем у самок (МДА на 51 %, $p = 0,000003$; ДК на 30 %, $p = 0,077$). Особенно выраженные половые различия выявлены в активности антиоксидантных ферментов: у самцов активность СОД была выше в 2,6 раза, а активность каталазы ниже на 34 %, коэффициент СОД/Каталаза превышал значение у самок в 4 раза ($p < 0,00005$ во всех случаях).

При росте перевивной карциномы Герена на фоне СД для самцов было характерно отсутствие суще-

Таблица 3. Уровень витаминов А и Е в печени крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета, ммоль/г ткани

Table 3. The level of vitamins A and E in the liver of rats with the development of Guerin's carcinoma on the background of Diabetes Mellitus, mmol/g of tissue

Показатель / Indicators M ± m Me (Q25; Q75) n = 10	Модель исследования / Study model			
	Интактные животные / Intact animals	Сахарный диабет / Diabetes Mellitus	Карцинома Герена / Guerin's carcinoma	Сахарный диабет + Карцинома Герена / Diabetes Mellitus + Guerin's carcinoma
Витамин А самцы / Vitamin A males	0,187 ± 0,017 0,194 (0,154; 0,22)	0,332 ± 0,031 0,329 (0,247; 0,423) $p = 0,0062$	0,277 ± 0,016 0,272 (0,245; 0,313) $p = 0,0012$	0,367 ± 0,095 0,205 (0,154; 0,56) $p = 0,0773$ а) 0,154 ± 0,022 $p > 0,05$ б) 0,687 ± 0,097 $p = 0,0000$
Витамин А самки / Vitamin A females	0,25 ± 0,032 0,25 (0,155; 0,345) $p_3 = 0,0984$	0,425 ± 0,064 0,425 (0,33; 0,49) $p = 0,0253$	0,193 ± 0,014 0,189 (0,16; 0,219) $p_1 = 0,0024$ $p_3 = 0,0011$	0,31 ± 0,042 0,372 (0,233; 0,41) $p_3 > 0,05$
Витамин Е самцы / Vitamin E males	1,077 ± 0,106 1,039 (0,85; 1,38)	0,84 ± 0,087 0,81 (0,66; 1,06) $p > 0,05$	1,62 ± 0,042 1,62 (1,52; 1,72) $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0000$	1,846 ± 0,148 2,0 (1,54; 2,22) $p = 0,0005$ $p_1 = 0,0000$
Витамин Е самки / Vitamin E females	0,875 ± 0,038 0,875 (0,79; 0,96) $p_3 = 0,0889$	0,854 ± 0,11 0,907 (0,71; 1,06) $p_3 > 0,05$	0,443 ± 0,032 0,451 (0,35; 0,52) $p = 0,0000$ $p_1 = 0,0021$ $p_3 = 0,0000$	0,873 ± 0,134 0,78 (0,51; 1,24) $p_3 = 0,0001$
Коэфф. вит.Е/вит.А самцы / Coefficient of vit.E/vit.A males	5,923 ± 0,451 5,973 (4,195; 7,074)	2,612 ± 0,239 2,576 (1,932; 3,42) $p = 0,0000$	5,984 ± 0,282 6,05 (4,856; 6,74) $p_1 = 0,0000$	9,09 ± 1,804 8,354 (3,89; 14,235) $p_1 = 0,0022$ а) 12,53 ± 1,912 $p = 0,0008$ б) 3,926 ± 0,677 $p = 0,0338$
Коэфф. вит. Е/вит. А самки / Coefficient of vit. E/vit. A females	4,02 ± 0,485 3,5 (2,707; 5,871) $p_3 = 0,0101$	2,086 ± 0,144 2,081 (1,78; 2,367) $p = 0,0013$ $p_3 = 0,0758$	2,374 ± 0,196 2,465 (1,864; 2,875) $p = 0,0056$ $p_3 = 0,0000$	2,946 ± 0,298 3,17 (2,816; 3,469) $p = 0,0754$ $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,0035$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – between males and females.

ственных отличий в интенсивности ПОЛ от значений при СД – содержание МДА и ДК оставалось повышенным относительно группы интактных животных на 34 % и 62 % соответственно ($p < 0,05$), хотя и в несколько меньшей степени, чем при изолированном СД, по-видимому, в результате влияния растущей опухоли. В то время как у самок оба показателя оказались значимо сниженными: МДА – на 36 %, ДК – на 31 % ($p < 0,001$). Активность СОД при сочетанной патологии у животных обоих полов была значимо ниже, чем в группах только с СД или карциномой Герена ($p \leq 0,002$). Активность каталазы у самок была одинаковой во всех группах, а у самцов при сочетанном поражении превышала активность фермента при СД или карциноме Герена на 39–42 % ($p = 0,000000$) и не отличалась от интактных животных. В результате, как у самцов, так и у самок коэффициент СОД/Каталаза был снижен относительно интактных животных и животных только с СД, или только с опухолевым ростом.

Данные по содержанию витаминов А и Е, полученные в проведенных нами экспериментальных исследованиях, представлены в таблице 3.

Сопоставление уровня витаминов в печени интактных животных разного пола показало, что прослеживалась тенденция к более высокому содержанию витамина А у самок (на 34 %), а витамина Е у самцов (на 23 %), что обусловило статистически значимое превышение коэффициента соотношения витаминов Е и А у самцов по сравнению с самками (на 47 %, $p = 0,01$). В то время как в активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы, зависящих от пола различий, в печени интактных животных не наблюдалось (табл. 2).

При развитии СД уровень витамина А был увеличен и у самцов, и у самок на 78 % и 70 % соответственно ($p < 0,05$), в то время как в содержании витамина Е значимых изменений не наблюдалось. Это привело к снижению коэффициента соотношения витаминов в 2,2 раза ($p < 0,00001$) у самцов и в 1,9 раза ($p < 0,002$) у самок по сравнению с интактными животными. При этом данный показатель сохранял тенденцию к более высокому уровню у самцов (на 26 %, $p = 0,076$) по сравнению с самками.

При карциноме Герена содержание витамина А у самцов было выше, чем у интактных животных на 48 % ($p = 0,001$), а у самок значимо не отличалось от интактных животных и было ниже, чем у самцов на 44 % ($p = 0,001$). Уровень витамина Е у самцов превышал его содержание у интактных животных в полтора раза ($p = 0,00015$). У самок с карциномой Герена, напротив, наблюдалось двукратное снижение витамина Е в печени и его содержание было почти в 4 раза ниже, чем у самцов ($p = 0,000000$). Коэффициент соотношения витаминов у самцов не отличался от значения у интактных животных, а у самок был

снижен на 41 % ($p = 0,0056$) по сравнению с интактными самками и оказался ниже, чем у самцов в 2,5 раза ($p = 0,000000$).

При росте перевивной карциномы Герена на фоне СД по содержанию витамина А группа самцов разделилась на 2 подгруппы: у 6 животных из 10 показатель оставался на уровне интактных животных и был ниже, чем при СД и карциноме Герена на 54 % и 45 % ($p \leq 0,001$), а у 4 животных наблюдалось резкое увеличение витамина А – в 3,7 раза по сравнению с группой интактных ($p = 0,000005$) и в 2,1 и 2,5 раз относительно групп с СД и карциномой Герена ($p \leq 0,0005$). Содержание витамина Е было повышено у самцов в 1,7 раза относительно интактных ($p = 0,0005$) и в 2,2 раза относительно животных с диабетом ($p = 0,00001$). Коэффициент соотношения витаминов у 6 самцов первой подгруппы превышал уровень у интактных животных и животных с опухолью в 2,1 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с СД – в 4,8 раза ($p = 0,00001$). А у остальных 4 самцов был ниже, чем у интактных и опухолевых животных в полтора раза ($p < 0,05$) и выше, чем при СД также в полтора раза ($p = 0,036$). У самок не наблюдалось значимых изменений в содержании обоих витаминов, при этом витамин Е оставался ниже, чем у самцов в 2,1 раза ($p = 0,0001$). Коэффициент соотношения витаминов был выше, чем при диабете на 41 % ($p = 0,018$), но оставался сниженным относительно самцов и интактных самок (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что у самцов имела место интенсификация ПОЛ в сочетании с более выраженным, чем у самок нарушением сбалансированной работы основных антиоксидантных ферментов. Повышение содержания МДА и ДК в печени самцов наблюдалось как при СД, так и при росте карциномы Герена на его фоне. В отличие от самцов у самок при сочетанной патологии наблюдалось снижение уровня МДА и ДК. При этом у самцов объем подкожных опухолевых узлов был в 1,8 раза больше, чем в контроле и у самок с сочетанной патологией. У самок с сочетанной патологией объем опухолей был в 1,3 раза меньше, чем в контроле, хотя площадь опухолевого поражения у них была максимальной, поскольку карцинома метастазировала в париетальную и висцеральную брюшину, яичники и почки.

Усиление интенсивности ПОЛ, нарушение про- и антиоксидантного баланса в разных тканях животных при моделировании аллоксанового диабета показано и в работах других авторов [20; 21]. Следует отметить, что аллоксановый диабет является одной из двух наиболее распространенных и легко воспроизводимых экспериментальных моделей СД

1-го типа [22]. Сравнительный анализ показателей окислительного стресса у пациентов с СД 1-го и 2-го типов показал, что при 2-ом типе содержание тиобарбитурореактивных веществ (МДА) выше и окислительные нарушения выражены в большей степени [23]. Анализ данных литературы, представленный в обзоре О. В. Чистяковой и соавт., свидетельствует о возможности как увеличения, так и снижения активности СОД и каталазы в печени экспериментальных животных в зависимости от сроков развития СД 1-го и 2-го типов [11]. Согласно полученным нами данным, при экспериментальном, вызванном аллоксаном, сахарном диабете усиление ПОЛ в печени было характерно только для самцов. Установление в наших исследованиях некоторых половых различий в динамике активности СОД и каталазы при СД подтверждает имеющиеся в литературе сведения о выявлении разнонаправленной динамики этих ферментов при развитии сахарного диабета.

Наиболее выраженное снижение способности ферментов первой линии (СОД и каталаза) осуществлять полноценную антиоксидантную защиту печени выявлено нами при сочетанной патологии. В случае с самцами дефект данного звена антиоксидантной системы сочетался со статистически значимым увеличением обоих исследованных продуктов ПОЛ. А у самок содержание как МДА, так и ДК было сниженным относительно интактных животных, что, по-видимому, не требовало высокого уровня антиоксидантной защиты. Сравнительное исследование интенсивности ПОЛ и разных звеньев антиоксидантной защиты у самцов и самок животных при СД, карциноме Герена и сочетанной патологии проведено впервые.

Следует отметить, что интенсивность ПОЛ, судя по уровню МДА, у самок во всех экспериментальных группах была выше, чем у самцов, но выраженность различий стала существенно меньше, чем у интактных животных (у которых они были более чем трехкратные): при СД и карциноме Герена – в 2 раза, а при сочетанной патологии наблюдалась лишь тенденция к превышению на 40 %. О том же свидетельствовал и анализ ДК – в результате разнонаправленных изменений при СД и росте опухоли на фоне СД исчезли выраженные различия между самцами и самками, которые были выявлены у интактных животных (двукратное высоко значимое превышение у самок). Причиной и следствием выявленных половых различий в направленности и выраженности изменений изученных показателей свободнорадикального окисления, по-видимому, являются теснейшая взаимосвязь и взаимозависимость редокс-статуса организма в целом и отдельных тканей с гормональной и другими метаболическими системами, изменения в которых при стрессовых воздействиях и развитии

патологий также зависят от пола животных и гендерной принадлежности больных [7; 13; 15–17].

Как при СД, так и карциноме Герена в печени самцов наблюдали увеличение активности СОД в 2–2,5 раза и снижение активности каталазы на 28–30 %. В отличие от самцов, у самок лишь при СД имело место увеличение активности СОД на 69 %, а активность каталазы не изменялась. Увеличение активности СОД при неизменной и тем более сниженной активности каталазы может приводить к усилению окислительного стресса. При нарушении баланса с каталазой СОД начинает взаимодействовать с накапливающейся перекисью водорода и выступать в качестве прооксиданта, способствуя образованию высоко реактивных радикалов кислорода, и тем самым способствует усилению цитотоксического действия H_2O_2 [7]. Повышенную активность СОД, выявленную рядом исследователей при экспериментальном СД во многих тканях, включая и печень, и возрастание соотношения СОД/Каталаза рассматривают как дополнительный повреждающий фактор на ранних стадиях СД первого типа [11].

Получив результаты, свидетельствующие о нарушении при СД и росте карциномы Герена сбалансированной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, происходящем на фоне интенсификации перекисидации липидов в печени крыс-самцов, посчитали целесообразным изучить содержание витаминов А и Е, которые также относятся к компонентам антиоксидантной системы, в печени животных обоего пола.

Витамин Е широко известен как один из самых мощных антиоксидантов в природе. В обзоре Hamza El Hadi и соавторов (2018) представлены данные не только о прямом антиоксидантном действии витамина Е, но и об его участии в регуляции воспалительного ответа, экспрессии генов, мембраносвязанных ферментов, модуляции клеточной передачи сигналов и пролиферации клеток. С другой стороны, исследования *in vitro* показали, что витамин Е способен альтернативно переключаться на прооксидантное действие в определенных обстоятельствах, например, при постоянно низком уровне свободных радикалов и отсутствии коантиоксидантов, таких как витамин С. Согласно исследованиям *in vivo* витамин Е может оказывать прооксидантное действие в высоких дозах или у курильщиков сигарет, соблюдающих диету с высоким содержанием полиненасыщенных жиров [24]. Подтверждением антиоксидантного и противоопухолевого действия витамина Е явились исследования, показавшие его эффекты в ингибировании пролиферации клеток колоректального рака в опытах *in vitro* и в ксенотрансплантатах у мышей *in vivo* [25]. На основе результатов экспериментальных и клинических исследований Европейская и Американская

ассоциации по изучению заболеваний печени рассматривают витамин Е в качестве потенциального средства при лечении неалкогольного гепатита [26]. Согласно нашим экспериментальным данным, уровень витамина Е в печени самцов был увеличен при карциноме Герена, растущей как на фоне СД, так и без него, а повышение содержания витамина А наблюдалось не у всех животных. У самок изменения обоих витаминов относительно интактных животных в большинстве случаев отсутствовали.

По данным литературы роль витамина А в риске развития рака неоднозначна. Установлены ассоциации высокого уровня ретинола в сыворотке крови с увеличением риска рака простаты и в то же время со снижением риска развития рака печени и легких [27].

При развитии экспериментального СД мы наблюдали в печени крыс обоего пола резкое изменение соотношения витаминов, свидетельствующее о нарушении неферментативного звена антиоксидантной защиты. Нарастающую недостаточность токоферола и ряда других неферментативных антиоксидантов (аскорбата, ретинола, бета-каротина, мочевой кислоты, глутатиона) отмечали и в клинических исследованиях, особенно при осложненном течении СД [28–30].

В отличие от СД, при карциноме Герена, в том числе и при растущей на фоне СД, в печени самцов имело место двукратное увеличение концентрации витамина Е. Учитывая антиоксидантные свойства витамина Е, можно думать, что высокий его уровень, выявленный как у интактных самцов, так и при

карциноме Герена, способствует более низкому, по сравнению с самками, содержанию продуктов ПОЛ (МДА и ДК).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД менял особенности онкогенеза в зависимости от половой принадлежности животных. У самцов при росте опухоли на фоне СД в условиях ингибирования активности СОД и снижения соотношения сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты наблюдается интенсификация ПОЛ, на что указывает значимое увеличение содержания МДА и диеновых конъюгатов. Наблюдаемое при этом увеличение содержания витамина Е у всех самцов с сочетанной патологией и увеличение содержания витамина А у части животных позволяет предположить, что у самцов происходит усиление неферментативного звена антиоксидантной системы, направленное на сдерживание ПОЛ в условиях нарушения функционирования ее ферментативного звена. В отличие от самцов, у самок, хотя и наблюдается снижение активности СОД и соотношения СОД/Каталаза, интенсификации ПОЛ не происходит, содержание МДА и диеновых конъюгатов у них статистически значимо ниже, чем у интактных животных, что, по нашему мнению, и обуславливает отсутствие у самок переключения антиоксидантной защиты на неферментативное звено, о чем свидетельствует неизменный уровень витаминов Е и А.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Дата обращения: 01.04.2022.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2020 Feb 1;41(1):bnz014. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnz014>
4. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes.* 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
5. Dawane JS, Pandit VA. Understanding Redox Homeostasis and its Role in Cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4947.2654>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Curr Pharmacol Rep.* 2019 Apr 1;5(2):79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
7. 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.
8. 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.* 2017;(4-2(196-2)):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
9. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Алейнов В. И., Немашкалова Л. А., Черярина Н. Д., Кит О. И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):89. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
10. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Медведева Д. Е. и др. 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>

11. Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О. Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017;103(9):987–1003.

12. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Колесников С. И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;171(2):136–149. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149>

13. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

14. Dariya B, Nagaraju GP. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today*. 2020 Sep;25(9):1614–1623. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>

15. Кит О. И., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А. и др. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020;66(4):445–450. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>

16. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(4):62–70. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190408>

17. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(1):20–23.

18. Fornes D, Gomez Ribot D, Heinecke F, Roberti SL, Capobianco E, Jawerbaum A. Maternal diets enriched in olive oil regulate lipid metabolism and levels of PPARs and their coactivators in the fetal liver in a rat model of gestational diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2020 Apr;78:108334. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108334>

19. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000, 104 с.

20. Эльбекьян К. С., Муравьева А. Б., Пажитнева Е. В. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете. Фундаментальные исследования. 2013;(9-1):178–181.

21. Барышева Е. В. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы при снижении концентрации дейтерия в организме лабораторных животных с аллоксановым диабетом. Фундаментальные исследования. 2015;(1-3):457–461.

22. Самоутруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(3):45–57. <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.45.57>

23. Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002 Jul;321(1–2):89–96. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00099-2)

24. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants* (Basel). 2018 Jan 16;7(1):E12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>

25. Farhana L, Sarkar S, Nangia-Makker P, Yu Y, Khosla P, Levi E, et al. Natural agents inhibit colon cancer cell proliferation and alter microbial diversity in mice. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229823>

26. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

27. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the ATBC Study. *Am J Epidemiol*. 2020 Jun 1;189(6):532–542. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz226>

28. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2015 Feb;39(1):44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.03.002>

29. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Apr;26(4):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.006>

30. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2352361. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019, 250 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Accessed: 01.04.2022.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2020 Feb 1;41(1):bnz014. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz014>
4. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
5. Dawane JS, Pandit VA. Understanding Redox Homeostasis and its Role in Cancer. *J. Clin. Diagnos. Res*. 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4947.2654>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Curr Pharmacol Rep*. 2019 Apr 1;5(2):79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
7. 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.).
8. 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. *Izvestia University of the North Caucasus region*. 2017;4-2(196-2)):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
9. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2):89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
10. 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. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
11. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. The role of oxidative stress and antioxidant enzymes in the development of diabetes mellitus. I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2017;103(9):987–1003. (In Russ.).
12. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications development, therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):136–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149>
13. Yariibeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
14. Dariya B, Nagaraju GP. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today*. 2020 Sep;25(9):1614–1623. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>
15. Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, et al. Urokinase and its receptor in cutaneous melanoma reproduced in chronic neurogenic pain in mice of both genders in comparison. *Questions of Oncology*. 2020;66(4):445–450. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>
16. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Bandovkina VA, Trepitaki LK, et al. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(4):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190408>
17. Kit OI, Frantsiyants EM, Dimiriadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.).
18. Fornes D, Gomez Ribot D, Heinecke F, Roberti SL, Capobianco E, Jawerbaum A. Maternal diets enriched in olive oil regulate lipid metabolism and levels of PPARs and their coactivators in the fetal liver in a rat model of gestational diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2020 Apr;78:108334. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108334>
19. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. St. Petersburg: IKF "Foliant", 2000, 104 p. (In Russ.).
20. Elbekyan KS, Muraveva AB, Pazhitneva EV. Effect of melatonin on oxidative stress and elemental imbalance in experimental diabetes. *Fundamental Research*. 2013;(9-1):178–181. (In Russ.).
21. Barysheva EV. Change parameters prooxidant-antioxidant system while reducing the concentration of deuterium in laboratory animals with alloxan diabetes. *Fundamental research*. 2015;(1-3):457–461. (In Russ.).
22. Samotruueva MA, Sergaliev MU. Diabetes mellitus: features of experimental modelling. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):45–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.45.57>
23. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002 Jul;321(1–2):89–96. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00099-2)
24. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jan 16;7(1):E12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>
25. Farhana L, Sarkar S, Nangia-Makker P, Yu Y, Khosla P, Levi E, et al. Natural agents inhibit colon cancer cell proliferation and alter microbial diversity in mice. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229823>

26. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
27. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the ATBC Study. *Am J Epidemiol.* 2020 Jun 1;189(6):532–542. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz226>
28. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2015 Feb;39(1):44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.03.002>
29. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Apr;26(4):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.006>
30. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2352361. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>

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: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

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

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

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

Трепитакти Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

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

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

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Морозова Мария Игоревна – врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

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, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy general director for science National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), head of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Lidiya K. Trepitaki – assistant researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Polina S. Kachesova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

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, 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

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Maria I. Morozova – MD, pediatrician, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>, SPIN: 6030-8108, AuthorID: 1116725

Inga M. Kotieva – Dr. Sci. (Med.), senior research fellow, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Вклад 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, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Каплиева И. В. – курирование исследования и проверка критически важного интеллектуального содержания;

Немашкалова Л. А. – проведение определения содержания МДА, диеновых конъюгатов, витаминов Е и А;

Трепитакки Л. К. – проведение эксперимента;

Качесова П. С. – участие в проведении эксперимента, определение активности антиоксидантных ферментов;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Бандовкина В. А. – курирование моделирования экспериментального сахарного диабета;

Морозова М. И. – анализ первичных данных;

Котиева И. М. – научное редактирование.

Authors contribution:

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

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

Kaplieva I. V. – research curation and review of critical intellectual content;

Nemashkalova L. A. – determination of the content of MDA, diene conjugates, vitamins E and A;

Treptaki L. K. – carrying out an experiment;

Kachesova P. S. – participation in the experiment, determination of the activity of antioxidant enzymes;

Surikova E. I. – scientific editing;

Bandovkina V. A. – supervising the modeling of experimental diabetes mellitus;

Morozova M. I. – analysis of primary data;

Kotieva I. M. – scientific editing.