



ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В НЕЙТРОФИЛАХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

И. А. Горошинская✉, И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Л. Н. Ващенко, Т. О. Лаптева, Т. В. Аушева, Л. А. Немашкалова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей (СМТ) в зависимости от пола и возраста.

Пациенты и методы. В исследование был включен 81 пациент, в том числе 48 пациентов с первичными СМТ, 5 пациентов с продолженным ростом и 28 с рецидивами СМТ. Пациенты были разделены по полу и возрасту, у них были исследованы в нейтрофилах крови уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность супероксиддисмутазы (СОД), суммарная пероксидазная активность (СПА), активность глутатионпероксидазы (ГПО) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ) общепринятыми спектрофотометрическими методами. Группы сравнения (доноры) составили 12 мужчин и 17 женщин, разделенных на такие же возрастные подгруппы: ≤ 45 лет и > 45 лет.

Результаты. У доноров наблюдалось многократное снижение соотношения СОД/СПА с возрастом, особенно у женщин, а у мужчин это сопровождалось и возрастным снижением активности ГПО. При первичных саркомах у женщин старшей возрастной группы и у мужчин при продолженном росте и рецидивах имело место увеличение диеновых конъюгатов (ДК). У мужчин в возрасте более 45 лет было обнаружено повышение СОД, СПА и ГПО. Для женщин старшей возрастной группы была характерна активация СОД и ГПО, выраженная при рецидивном процессе в значительно большей степени, чем у мужчин, при этом у женщин наблюдалось увеличение содержания ВГ. Особенно значимым было повышение обоих компонентов глутатионовой системы и активности СОД при развитии у женщин рецидивов в сроки, превышающие три года, что сопровождалось снижением содержания ДК.

Заключение. Для нейтрофилов характерным является повышение содержания ДК у больных обоего пола старшей возрастной группы при первичных и рецидивных СМТ с максимально высоким его содержанием при продолженном росте и рецидивах у мужчин. Активность ГПО, увеличенная как у мужчин, так и у женщин в старшей возрастной группе при всех вариантах развития СМТ, может играть важную роль в антиоксидантной защите клеток крови при СМТ. Так, наиболее выраженная активация ГПО, сопровождаемая максимальным приростом восстановленного глутатиона и активацией СОД, способствует снижению уровня ДК при отсутствии прироста малонового диальдегида при медленном процессе рецидивирования у женщин.

Ключевые слова:

саркомы мягких тканей, пол и возраст больных, нейтрофилы, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион

Для цитирования: Горошинская И. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Ващенко Л. Н., Лаптева Т. О., Аушева Т. В., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю. Показатели свободнорадикального окисления в нейтрофилах больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 8-21. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-1> EDN: JLOWKL

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – д. б. н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания № 9 от 05.10.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

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

Статья поступила в редакцию 20.09.2023; одобрена после рецензирования 25.10.2023; принята к публикации 01.12.2023.

INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION IN NEUTROPHILS OF PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS

I. A. Goroshinskaya✉, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, L. N. Vashchenko, T. O. Lapteva, T. V. Ausheva, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel

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. To carry out a comparative analysis of lipid peroxidation intensity and antioxidant system indices in blood neutrophils of patients with primary and relapsed soft tissue sarcomas (STS) depending on sex and age.

Patients and methods. Of the 81 patients included in the study, 48 had primary STS, 5 patients with continued growth, and 28 patients with recurrent STS. The patients were divided by sex and age; the level of lipid peroxidation products, superoxide dismutase (SOD) activity, total peroxidase activity (TPA), glutathione peroxidase (GPx) activity and reduced glutathione (RG) content in blood neutrophils were investigated by conventional spectrophotometric methods. The comparison groups (donors) consisted of 12 men and 17 women divided into the same age subgroups: ≤ 45 years and > 45 years.

Results. In donors, there was a multiple decrease in the SOD/TPA ratio with age, especially in women, and in men this was accompanied by an age-related decrease in GPx activity. In primary sarcomas in older women and in men with continued growth and recurrence, there was an increase in diene conjugates (DC). In men over 45 years of age, there was an increase in SOD, TPA, and GPx. Women of the older age group were characterized by activation of SOD and GPx, expressed in the relapsed process to a significantly greater extent than in men, and an increase in RG was observed in women. The increase in both components of the glutathione system and SOD activity was especially significant in the development of relapses in women for periods exceeding three years, which was accompanied by a decrease in DC content.

Conclusions. Neutrophils are characterized by an increase in DC content in patients of both sexes in the older age group with primary and recurrent STS, with its highest content in men with continued growth and relapses. GPx activity, increased in both men and women in the older age group in all variants of STS development, may play an important role in the antioxidant protection of blood cells in STS. Thus, the most pronounced activation of GPx, accompanied by a maximum increase in reduced glutathione and activation of SOD, contributes to a decrease in the level of DC and the absence of MDA increase in women with slow development of recurrences.

Keywords:

soft tissue sarcomas, sex and age of patients, neutrophils, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione

For citation: Goroshinskaya I. A., Kaplieva I. V., Frantsiyants E. M., Vashchenko L. N., Lapteva T. O., Ausheva T. V., Nemashkalova L. A., Kachesova P. S., Kozel Yu. Yu. Indicators of free radical oxidation in neutrophils of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(4): 8-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-1> EDN: JLOWKL

For correspondence: Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), 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, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethical Committee of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 of 5.10.2021).

Funding: this work was not funded. Informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 20.09.2023; approved after reviewing 25.10.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейтрофилы не только являются важными участниками иммунного ответа, но и влияют на широкий спектр заболеваний, включая рак. Присутствуя в микроокружении опухоли, они могут опосредовать как проопухолевый, так и противоопухолевый ответы [1, 2]. Согласно анализу данных литературы, представленных в обзоре D. F. Quail и соавт. (2022), нейтрофилы способствуют почти всем аспектам прогрессирования рака, таким как рост первичной опухоли и метастазирование, участвуя в выходе из состояния покоя и прогрессировании клеточного цикла, нарушении иммунного надзора, в развитии терапевтической резистентности. И в то же время нейтрофилы могут играть противоопухолевую роль, участвуя в цитотоксичности в отношении опухолевых клеток и в осуществлении их усиленного клиренса, особенно на ранних стадиях заболевания [3]. Во многих исследованиях были выявлены уникальные фенотипы нейтрофилов при раке, со специфическими состояниями которых связаны результаты лечения больных. Так, в крови больных меланомой и раком легких идентифицированы, по крайней мере, пять вариантов нейтрофилов, по-разному связанных с течением злокачественного процесса [4]. Например, нейтрофилы N5 ассоциируют с ростом опухоли и худшим прогнозом у пациентов с раком легких [5]. При этом, по мнению авторов, разные варианты нейтрофилов отличаются по способности к фагоцитозу и продукции активных форм кислорода (АФК) [4].

Роль АФК и процессов антиоксидантной защиты, составляющих основу работы многокомпонентной антиоксидантной системы (АС) как клеток крови, так и клеток опухоли, в возникновении и прогрессировании рака широко, хотя и не всесторонне, изучена и в настоящее время не вызывает сомнения [6, 7].

Согласно данным как мировой, так и российской статистики, на долю сарком мягких тканей (СМТ) приходится только 1 % от всех злокачественных новообразований человека [8, 9]. Однако встречаемость этой патологии сильно зависит от возраста [10, 11], заболевание характеризуется агрессивностью биологического поведения и гетерогенностью (описано более 100 подтипов), что позволяет отнести его к категории, трудно поддающейся лечению [8]. На фоне проводимой терапии нередки случаи рецидивирования СМТ и появления метастазов [12, 13].

Цель исследования: провести сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных первичными и рецидивными СМТ в зависимости от пола и возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

У 48 больных первичными СМТ, T2bN0M0 (18 мужчин и 30 женщин) до лечения и у 28 больных с рецидивами (12 мужчин и 16 женщин), а также у 5 мужчин с продолженным ростом были проанализированы уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ряд показателей антиоксидантной системы нейтрофилов крови. Больные были распределены по возрасту: мужчины с первичными СМТ ≤ 45 лет – 9 чел., > 45 лет – 9 чел., рецидивы ≤ 45 лет – 3 чел. и > 45 лет – 9 чел., продолженный рост > 45 лет – 5 чел.; женщины с первичными СМТ ≤ 45 лет – 12 чел., > 45 лет – 18 чел., рецидивы – 16 чел. (все > 45 лет). Группы сравнения составили 4 мужчин (25–29 лет), 8 мужчин (55–64 года), 5 женщин (24–25 лет) и 12 женщин (48–74 года) без онкологических заболеваний (доноры).

Выделение нейтрофилов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколл-урографина $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ и $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$. После центрифугирования в течение 25 мин. при 1,5 тыс. об. в минуту (400 г) нейтрофилы, находившиеся во втором (нижнем) кольце, подвергались двукратному отмыванию 0,9 % раствором NaCl и их суспензия использовалась для определения изучаемых показателей [14]. О накоплении конечных продуктов ПОЛ судили по уровню наиболее стабильного соединения – малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 535 нм [15] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), и по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) при длине волны 233 нм [16] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и суммарной пероксидазной активности (СПА), отражающих первую линию антиоксидантной защиты, а также по ее глутатиозависимому звену, определяя содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [15] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). СПА определяли при длине волны 602 нм по образованию окрашенных продуктов при окислении бензидина перекисью водорода, образуемой в реакции, катализируемой белками с пероксидазной активностью [17], на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Активность

ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион, содержание восстановленного глутатиона – по реакции с 5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [15] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм «Sigma-Aldrich» (США), «AppliChem» (Германия), «Fluka» (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами с учетом поправки Бонферрони и при сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп – при $p < 0,0083$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследований в нейтрофилах в группах без онкопатологии (доноры) сравнительный анализ не выявил существенных возрастных или половых различий в содержании продуктов ПОЛ (табл. 1). Активность СОД у мужчин имела тенденцию к превышению значений у женщин ($p = 0,0820$). При этом у молодых здоровых женщин активность этого фермента была в 1,6 раза ($p = 0,0448$) выше относительно женщин в возрасте более 45 лет. СПА не отличалась у мужчин и женщин, но в старшей возрастной группе была в 3,3–3,4 раз выше, чем у молодых доноров обоего пола, что приводило к резкому возрастному падению коэффициента соотношения СОД/СПА, у мужчин в 4,1 раза, у женщин в 5,7 раза (табл. 2). Содержание восстановленного глутатиона и активность ГПО у мужчин были выше, чем у женщин, в среднем (вне зависимости от возраста) в 1,4 раз ($p = 0,0133$) и 2,6 раз ($p = 0,0233$) соответственно. У доноров старшей возрастной группы по содержанию глутатиона половые различия составляли 1,5 раз ($p = 0,0217$). Здоровые мужчины молодого возраста отличались высокой активностью ГПО, в 3,7 раз ($p =$

0,0129) превосходящей уровень у мужчин старшей возрастной группы и в 4,9 раз ($p = 0,0292$) уровень у молодых женщин (табл. 3).

Как видно из таблицы 1, при первичных СМТ содержание МДА в нейтрофилах проявляло тенденцию к повышению относительно доноров только у молодых мужчин (в 2 раза, $p = 0,09$). ДК, напротив, были повышены в старшей возрастной группе: у мужчин на уровне тенденции к статистической значимости в 1,5 раз ($p = 0,09$), у женщин – в 1,9 раз ($p = 0,0065$). При этом уровень ДК у первичных больных в возрасте более 45 лет был статистически значимо выше, чем у молодых мужчин и женщин в 2,1 раза ($p \leq 0,005$).

При продолженном росте СМТ, который в нашей выборке был зафиксирован только у мужчин старшей возрастной группы, наблюдался прирост ДК, достигший 1,8 раз ($p = 0,0073$) и тенденция к снижению МДА в 1,4 раза ($p = 0,06$). При этом уровень МДА в нейтрофилах при продолженном росте был ниже, чем у мужчин той же возрастной группы с первичными СМТ в 1,6 раз ($p = 0,04$).

При рецидивах СМТ выявлено снижение содержания МДА в нейтрофилах мужчин старшей возрастной группы в 2 раза ($p = 0,0016$) относительно соответствующих доноров и в 2,3 раза ($p = 0,0015$) относительно первичных больных. Содержание ДК достигло максимального увеличения у молодых мужчин с рецидивами и превысило значение у доноров в 3,3 раза ($p = 0,0050$), у первичных больных в 3,0 раза ($p = 0,0001$), у мужчин с рецидивами старшей возрастной группы в 1,6 раз ($p = 0,018$).

Другая направленность изменения продуктов ПОЛ наблюдалась при рецидивах у женщин в старшей возрастной группе, у которых была выявлена зависимость выраженности изменений от скорости рецидивирования: медленный процесс рецидивирования (МР) – более 3 лет после ранее проведенного комбинированного лечения и быстрый процесс рецидивирования (БР) – появление рецидивов от 1 года до 3 лет. Содержание МДА в нейтрофилах женщин при МР было выше, чем у мужчин с рецидивами в 2,1 раза ($p = 0,002$), а содержание ДК напротив низким: в 3,1 раз ($p = 0,042$) ниже, чем у доноров, в 5 раз относительно мужчин с рецидивами ($p = 0,002$) и в 5,9 раз ($p = 0,012$) относительно женщин с первичными СМТ. При БР содержание МДА было ниже, чем при медленном появлении рецидивов в 1,6 раз ($p = 0,008$) и относительно женщин с первичными СМТ в 1,7 раз ($p = 0,065$), а содержание ДК превышало уровень при МР в 3,9 раз ($p = 0,009$).

Активность СОД в нейтрофилах при первичных СМТ не отличалась от доноров у мужчин обеих возрастных групп, а при продолженном росте и рецидивах у мужчин > 45 лет была увеличена соответственно

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в нейтрофилах крови у больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 1. The malondialdehyde and diene conjugates levels in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа / Group	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	Возраст, лет / Age, years	МДА, нмоль/мл суспензии / MDA, nmol/mL suspension	ДК, мкмоль/мл суспензии / CD, nmol/mL suspension	Возраст, лет / Age, years	МДА, нмоль/мл суспензии / MDA, nmol/mL suspension	ДК, мкмоль/мл суспензии / CD, nmol/mL suspension
Доноры / Donors	Все / All	3,29 ± 0,31 3,29 [2,56; 4,10] (n = 11)	7,18 ± 0,86 6,81 [4,73; 7,51] (n = 11)	Все / All	3,03 ± 0,32 3,03 [1,92; 3,84] (n = 17)	6,64 ± 0,71 5,93 [4,55; 7,90] (n = 17)
	25–29	2,37 ± 0,63 2,37 [1,28; 3,46] (n = 3)	4,96 ± 0,95 4,45 [3,63; 6,81] (n = 3)	24–25	3,46 ± 0,52 3,46 [3,07; 4,10] (n = 5)	7,27 ± 1,02 7,27 [6,12; 7,90] (n = 5)
	55–64	3,55 ± 0,32 3,63 [2,63; 4,29] (n = 8)	7,72 ± 1,14 6,98 [5,10; 9,79] (n = 8)	48–74	2,87 ± 0,41 2,89 [1,73; 3,78] (n = 12)	6,36 ± 0,92 5,40 [4,54; 7,77] (n = 12)
Первичные саркомы / Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	4,73 ± 0,69 4,73 [3,46; 6,02] (n = 9) $p_1 = 0,0926$	5,40 ± 0,78 4,33 [4,00; 6,60] (n = 9)	≤ 45 (26–45)	5,25 ± 0,62 5,57 [3,91; 7,06] (n = 12)	5,73 ± 0,96 5,37 [3,24; 6,71] (n = 10)
	> 45 (54–67)	4,00 ± 0,57 3,71 [2,92; 4,26] (n = 9)	11,29 ± 1,67 11,55 [5,90; 14,95] (n = 7) $p_1 = 0,0937$ $p_3 = 0,003923$	> 45 (47–77)	3,83 ± 0,54 3,33 [2,43; 3,90] (n = 18) $p_3 = 0,0987$	12,03 ± 1,50 11,36 [6,61; 15,78] (n = 16) $p_1 = 0,0065$ $p_3 = 0,0053$
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	2,47 ± 0,40 2,47 [1,79; 2,69] (n = 5) $p_1 = 0,0611$ $p_6 = 0,0468$	14,18 ± 1,48 14,93 [12,12; 16,25] (n = 4) $p_1 = 0,0073$	–	–	–
	≤ 45 (27–34)	2,67 ± 0,14 2,67 [2,43; 2,90] (n = 3)	16,43 ± 1,82 16,43 [13,28; 19,58] (n = 3) $p_1 = 0,0050$ $p_5 = 0,000065$	–	–	–
Рецидивы / Recurrences	> 45 (50–83)	1,77 ± 0,33 1,77 [1,28; 1,92] (n = 9) $p_1 = 0,0016$ $p_5 = 0,0015$	10,14 ± 1,13 9,36 [7,97; 12,31] (n = 6) $p_3 = 0,0177$	> 45 (56–72) MP / SR	3,78 ± 0,44 3,79 [2,72; 4,80] (n = 7) $p_2 = 0,0022$	2,03 ± 0,80 2,07 [0,62; 3,39] (n = 3) $p_1 = 0,0421$ $p_2 = 0,0023$ $p_3 = 0,0122$
	> 45 (57–72)	–	–	> 45 (57–72) BP / FR	2,30 ± 0,25 2,30 [2,18; 2,56] (n = 9) $p_4 = 0,0082$ $p_5 = 0,0651$	8,00 ± 1,06 7,67 [6,59; 9,74] (n = 7) $p_4 = 0,0090$

Примечание: Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$); p_6 – между показателями при первичных СМТ и продолженном росте. Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; p_5 и $p_6 < 0,0083$.

МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, МР – медленное рецидивирование, БР – быстрое рецидивирование.

Note: statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas; p_6 – between values for primary and continued growth of soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; $p_5 < 0.0083$.

MDA – malonic dialdehyde; CD – conjugated dienes; SR – slow recurrence; FR – fast recurrence.

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы и суммарная пероксидазная активность в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]
Table 2. Superoxide dismutase activity and total peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]

		Мужчины / Men			Женщины / Women			
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA
	Все / All	2,84 ± 3,39 2,84 [2,42; 3,52] (n = 11)	0,15 ± 0,03 0,13 [0,07; 0,19] (n = 10)		Все / All	2,07 ± 0,26 2,07 [1,27; 2,62] (n = 17) $p_2 = 0,082$	0,15 ± 0,03 0,105 [0,07; 0,23] (n = 16)	
Доноры / Donors	25–29	3,40 ± 0,07 3,40 [3,28; 3,52] (n = 3)	0,055 ± 0,003 0,055 [0,05; 0,06] (n = 3)	61,8	24–25	2,91 ± 0,31 2,91 [2,40; 3,32] (n = 5)	0,055 ± 0,01 0,055 [0,05; 0,06] (n = 5)	52,9
	55–64	2,67 ± 0,46 2,74 [1,76; 3,56] (n = 8)	0,18 ± 0,04 0,17 [0,07; 0,30] (n = 7) $p_3 = 0,0999$	14,9	48–74	1,77 ± 0,31 1,39 [2,40; 3,14] (n = 12) $p_3 = 0,0448$	0,19 ± 0,04 0,17 [0,09; 0,26] (n = 11) $p_3 = 0,0392$	9,3
Первичные саркомы / Primary sarcomas	≤ 45 лет (29–43)	4,48 ± 0,66 4,48 [3,65; 4,93] (n = 9)	0,06 ± 0,008 0,06 [0,05; 0,08] (n = 7)	73,41	≤ 45 (26–45)	3,45 ± 0,98* 2,90 [1,16; 3,85] (n = 10) 1,66 ± 0,30** 1,55 [1,05; 2,16] (n = 8) $p_2 = 0,002$	0,11 ± 0,02 0,11 [0,08; 0,14] (n = 8) $p_1 = 0,0358$ $p_2 = 0,0307$	31,4
	> 45 (54–67)	3,16 ± 0,49 3,16 [1,98; 3,68] (n = 9)	0,36 ± 0,05 0,36 [0,27; 0,41] (n = 5) $p_1 = 0,0218$ $p_3 = 0,00006$	8,8	> 45 (47–77)	6,94 ± 1,53* 6,15 [1,86; 7,88] (n = 17) $p_2 = 0,0906$ $p_3^{***} = 0,0284$ 2,20 ± 0,44** (n = 9) 12,47 ± 2,01*** (N = 8) $p_1 = 0,000005$ $p_2 = 0,00026$ $p_3 = 0,00055$	0,19 ± 0,02 0,19 [0,13; 0,25] (n = 7) $p_2 = 0,0079$ $p_3 = 0,0158$	36,9
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	7,35 ± 1,73 7,35 [1,80; 12,28] (n = 7) $p_1 = 0,015620$ $p_6 = 0,037469$	0,17 ± 0,08 0,17 [0,03; 0,30] (n = 3) $p_6 = 0,0774$	44,0		–	–	–

Продолжение таблицы 2. Активность супероксиддисмутазы и суммарная пероксидазная активность в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]
Table 2 (continued). Superoxide dismutase activity and total peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q1; Q2]

Группа / Group	Мужчины / Men				Женщины / Women			
	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA	Возраст, лет / Age, years	СОД, ед. активн. / мг белка / SOD, act. U./mg protein	СПА усл. ед. / мг белка / TPA, arb. U./mg protein	СОД/ СПА / SOD/ TPA
Рецидивы / Recurrences	≤ 45 (27–34)	6,15 ± 1,81 4,40 [4,31; 6,15] (n = 7)	0,09 ± 0,02 0,09 [0,07; 0,11] (n = 4)	68,4	–	–	–	–
	> 45 (50–83)	8,14 ± 2,60 5,00 [2,12; 17,51] (n = 7) $p_1 = 0,045124$	0,12 ± 0,02 0,135 [0,08; 0,15] (n = 4) $p_5 = 0,0066$	69,0	> 45 (56–72) MP SR	28,38 ± 6,39 27,55 [17,87; 28,34] (n = 5) $p_1 = 0,000007$ $p_2 = 0,0081$ $p_5 = 0,000078$	–	–
					> 45 (57–72) БР FR	10,17 ± 1,42 10,17 [6,68; 14,25] (n = 7) $p_1 = 0,000001$ $p_4 = 0,0084$	0,25 ± 0,047 0,25 [0,22; 0,28] (n = 4) $p_2 = 0,0073$	40,7

Примечание: * – данные для всех обследованных больных; ** – данные для больных с пониженной активностью СОД; *** – данные для больных с повышенной активностью СОД.

Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$); p_6 – между показателями при первичных СМТ и продолженном росте. Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; p_5 и $p_6 < 0,0083$.

СОД – активность супероксиддисмутазы, СПА – суммарная пероксидазная активность, МР – медленное рецидивирование; БР – быстрое рецидивирование.

Note: * – data for all examined patients; ** – data for patients with decreased activity of SOD; *** – data for patients with increased activity of SOD.

Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas; p_6 – between values for primary and continued growth of soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; $p_5 < 0.0083$.

SOD – superoxide dismutase, TPA – total peroxidase activity, SR – slow recurrence, FR – fast recurrence.

в 2,7 раз ($p = 0,016$) и 3,0 раз ($p = 0,045$). СПА напротив была увеличена при первичных СМТ у мужчин старшей возрастной группы в 2 раза ($p = 0,022$) по сравнению с донорами и была выше, чем при продолженном росте в 2,2 раза ($p = 0,0774$) и рецидивах в 3,1 раза ($p = 0,0066$). Увеличение СПА привело к падению соотношения СОД / СПА у мужчин пожилого возраста с первичными СМТ (табл. 2).

У женщин с первичными СМТ в ряде случаев наблюдалось резкое увеличение активности СОД: в возрастной группе более 45 лет – у 47 % больных (в 7 раз, $p = 0,0000$) и у двух молодых больных из десяти (в 2,3 и в 3,7 раз) относительно групп доно-

ров соответствующего возраста. СПА была двукратно повышена у молодых женщин относительно доноров и превысила уровень у мужчин в 1,8 раз ($p = 0,031–0,036$). У женщин старше 45 лет СПА превышала уровень у молодых с СМТ в 1,7 раз ($p = 0,016$), но была ниже, чем в соответствующей группе мужчин в 1,9 раз ($p = 0,016$). Для всех женщин с рецидивами было характерно увеличение активности СОД: при МР в 16 раз, при БР в 5,7 раз ($p = 0,0000$ в обоих случаях).

Уровень восстановленного глутатиона в нейтрофилах мужчин не изменялся ни в одной из групп больных. В то время как у женщин при первичных СМТ

Таблица 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 3. Glutathione levels and glutathione peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

		Мужчины / Men		Женщины / Women		
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein
	Все / All	43,97 \pm 3,66 43,93 [34,37; 53,91] (n = 11)	193,25 \pm 53,9 141,35 [56,9; 217,1] (n = 13)	Все / All	32,10 \pm 2,71 30,25 [23,95;40,81] (n = 16) $p_2 = 0,0133$	73,53 \pm 10,43 70,95 [40,74;93,68] (n = 16) $p_2 = 0,0233$
Доноры / Donors	25–29	43,40 \pm 4,37 43,395 [35,21;51,58] (n = 3)	364,4 \pm 107,8 364,4 [217,1;511,7] (n = 5)	24–25	38,03 \pm 3,94 38,03 [29,73;44,77] (n = 5)	74,85 \pm 17,08 74,85 [45,78;89,29] (n = 5) $p_2 = 0,0292$
	55–64	44,14 \pm 4,88, 45,77 [32,08;55,34] (n = 8)	98,2 \pm 26,8 73,8 [51,9; 119,8] (n = 8) $p_3 = 0,0129$	48–74	29,66 \pm 3,37 28,49 [22,47;36,85] (n = 11) $p_2 = 0,0217$	73,00 \pm 13,58 68,37 [35,71;98,06] (n = 11)
		51,28 \pm 5,27 50,04 [41,17;58,21] (n = 8)	139,1 \pm 37,7 119,85 [46,8; 230,2] (n = 7) $p_1 = 0,0481$	≤ 45 (26–45)	52,13 \pm 3,99 54,42 [44,97;58,23] (n = 9) $p_1 = 0,0405$	319,8 \pm 108,3* 165,14 [86,96;357,1] (n = 8) 512,6 \pm 325,7** (N = 4) $p_1 = 0,0175$ $p_2 = 0,0158$ $p_3 = 0,0169$ 78,65 \pm 18,3*** (N = 4) $p_3 = 0,0198$
Первичные саркомы / Primary sarcomas	> 45 (54–67)	43,31 \pm 4,42, 43,31 [31,60;50,46] (n = 7)	306,6 \pm 72,9 281,7 [114,0;497,7] (n = 8) $p_1 = 0,0179$ $p_3 = 0,0727$	> 45 (47–77)	69,45 \pm 8,65 60,48 [43,75;87,91] (n = 18) $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0807$	262,0 \pm 33,4 221,7 [167,8;291,9] (n = 18) $p_1 = 0,0002$
Продолженный рост / Continued growth	> 45 (52–62)	57,72 \pm 9,52 58,15 [56,88;73,90] (n = 5)	446,5 \pm 79,6 402,2 [346,5;546,5] (n = 5) $p_1 = 0,0004$	–	–	–

Продолжение таблицы 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы в нейтрофилах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 3 (continued). Glutathione levels and glutathione peroxidase activity in blood neutrophils of patients with soft tissue sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

		Мужчины / Men		Женщины / Women		
Группа / Group	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein	Возраст, лет / Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии / Glutathione, $\mu\text{mol/mL}$ suspension	ГПО, МЕ/мг белка / GPx, IU/mg protein
	≤ 45 (27-34)	44,13 \pm 4,01 43,31 [37,18;51,08] (n = 3)	201,9 \pm 89,8 201,9 [46,4;357,3] (n = 3)	–	–	–
	> 45 (50-83)	46,00 \pm 6,05 45,64 [31,25;52,30] (n = 7)	354,4 \pm 73,8 312,5 [189,6;567,5] (n = 7) $p_1 = 0,0044$	> 45 (56-72) MP SR	302,12 \pm 36,77 302,12 [302,1;318,0] (n = 5) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,000010$ $p_5 = 0,000000$	1009,0 \pm 75,6 926,9 [901,8;1116] (n = 5) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,0001$ $p_5 = 0,000000$
Рецидивы / Recurrences				> 45 (57-72) BP FR	187,16 \pm 46,40 178,23 [106,2;202,0] (n = 6) $p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,0074$ $p_4 = 0,0926$ $p_5 = 0,0007$	454,2 \pm 121,1 445,2 [206,8;461,5] (n = 6) $p_1 = 0,0006$ $p_4 = 0,0049$ $p_5 = 0,0417$

Примечание: * – данные для всех обследованных больных; ** – данные для больных с повышенной активностью ГПО; *** – данные для больных с активностью ГПО на уровне доноров.

Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных СМТ (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; $p_5 < 0,0083$. ГПО – глутатионпероксидазы, МР – медленное рецидивирование, БР – быстрое рецидивирование.

Note: * – data for all examined patients; ** – data for patients with increased GPO activity; *** – data for patients with GPx activity at donor level.

Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the group of donors of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and elderly individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ are provided). Differences were considered statistically significant when $p_1 < 0.05$ (as well as in comparisons among donor groups for p_2 and p_3); p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; $p_5 < 0.0083$.

GPx – glutathione peroxidase, SR – slow recurrence, FR – fast recurrence.

наблюдалось увеличение содержания глутатиона: в младшей возрастной группе в 1,4 раза ($p = 0,0405$) и в 2,3 раза ($p = 0,0017$) в старшей (табл. 3).

При рецидивах повышение уровня глутатиона было 10-кратным ($p = 0,0000$) при МР и 6,3-кратным ($p = 0,0003$) при БР. В обоих случаях содержание глутатиона у женщин с рецидивами была выше, чем у мужчин с рецидивами в 4–6,6 раз и по сравнению с женщинами с первичным процессом в 2,7–4,4 раз (p от 0,007 до 0,0000).

При первичных СМТ снижение в нейтрофилах активности ГПО относительно доноров выявлено только у молодых мужчин в 2,6 раз ($p = 0,048$). Во всех остальных случаях наблюдали увеличение активности фермента: у мужчин старшей возрастной группы при первичных саркомах в 3,1 раз ($p = 0,018$), при продол-

женном росте в 4,5 раз ($p = 0,0004$); при первичных саркомах у женщин > 45 лет – в 3,6 раз ($p = 0,0002$) и у половины молодых женщин – в 6,8 раз ($p = 0,0175$).

При рецидивах у мужчин повышение активности ГПО наблюдали только у больных старшей возрастной группы – в 3,2 раза ($p = 0,0044$). Максимальное возрастание активности ГПО имело место у женщин при медленном процессе рецидивирования – в 13,8 раз ($p = 0,0000$) относительно доноров. При этом активность фермента в данной группе была выше, чем у мужчин в 3,3 раза ($p = 0,0001$), в 3,9 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с первичными СМТ у женщин и в 2,2 раза ($p = 0,005$) выше, чем при БР, при котором увеличение относительно доноров составило 6,2 раз ($p = 0,0006$), а по сравнению с первичным процессом – 1,7 раз ($p = 0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая агрессивное течение сарком мягких тканей наряду с их гетерогенностью и недостаточной изученностью, определяемой в значительной степени сравнительной редкостью этого варианта злокачественного роста, задачей данного исследования было выявление особенностей свободно-радикального окисления в крови больных разного пола и возраста при первичных и рецидивных СМТ. Особое внимание было уделено компонентам ферментативного звена АС, в первую очередь СОД, основному ферменту первой линии антиоксидантной защиты, и ГПО, играющей ключевую роль в глутатион-зависимой АС («глутатиопероксидаза – глутатион – глутатиоредуктаза»), значимость которых в поддержании оптимального окислительно-восстановительного баланса в крови больных продемонстрирована в случае успешной противораковой терапии при других локализациях опухолевого процесса [18–20]. В то время как при прогрессировании заболевания наблюдаются признаки выраженной интенсификации ПОЛ и нарушения активности антиоксидантных ферментов [21, 22].

Согласно полученным нами данным, в нейтрофилах имеет место увеличение содержания ДК при первичных саркомах у женщин старшей возрастной группы, а у мужчин при всех вариантах злокачественного роста, за исключением первичных сарком у больных моложе 45 лет. Что касается МДА, была отмечена лишь тенденция к увеличению при первичных саркомах у молодых мужчин и статистически значимое снижение при рецидивах у мужчин старшей возрастной группы. Активность СОД была повышена при продолженном росте и рецидивах у мужчин в возрасте более 45 лет, у половины женщин с первичными СМТ и особенно резко при рецидивах у женщин. Увеличение СПА при первичных саркомах у мужчин старшей возрастной группы привело к падению коэффициента соотношения СОД и СПА. Выявленное нарушение соотношения активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты у мужчин только старшей возрастной группы, вероятно, является одной из причин резкого роста у них уровня ДК, тогда как у молодых мужчин при первичных СМТ накопления первичных продуктов ПОЛ не происходит и наблюдается лишь тенденция к увеличению МДА. Этому может способствовать и более сбалансированный уровень антиоксидантной защиты еще до начала заболевания, о чем свидетельствует многократно более высокое соотношение СОД/СПА у молодых доноров. Активность ГПО увеличена у мужчин старше 45 лет при всех вариантах сарком. А у женщин многократное увеличение активности ГПО сопровождалось и повышением

содержания глутатиона, особенно выраженным при рецидивном процессе.

По данным литературы, повышенное образование АФК нейтрофилами показано во многих работах на разных мышиных моделях злокачественного процесса [2]. Установлено, что АФК, производимые опухоль-ассоциированными нейтрофилами, вызывают развитие окислительного стресса [23].

Сопоставление изменения изученных показателей в нейтрофилах с их изменением в лимфоцитах тех же больных [24] показало, что в обоих типах клеток они были в основном однонаправленными, зависели от возраста больных СМТ и у женщин в большинстве случаев выражены в большей степени, чем у мужчин.

Более выраженные половые и возрастные различия в направленности изменения продуктов ПОЛ были присущи лимфоцитам. В нейтрофилах наиболее характерным было повышение содержания ДК у мужчин и женщин старшей возрастной группы при первичном и рецидивном процессах с максимально высоким его содержанием при продолженном росте у мужчин.

Активность ГПО в нейтрофилах женщин при первичных СМТ была увеличена только в старшей возрастной группе и лишь у половины молодых женщин, а при рецидивах в большей степени при МР. В то время как в лимфоцитах [24] значительное повышение активности фермента наблюдали у всех женщин как при первичных СМТ, так и при рецидивировании, причем максимальным оно оказалось при быстром процессе рецидивирования. У пожилых мужчин увеличение активности ГПО было выявлено в обоих типах клеток при всех вариантах роста сарком, а для молодых мужчин был характерен низкий уровень фермента при первичном и рецидивном росте опухоли. Активация ГПО сопровождалась увеличением содержания восстановленного глутатиона, наиболее выраженным в нейтрофилах женщин как при первичных СМТ, так и особенно при рецидивах. Это свидетельствует об активации глутатионзависимого звена, начинающего играть ключевую роль в антиоксидантной защите нейтрофилов при СМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При первичных и рецидивных СМТ у больных обоего пола старшей возрастной группы наблюдается повышение содержания ДК в нейтрофилах крови, свидетельствующее об интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Максимально высокий уровень ДК в нейтрофилах выявлен у мужчин при продолженном росте. Активность ГПО, увеличенная как у мужчин, так и у женщин в старшей возрастной

группе при всех вариантах развития СМТ, может играть важную роль в антиоксидантной защите клеток крови при СМТ. Так, наиболее выраженная активация ГПО, сопровождаемая наибольшим приростом вос-

становленного глутатиона и активацией СОД, способствует снижению уровня ДК при отсутствии прироста МДА при медленном процессе рецидивирования у женщин.

Список источников

1. Carnevale S, Ghasemi S, Rigatelli A, Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: Focus on cancer. *Semin Immunol.* 2020 Apr;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>
2. Sounbuli K, Mironova N, Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 13;23(24):15827. <https://doi.org/10.3390/ijms232415827>
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, Barnes BJ, Eruslanov E, Fridlender ZG, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med.* 2022 Jun 6;219(6):e20220011. <https://doi.org/10.1084/jem.20220011>
4. Zhu YP, Eggert T, Araujo DJ, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Hedrick CC. CyTOF mass cytometry reveals phenotypically distinct human blood neutrophil populations differentially correlated with melanoma stage. *J Immunother Cancer.* 2020 Sep;8(2):e000473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000473>
5. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, Savova V, Zemmour D, Saatcioglu HD, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. *Immunity.* 2019;50:1317–1334.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.009>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports* 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
8. Grünwald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med.* 2020 Nov 6;12(11):e11131. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911131>
9. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Дата обращения: 25.10.2023.
10. Saggiaro M, D'Angelo E, Bisogno G, Agostini M, Pozzobon M. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: Where We are. *Front Oncol.* 2020;10:76. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00076>
11. Ebrahimpour A, Chehrassan M, Sadighi M, Karimi A, Azizmohammad Looha M, Jafari Kafiabadi M. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: Descriptive Epidemiological Analysis According to National Population-based Study. *Arch Bone Jt Surg.* 2022 Jan;10(1):67–77. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.53750.2676>
12. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):200–229. <https://doi.org/10.3322/caac.21605>
13. Roszik J, Mustachio LM, Livingston JA, Groisberg R, Carmagnani Pestana R, Subbiah V, Conley AP. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. <https://doi.org/10.3390/cancers13205249>
14. Paoliello-Paschoalato AB, Azzolini AE, Cruz MF, Marchi LF, Kabeya LM, Donadi EA, Lucisano-Valim YM. Isolation of healthy individuals' and rheumatoid arthritis patients' peripheral blood neutrophils by the gelatin and Ficoll-Hypaque methods: comparative efficiency and impact on the neutrophil oxidative metabolism and Fcγ receptor expression. *J Immunol Methods.* 2014 Oct;412:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.07.001>
15. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000, 104 с.
16. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с.
17. Лукаш А. И., Внуков В. В., Ананян А. А., Милютин Н. П., Кваша П. Н. Металлосодержащие соединения плазмы крови при гипербарической оксигенации: Экспериментальные и клинические аспекты. Ростов-на-Дону, 1996, 108 с.
18. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., и др. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014;(4):53–56.
19. Меньшенина А. П., Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л.А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(1):36–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>

20. Попова Н. Н., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Розенко Д. А., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю., и др. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» до и после проведения радикального хирургического лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
21. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., и др. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008;26(2):50–54.
22. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. Исследования и практика в медицине. 2021;8(4):12–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
23. Mensurado S, Rei M, Lança T, Ioannou M, Gonçalves-Sousa N, Kubo H, et al. Tumor-Associated Neutrophils Suppress pro-Tumoral IL-17+ $\gamma\delta$ T Cells through Induction of Oxidative Stress. PLoS Biol. 2018;16:e2004990. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004990>
24. Горошинская И. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Ващенко Л. Н., Качесова П. С., Лаптева Т. О., и др. Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):21–33. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33>

References

1. Carnevale S, Ghasemi S, Rigatelli A, Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: Focus on cancer. Semin Immunol. 2020 Apr;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>
2. Sounbuli K, Mironova N, Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies. Int J Mol Sci. 2022 Dec 13;23(24):15827. <https://doi.org/10.3390/ijms232415827>
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, Barnes BJ, Eruslanov E, Fridlender ZG, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. J Exp Med. 2022 Jun 6;219(6):e20220011. <https://doi.org/10.1084/jem.20220011>
4. Zhu YP, Eggert T, Araujo DJ, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Hedrick CC. CyTOF mass cytometry reveals phenotypically distinct human blood neutrophil populations differentially correlated with melanoma stage. J Immunother Cancer. 2020 Sep;8(2):e000473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000473>
5. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, Savova V, Zemmour D, Saatcioglu HD, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. Immunity. 2019;50:1317–1334.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.009>
6. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. Current Pharmacology Reports 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. Life Sci. 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
8. Grünewald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. EMBO Mol Med. 2020 Nov 6;12(11):e11131. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911131>
9. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf, Accessed: 25.10.2023.
10. Saggiaro M, D'Angelo E, Bisogno G, Agostini M, Pozzobon M. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: Where We are. Front Oncol. 2020;10:76. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00076>
11. Ebrahimpour A, Chehrassan M, Sadighi M, Karimi A, Azizmohammad Looha M, Jafari Kafiabadi M. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: Descriptive Epidemiological Analysis According to National Population-based Study. Arch Bone Jt Surg. 2022 Jan;10(1):67–77. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.53750.2676>
12. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. CA Cancer J Clin. 2020 May;70(3):200–229. <https://doi.org/10.3322/caac.21605>
13. Roszik J, Mustachio LM, Livingston JA, Groisberg R, Carmagnani Pestana R, Subbiah V, Conley AP. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. Cancers (Basel) 2021;13(20):5249. <https://doi.org/10.3390/cancers13205249>
14. Paoliello-Paschoalato AB, Azzolini AE, Cruz MF, Marchi LF, Kabeya LM, Donadi EA, Lucisano-Valim YM. Isolation of healthy individuals' and rheumatoid arthritis patients' peripheral blood neutrophils by the gelatin and FicolI-Hypaque methods: com-

- parative efficiency and impact on the neutrophil oxidative metabolism and Fcy receptor expression. *J Immunol Methods*. 2014 Oct;412:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.07.001>
15. Arutynyan AV, Dubinina EE, Zybins NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ., 2000, 104 p. (In Russ.).
 16. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Cellular and subcellular experimental pathology of the liver. Riga, 1982. 135 p. (In Russ.).
 17. Lukash AA, Vnukov VV, Ananyan AA, Milyutina NP, Kvasha PN. Metal-containing compounds in blood plasma during hyperbaric oxygenation: Experimental and clinical aspects. Rostov-on-Don, 1996, 108 p. (In Russ.).
 18. Goroshinskaya IA, Nerodo GA, Surikova EI, Kachesova PS, Shalashnaya EV, Nerodo EA, et al. Intensity of oxidative processes and state of antioxidant system in patients with different vulvar cancer remission duration. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):53–56. (In Russ.).
 19. Menshenina AP, Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Verenikina EV, Kaplieva IV, Nemashkalova LA. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(1):36–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>
 20. Popova NN, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, Rozenko DA, Menshenina AP, Ardzha AYU, et al. Parameters of free radical oxidation and antioxidant defense in patients with cervical cancer before and after radical surgical treatment. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
 21. Shalashnaya EV, Goroshinskaya IA, Nerodo GA, Guskova EA, Surikova EI, Nemashkalova LA, et al. Study of the influence of chemotherapy drugs on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells of patients with cervical cancer recurrence *in vitro* experiments. *Siberian Journal of Oncology*. 2008;26(2):50–54. (In Russ.).
 22. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Nemashkalova LA, Kachesova PS, Medvedeva DE, Maslov AA. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
 23. Mensurado S, Rei M, Lança T, Ioannou M, Gonçalves-Sousa N, Kubo H, et al. Tumor-Associated Neutrophils Suppress pro-Tumoral IL-17+ $\gamma\delta$ T Cells through Induction of Oxidative Stress. *PLoS Biol*. 2018;16:e2004990. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004990>
 24. Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Vashchenko LN, Kachesova PS, Lapteva TO, et al. Redox status of blood lymphocytes in patients with soft tissue sarcomas. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2023;15(3):21–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

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

Францияц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Лapteva Татьяна Олеговна – заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370, Scopus Author ID: 57266123600

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мягких тканей и костей, врач-онколог отделения костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Scopus Author ID: 57221315287

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, ResearcherID: AAF-3998-2019

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделениями детской онкологии №1 и №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy Director General for Science of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Department for Bone, Skin, Soft Tissues, and Breast Tumors No. 1 of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Tatiana O. Lapteva – Head of the Pathological Anatomy Department of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370, Scopus Author ID: 57266123600

Tatiana V. Ausheva – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher in the Department of Soft Tissues and Bones, Oncologist of the Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Department of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Scopus Author ID: 57221315287

Lydmila A. Nemashkalova – Researcher at the Laboratory of the Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Polina S. Kachesova – Researcher at the Laboratory of the Pathogenesis of Malignant Tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, ResearcherID: AAF-3998-2019

Yulia Yu. Kozel – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pediatric Oncology Departments No. 1 and No. 2 of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Каплиева И. В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Франциянц Е. М. – утверждение тематики исследования, редактирование;
Качесова П. С. – участие в подборе литературы;
Ващенко Л. Н., Лаптева Т. О., Аушева Т. В., Козель Ю. Ю. – диагностика, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания;
Немашкалова Л. А., Качесова П. С. – получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results, literature review on the article's topic writing the article text
Kaplieva I. V. – development of the concept and design of the study, editing
Frantsiyants E. M. – approval of the research topic, editing;
Kachesova P. S. – literature selection;
Vashchenko L. N., Lapteva T. O., Ausheva T. V., Kozel Yu. Yu. – diagnosis, treatment of patients, analysis of clinical disease course characteristics
Nemashkalova L. A., Kachesova P. S. – obtaining biochemical data, compiling series for their analysis.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.