

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ «РАК ШЕЙКИ МАТКИ» ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н. Н. Попова^{1,2✉}, И. А. Горошинская¹, А. И. Шихлярова¹, Д. А. Розенко¹, А. П. Меньшенина¹,
А. Ю. Арджа^{1,2}, Н. В. Нетывченко¹, С. А. Чекмезова¹

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

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» (РШМ) ранних стадий до и после проведения радикального хирургического лечения.

Пациенты и методы. Исследовали уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА), супероксид-дисмутазы (СОД), каталазы, глутатиона, глутатионзависимых ферментов, содержание витамина А и Е у 74 пациенток в возрастной категории до 45 лет (48 больных, находившихся на этапе хирургического лечения с диагнозом РШМ в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период 2017–2020 гг. и 26 здоровых женщин).

Результаты. У больных РШМ на начальных стадиях заболевания выявлены существенные изменения в интенсификации реакций перекисного окисления липидов и в антиоксидантной системе: повышенный уровень МДА и диеновых конъюгатов, исходное снижение активности СОД и каталазы, низкие показатели витамина Е и А. Данные результаты дополняют представления о процессах, происходящих в организме онкологического больного на начальном этапе формирования опухоли, которая ещё не имеет явного клинического проявления. После тотального удаления яичников большинство показателей, характеризующих ферментативное звено антиоксидантной системы, проявляют тенденцию к нормализации, в то время как нарушение содержания витаминов Е и А (относящихся к неферментативному звену антиоксидантной системы) усугубляется.

Заключение. Десинхронизацию процессов свободнорадикального окисления с разнонаправленными изменениями процессов окисления и антиокисления, у больных РШМ ранних стадий на этапе радикального хирургического лечения следует рассматривать с позиции гормонредуцирующей операции и связанного с ней сложного комплекса изменений в органах и системах женщин с онкологической патологией.

Ключевые слова: рак шейки матки, перекисное окисление липидов, каталаза, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, глутатион

Для цитирования: Попова Н. Н., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Розенко Д. А., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю., Нетывченко Н. В., Чекмезова С. А. 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>, <https://elibrary.ru/lqhnvh>

Для корреспонденции: Попова Наталья Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

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 этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 5 от 14.09.2019 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

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

Статья поступила в редакцию 07.10.2022; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 05.06.2023.

© Попова Н. Н., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Розенко Д. А., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю., Нетывченко Н. В., Чекмезова С. А., 2023

PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER BEFORE AND AFTER RADICAL SURGICAL TREATMENT

N. N. Popova^{1,2✉}, I. A. Goroshinkaya¹, A. I. Shikhlyarova¹, D. A. Rozenko¹, A. P. Menshenina¹, A. Yu. Ardzha^{1,2},
N. V. Netyvchenko¹, S. A. Chekmezova¹

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

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyse free radical oxidation and antioxidant defense in patients diagnosed with early cervical cancer (CC) before and after radical surgical treatment.

Patients and methods. Levels of diene conjugates, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione, glutathione-dependent enzymes, vitamins A and E were determined in 74 women under the age of 45 (48 patients those who were at the stage of surgical treatment with a diagnosis of CC at the National Medical Research Center of Oncology in the period 2017–2020 and 26 healthy women).

Results. Patients with early CC showed significant changes in the intensity of lipid peroxidation processes and in antioxidant defense: elevate levels of MDA and diene conjugates, initial decline in the activity of SOD and catalase, low levels of vitamins A and E. These results complete the understanding of the processes occurring in the body of an oncological patient at the initial stage of tumor formation, which does not yet have an obvious clinical manifestation. After total removal of the ovaries, most of the indicators characterizing the enzymatic link of the antioxidant system tend to normalize, while the violation of the content of vitamins E and A (related to the non-enzymatic link of the antioxidant system) worsens.

Conclusions. Desynchronization of free radical oxidation processes with multidirectional changes in oxidation and antioxidation in patients with early CC at the stage of radical surgical treatment should be considered from the position of hormone-reducing surgery and a resulting complex of changes in the organs and systems of women with cancer.

Keywords: cervical cancer, lipid peroxidation, catalase, malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione

For citation: Popova N. N., Goroshinskaya I. A., Shikhlyarova A. I., Rozenko D. A., Menshenina A. P., Ardzha A. Yu., Netyvchenko N. V., Chekmezova S. A. 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>, <https://elibrary.ru/lqhnvh>

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist and resuscitator at the department of anesthesiology and intensive care, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; oncology department assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 5 dated 09/14/2019). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology.

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 07.10.2022; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 05.06.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России заболеваемость раком шейки матки (РШМ) занимает 2-е место (5,3 %) в структуре онкогенитальной патологии после рака тела матки (8,0 %) и 5–6-е в структуре всей онкопатологии женского населения [1–3]. Настораживает тенденция к увеличению частоты развития РШМ у женщин репродуктивного возраста [4; 5]. Наиболее высокие показатели смертности от данной патологии фиксируются в возрастной группе 15–39 лет (21,6 %) [6]. Увеличение показателей заболеваемости и смертности среди молодых женщин с диагнозом РШМ [7] способствует активному поиску диагностических и лечебных направлений с эффективной интеграцией новых научных изысканий. Современные тенденции хирургического лечения онкогинекологических больных направлены на проведение органосохраняющих операций. Согласно практическим рекомендациям по лечению РШМ локализованных стадий IA, IB1 и IIA1-2 от 2021 г., пациенткам показано выполнение модифицированной экстирпации матки (классификация по River III). Женщинам с диагнозом РШМ до 45 лет возможно сохранение функции яичников [8]. Однако, в некоторых случаях, при незаинтересованности пациенток в сохранении репродуктивной функции, а также при соблюдении принципов радикального лечения применяется тотальное удаление пораженного органа и наиболее вероятных метастатических ниш. Таким образом, риск имплантационного метастазирования при РШМ в яичники, возраст больной и сопутствующая гормональная патология определяют объем операции – экстирпация матки с придатками и расширенная лимфаденэктомия [9]. Вынужденная и необратимая супрессия яичников приводит к формированию патологического комплекса нарушений в организме больной, что обусловлено не только канцеролитическим влиянием опухолевого процесса, но и гипоэстрогенией с развернутой метаболической картиной искусственно созданного менопаузального состояния [10]. Постовариоэктомический синдром (ПОЭС) проявляется в виде нарушений гомеостаза, процессов метаболизма, нейроэндокринной регуляции и психоэмоционального статуса, а также характеризуется изменениями в состоянии про- и антиоксидантных систем [9]. Кроме того, известно, что рост и развитие злокачественной опухоли, а также эффект и негативные проявления противоопухолевой терапии во многом зависят

от системных нарушений в механизмах регуляции окислительно-восстановительных процессов. При формировании злокачественной трансформации и прогрессировании процесса, общепризнанными являются патогенетически значимые изменения функциональных систем организма онкологического больного. Имеются результаты исследований, где определена роль оксидативного стресса и нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов при опухолевом росте [11]. Доказанным является факт активации процессов свободнорадикального окисления (СРО) с генерацией активированных кислородных метаболитов в регуляции клеточных программ [12]. Существуют исследования, которые отображают существенные изменения уровня основных антиоксидантных ферментов и витаминов А и Е у больных с ВПЧ (вирус папилломы человека) – ассоциированных форм РШМ [13].

Для улучшения диагностики и выявления закономерностей развития РШМ необходимо дальнейшее изучение патофизиологических изменений, происходящих в организме женщин репродуктивного возраста на ранних стадиях процесса и вследствие проведения противоопухолевого лечения. Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что в процессе формирования и прогрессирования злокачественной опухоли наблюдается повышенная активность СРО с истощением факторов антиоксидантной системы организма онкологического больного [14]. Ряд основных показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной защиты крови онкологического больного являются информативными в оценке степени распространенности и прогрессировании опухолевого процесса. Многолетние экспериментально-клинические исследования, проводимые на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, позволяют охарактеризовать состояние окислительно-восстановительных реакций при большинстве изученных онкогинекологических процессах, что, несомненно, приобретает практическое значение [15; 16]. Так, основой способа лечения больных с первично нерезектабельной формой РШМ, включающего сочетание неоадьювантной химиотерапии и процедуры плазмафереза стали выявленные нарушения среди показателей свободнорадикальных процессов при эндогенной интоксикации у онкологических больных на этапах терапии [17]. В то же время, остаются открытыми вопросы о динамике показателей ПОЛ и антиок-

сидантной системы у больных РШМ ранних стадий, что может быть прогностически актуальным в оценке прогрессирования заболевания и эффективности проводимого противоопухолевого лечения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в крови пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «рак шейки матки» ранних стадий до и после проведения радикального хирургического лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследованы показатели крови, характеризующие состояние активности окислительных процессов и антиоксидантных ферментов у 74 пациенток репродуктивного возраста (до 45 лет). Из них, основная группа – 48 пациенток с диагнозом РШМ, госпитализированных для прохождения комплексного лечения в отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, и группа сравнения из 26 женщин без онкопатологии. Критерием включения в группы данного исследования являлось отсутствие аутоиммунной и эндокринной патологии, ожирения, обострения хронической патологии, а также постоянного приёма лекарственных препаратов. Исследование проведено с одобрения Этического комитета учреждения и при добровольном согласии пациентов на использование биологического материала с обработкой их персональных данных для научных целей. Основная группа представлена пациентками с диагнозом РШМ, которым первым этапом противоопухолевого лечения была выполнена модифицированная экстирпация матки с придатками (классификация по River III). По данным клинического обследования распределение стадии онкологического заболевания (классификация TNM, 2019) представлено: T_{1a2}N₀M₀ – у 5 больных (10,4 %), T_{1b1}N₀M₀ – у 7 больных (14,7 %), T_{1b2}N₀M₀ – у 36 больных (74,9 %). Морфологическая характеристика опухоли: плоскоклеточный рак выявлен у 40 больных (83,2 %), аденокарцинома диагностирована – у 8 больных (16,8 %). Умеренная степень дифференцировки выявлена у 27 больных (56,2 %). 97,4 % пациенток имели позитивный ВПЧ тест высокого канцерогенного риска. Все пациентки группы, в раннем послеоперационном периоде, в той или иной степени имели признаки проявления

ПОЭС. Возрастная медиана в основной группе составила 37 лет, средний возраст – 41,6 ± 1,7, диапазон – 26–45 лет. Индекс массы тела (ИМТ) в группе составил 23,8 ± 0,16 кг/м². Этапы исследования: до хирургического лечения и 2-е сутки послеоперационного периода. Группу сравнения составили 26 относительно здоровых женщин, сотрудниц центра, сопоставимых с группой больных РШМ по возрасту и ИМТ. Возрастная медиана – 39 лет, средний возраст 43,2 ± 1,5, диапазон 28–45 лет. ИМТ в группе без онкопатологии составил 23,3 ± 0,4 кг/м².

Интенсивность ПОЛ в эритроцитах и плазме крови определяли по показателям диеновых конъюгатов [18] и малонового диальдегида (МДА) [19]. Для суждения о состоянии антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионзависимых ферментов, уровень глутатиона [20], содержание витамина А и Е по методике Черняускене Р. Ч. [21]. Для определения данных показателей забор венозной крови у пациенток осуществляли из локтевой вены, в утреннее время, натощак.

Статистические результаты обработаны с использованием программ Statistica 10 по критерию Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили по критерию Колмогорова-Смирнова и W-критерию Шапиро-Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, медиана (Me), которая во всех группах практически не отличалась от M , и интерквартильный разброс в виде подсчета нижнего и верхнего квартилей: (Q25 и Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее информативными интегральными показателями для оценки интенсивности процессов ПОЛ в крови пациентов является содержание первичных продуктов диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (табл. 1).

Статус антиоксидантной защиты у больных РШМ на хирургическом этапе лечения мы определяли по нескольким показателям: активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, уровень восстановленного глутатиона и глутатионзависимых

ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза). Данные представлены в таблице 2.

Определенный интерес в нашем исследовании представлял анализ уровня витаминов А и Е в крови больных РШМ до проведения противоопухолевого лечения и после операции. Полученные данные представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Малоновый диальдегид (МДА) представляет собой вторичный молекулярный продукт ПОЛ, образующийся в организме вследствие реакций АФК и полиненасыщенных жирных кислот. Согласно современным представлениям, МДА рассматривается, как биологический маркер изменений в системе свободнорадикального окисления липидов [22]. При изучении исходной активности процессов ПОЛ у пациенток с диагнозом РШМ в сравнении с показателями здоровых женщин было зафиксировано значимое увеличение показателей МДА, в плазме крови на 75,9 % ($p = 0,002368$), в эритроцитах на 59,7 % ($p = 0,0108$), результаты отображены в таблице 1.

Согласно данным нашего исследования установлено, что у больных РШМ, уровень первичных продуктов ПОЛ, к которым относятся диеновые

конъюгаты, был значительно увеличен до проведения хирургического этапа противоопухолевого лечения. Данный показатель имел значимые различия с группой без онкопатологии. Так, в плазме крови показатель превышал значения в 4,4 раза ($p = 0,000011$), а в эритроцитах в среднем в 6,6 раз ($p = 0,000038$). Однако в группе больных РШМ выявлен значительный разброс в уровне диеновых конъюгатов в эритроцитах, в 42 % случаев изменений зафиксировано не было, при этом, в 58 % случаев наблюдали 14-кратное увеличение показателей. После операции уровень диеновых конъюгатов, в группе больных РШМ имел снижение в 5,3 раза относительно исходного уровня в эритроцитах, в плазме, также фиксировали снижение относительно группы здоровых и оставаясь выше нормы в 3,6 раза ($p = 0,0033$) (табл. 1).

Известно, что основная протективная роль при воздействии окислительного стресса принадлежит неферментативному звену антиоксидантов (глутатион, витамины А, Е), так и ферментативным антиоксидантам (супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза) [23]. Результаты функционирования неферментативных и ферментативных антиоксидантных систем играют важную роль в регуляции канцерогенеза, в том числе, в процессах, стимулирующих прогрессию опухоли,

Таблица 1. Показатели ПОЛ в плазме и эритроцитах крови здоровых женщин и больных РШМ до и после операции

Показатель $M \pm m$ Me (Q25; Q75)	Группа исследования		
	Условно здоровые женщины, $n = 26$	Больные РШМ до лечения, $n = 48$	Больные РШМ после операции, $n = 48$
МДА плазмы (нМ/мл)	7,075 ± 0,638 6,937 (4,9; 8,4)	12,476 ± 1,21 11,1 (4,245; 19,85) $p = 0,002368$	14,275 ± 1,424 14,1 (6,51; 19,4) $p = 0,000567$
МДА в 1 % гемолизате эритроцитов (нМ/мл)	4,539 ± 0,363 4,54 (3,1; 5,651)	7,249 ± 0,734 5,5 (4,191; 7,25) $p = 0,010766$	7,564 ± 0,801 6,186 (4,409; 7,767) $p = 0,008801$
Диеновые конъюгаты плазмы (ед/мл)	0,296 ± 0,041 0,21 (0,19; 0,37)	1,313 ± 0,156 0,9 (0,43; 2,29) $p = 0,000011$	1,055 ± 0,182 0,71 (0,355; 1,055) $p = 0,003255$
Диеновые конъюгаты в 20 % гемолизате эритроцитов (ед/мл)	0,18 ± 0,028 0,12 (0,09; 0,22)	1,192 ± 0,168 0,76(0,14; 2,15) $p = 0,000038$ 1) 0,171 ± 0,03 (20) 0,14 (0,1; 0,19) 2) 1,921 ± 0,192 (28) 1,9 (1,035; 2,7) $p = 0,000000$	0,229 ± 0,04 0,14 (0,1; 0,24) $p^1 = 0,000000$

Примечание: уровни статистической значимости отличий от показателей в группе условно здоровых женщин – p , от показателей больных РШМ до операции – p^1 .

а также формирование ее резистентности к проводимой терапии [14].

Супероксиддисмутаза относится к ферментам первой линии защиты антиоксидантной системы. Супероксидные радикалы непосредственно активируют реакции метаболизма ксенобиотиков и синтез простагландинов, участвуют в экспрессии некоторых генов и клеточной пролиферации. В ряде исследований показано, что СОД кроме антиоксидантной роли осуществляет регуляторную функцию, являясь при этом основным звеном обеспечения постоянной концентрации кислорода. Изменение супероксиддисмутазной активности, может стать причиной различных патологических процессов [24]. Так, снижение интенсивности ферментативных реакций приводит к недостаточной защите от активных форм кислородных метаболи-

тов. А повышение активности СОД способствует цитотоксическому действию перекиси водорода, образуемой в результате дисмутации кислорода [14]. В проведенном нами исследовании определено, что исходные значения СОД у больных РШМ в сравнении со значением в группе женщин без онкопатологии имели статистически значимые отличия. Активность СОД эритроцитов у больных РШМ была снижена на 30–31 % ($p = 0,000000$) как до лечения, так и после операции в сравнении с группой «здоровых». При исследовании в плазме суммарной активности СОД было выявлено снижение у больных РШМ после операции на 26,1–34,6 % ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми женщинами и показателем при РШМ до лечения (табл. 2).

Каталаза является основным компонентом первой линии антиоксидантной защиты, которая,

Таблица 2. Показатели ферментативного звена антиоксидантной защиты в крови здоровых женщин и онкологических больных РШМ до начала лечения и после операции

Показатель $M \pm m$ Me (Q25; Q75)	Группа исследования		
	Условно здоровые женщины, $n = 26$	Больные РШМ до лечения, $n = 48$	Больные РШМ после операции, $n = 48$
СОД эритроцитов (ед. актив./мл)	110,79 ± 4,29 113,95 (101,1;125,9)	76,05 ± 3,12 72,16 (63; 89,8) $p = 0,000000$	77,54 ± 3,57 80,5 (56,6; 95,15) $p = 0,000000$
СОД плазмы (ед. актив./мл)	0,023 ± 0,002 0,022 (0,014; 0,032)	0,026 ± 0,0018 0,026 (0,015;0,033)	0,017 ± 0,0007 0,016 (0,012; 0,02) $p = 0,000459$ $p^1 = 0,000005$
Каталаза эритроцитов (мкМ H_2O_2 /мин × мгHb) Catalase in erythrocytes (μM H_2O_2 /min × mg Hb)	2673,8 ± 60,3 2720,5 (2500;2846,9)	2093,8 ± 131,2 2100 (1965,6;2491) $p = 0,000069$	2464,6 ± 129 2537,3 (2034,8;2689) $p^1 = 0,052306$
Каталаза плазмы (мкМ H_2O_2 /мин)	52,02 ± 2,91 50,95 (42,01; 59,5)	58,11 ± 3,73 57,49 (46,25; 71,4)	69,62 ± 6,38 66,47 (52,22; 80,5) $p = 0,010340$
Восстановленный глутатион (мкМ/мг Hb)	35,81 ± 1,81 34,97 (27,96; 43,82)	32,67 ± 2,88 32,31 (23,61;38,05)	31,01 ± 2,42 29,86 (25,51; 40,05)
Глутатионредуктаза (МЕ/мг гемоглобина)	7,348 ± 0,94 7,095 (3,47; 10,97)	6,066 ± 0,758 5,28 (3,49; 7,69)	7,239 ± 1,053 7,385 (2,385; 10,23)
Глутатионпероксидаза (МЕ/мг гемоглобина)	232,9 ± 23,7 218,6 (118,7; 344,4)	471,9 ± 42,9 447,7 (317,1; 624,7) $p = 0,000005$	380,5 ± 31,7 405,9 (307,8; 469,1) $p = 0,000440$ $p^1 = 0,095117$
Глутатионтрансфераза (МЕ/мг гемоглобина)	69,97 ± 5,29 64,02 (49,03; 77,18)	61,35 ± 3,88 59,2 (52,74; 68,45)	61,15 ± 4,47 58,95 (54,18; 70,42)

Примечание: уровни статистической значимости отличий от показателей в группе условно здоровых женщин – p , от показателей больных РШМ до операции – p^1 .

будучи ферментом, сопряженным с супероксид-дисмутазой осуществляет разложение перекиси водорода, образуемой при дисмутации супероксидного радикала. Максимальное скопление фермента зарегистрировано в эритроцитах. В интерстициальной жидкости организма каталаза не имеет долгосрочной активности, что объясняется результатом действия протеолитических ферментов. Существует мнение, что вне эритроцитов фермент не оказывает явной защитной функции. При этом, ряд патологических состояний с манифестацией воспалительного процесса характеризуются повышенным содержанием каталазы, что провоцирует снижение интенсивности процессов окисления функционально важных структур [12]. В нашем

исследовании активность каталазы была проанализирована у здоровых пациентов и у больных РШМ. Так, у больных РШМ нами выявлено исходное снижение активности каталазы в эритроцитах на 21,9 % по сравнению с группой здоровых женщин ($p < 0,001$) и увеличением показателей, а в плазме в раннем послеоперационном периоде на 24,4 % ($p = 0,01$) (табл. 2). Это позволяет предположить выход незначительного количества фермента из эритроцитов в плазму крови из-за возможной дестабилизации мембран клеток крови в результате операционного воздействия.

Изучение показателей глутатиона и глутатион-зависимых ферментов в крови у больных РШМ позволяет определить активность и этой линии

Таблица 3. Содержание витаминов Е и А в плазме и эритроцитах крови здоровых женщин и онкологических больных РШМ до начала лечения и после операции

Показатель $M \pm m$ Me (Q25; Q75)	Группа исследования		
	Условно здоровые женщины, $n = 26$	Больные РШМ до лечения, $n = 48$	Больные РШМ после операции, $n = 48$
Витамин Е (эритроциты) (ед./мл)	0,177 ± 0,010 0,15 (0,14; 0,19)	0,266 ± 0,022 0,22 (0,17; 0,37) $p = 0,002497$	0,462 ± 0,037 0,470 (0,20; 0,73) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,000010$
Витамин Е (плазма) (ед./мл)	0,474 ± 0,011 0,465 (0,44; 0,54)	0,274 ± 0,019 0,27 (0,16; 0,36) $p = 0,000000$	0,346 ± 0,034 0,34 (0,22; 0,47) $p = 0,003036$ $p^1 = 0,057561$
Витамин А (эритроциты) (ед./мл)	0,212 ± 0,010 0,20 (0,19; 0,26)	0,219 ± 0,022 0,13 (0,12; 0,40)	0,109 ± 0,010 0,115 (0,07; 0,15) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,000026$
Витамин А (плазма) (ед./мл)	0,759 ± 0,022 0,78 (0,62; 0,87)	0,252 ± 0,023 0,210 (0,125; 0,37) $p = 0,000000$	0,104 ± 0,020 0,075 (0,05; 0,1) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,000007$
Коэффициент Е/А (эритроциты)	0,978 ± 0,122 0,70 (0,538; 0,95)	1,461 ± 0,131 1,50 (0,405; 1,923) $p = 0,012006$	4,903 ± 0,519 3,286 (2,9; 6,635) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,000000$
Коэффициент Е/А (плазма)	0,635 ± 0,017 0,64 (0,59; 0,71)	6,013 ± 0,807 4,00 (3,00; 8,00) $p = 0,000000$	4,915 ± 0,390 5,00 (3,30; 5,80) $p = 0,000000$
Коэффициент эритроциты/ плазма вит А	0,383 ± 0,0285 0,333 (0,295; 0,422)	0,946 ± 0,074 0,881 (0,515; 1,375) $p = 0,000000$	1,382 ± 0,097 1,353 (1,00; 1,851) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,098750$
Коэффициент эритроциты/ плазма вит Е	0,284 ± 0,014 0,321 (0,227; 0,333)	1,139 ± 0,107 1,00 (0,333; 2,00) $p = 0,000000$	1,496 ± 0,097 1,7958 (1,00; 2,00) $p = 0,000000$ $p^1 = 0,016233$

Примечание: уровни статистической значимости отличий от показателей в группе условно здоровых женщин – p , от показателей больных РШМ до операции – p^1 .

антиоксидантной системы, с возможным прогнозом течения онкологического заболевания. Будучи активным звеном в механизме клеточной системы антиоксидантной защиты, глутатион рассматривают в качестве одного из основных компонентов в патофизиологии рака [12]. Восстановленная форма глутатиона в виде трипептида – γ -глутамил-Л-цистеинилглицина – присутствует в клетках разного типа. В данном соединении наличие сульфгидрильной группы и γ -глутамильной связи, являясь донором электронов, в совокупности, определяет функции глутатиона в качестве восстановителя нуклеиновых кислот, молекул белков и липидов. Данное свойство химического соединения позволяет значительно снизить уровень АФК в неферментативных и ферментативных реакциях. Внутриклеточный дисбаланс восстановленного и окисленного глутатиона наблюдается при ряде патологий, в том числе при развитии злокачественного процесса [25]. Полученные нами данные по содержанию глутатиона в изучаемых группах статистических различий не выявили, хотя и просматривался незначительно более низкий его уровень у больных РШМ до и после операции. При сравнительном анализе глутатионзависимых ферментов были выявлены определенные изменения. Так, активность глутатионпероксидазы (ГПО) у больных РШМ значительно превышала уровень в группе женщин без онкопатологии на 102,9 % ($p = 0,0002$). После операции тенденция не изменилась, показатели ГПО у больных РШМ остались повышенными на 63,4 % ($p = 0,003$) относительно здоровых женщин. Исследование динамики показателей глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы, значимых изменений в группе больных РШМ по сравнению с группой здоровых не выявило (табл. 2).

Таким образом, в группе больных РШМ до начала лечения наблюдалось более чем двукратное увеличение активности ГПО на фоне статистически значимого снижения активности каталазы в эритроцитах, что свидетельствовало о переключении разложения перекиси водорода и органических гидропероксидов до нетоксичных метаболитов с каталазного пути на глутатионпероксидазный. После операции наблюдалось частичное восстановление соотношения между каталазой и ГПО, характерного для женщин без онкопатологии: коэффициент каталаза/ГПО в норме 11,5; у больных РШМ до операции 4,4; у больных РШМ после операции 6,5.

Следует учитывать, что глутатионзависимые ферменты выполняют антиоксидантную функцию

и являются триггерами в регуляции механизмов перекисного окисления. Справедливо отметить, что роль некоторых ферментов в формировании злокачественного процесса не однозначна. Органические гидроперекиси являясь медиаторами большинства физиологических процессов, активно участвуя в регулировании пролиферации и апоптоза клеток. Имеются публикации о роли фермента глутатионпероксидазы с обнаружением его активации в клетках плоскоклеточного рака и при аденокарциноме легких [16].

Известно, что недостаток в организме витамина Е ведет к дестабилизации клеточных мембран, что приводит к распаду ненасыщенных жирных кислот, а также к нарушению их белкового состава. Другим, не менее эффективным антиоксидантом является витамин А, который с одной стороны взаимодействует со свободными радикалами, а с другой – обеспечивает постоянный уровень витамина Е, тем самым способствуя его антиоксидантному действию [14]. До начала противоопухолевого лечения в плазме крови больных РШМ исходные показатели витамина Е и А в сравнении с группой условно здоровых были снижены на 41,9 % и на 74,4 % ($p = 0,000000$). В эритроцитах содержание витамина Е было повышено на 50,3 % ($p = 0,0025$), а для витамина А значимых изменений не выявлено. В послеоперационном периоде в эритроцитах больных РШМ зафиксировали увеличение показателей витамина Е в 2,7 раза относительно женщин без патологии и в 1,8 раз относительно исходного уровня ($p = 0,000000$) при этом, наблюдалось снижение содержания витамина Е в плазме – на 27 % ($p = 0,0030$) относительно здоровых. Уровень витамина А был снижен как в эритроцитах в 1,9 раза, так и в плазме в 2,4 раза ($p = 0,000000$) относительно здоровых и в 2 и 2,4 раза относительно показателей до лечения ($p < 0,0001$). Согласно полученным результатам, которые в целом не противоречат данным литературы [26], содержание витамина Е у больных РШМ исходно снижено только в плазме крови. При этом, значения коэффициента соотношения витаминов Е и А (Е/А) у больных РШМ репродуктивного возраста до начала противоопухолевого лечения было статистически значимо повышено относительно показателей у здоровых женщин, с увеличением в эритроцитах в 1,6 раз ($p = 0,015$) и в 9,5 раз ($p = 0,011$) в плазме крови. Данные об изменении показателей коэффициента Е/А у онкогинекологических больных согласуются

ся с результатами ранее опубликованных данных. Так, в публикации Е. М. Франциянц (1995) показано увеличение в 2–5 раз коэффициента Е/А в клетках крови у больных с различной опухолевой локализацией в динамике проведения лучевой терапии. При проведении анализа результатов коэффициента эритроциты/плазма (соотношение уровня витаминов в эритроцитах к их содержанию в плазме) нами выявлен значимый рост данного коэффициента для обоих витаминов относительно значений у здоровых женщин, до хирургического вмешательства прирост коэффициента эритроциты/плазма для витамина А был 2,5 раза, для витамина Е в 4 раза ($p = 0,000000$). После проведения операции наблюдалась аналогичная картина – коэффициент соотношения витаминов Е и А у больных РШМ превышал в 5,3 раза в эритроцитах, а в плазме крови – в 7,7 раза относительно показателей у здоровых женщин. Коэффициент эритроциты/плазма у пациенток с диагнозом РШМ в послеоперационном периоде имел статистически значимое повышение. Прирост для витамина Е составил 5,1 раза, для витамина А – 3,8 раза ($p < 0,0001$). Данные изменения коэффициентов эритроциты/плазма для витаминов Е и А нами расценено, как проявление гиперполяризации мембран эритроцитов у онкологических пациенток с диагнозом РШМ. Согласно данным литературы, зафиксированное увеличение показателей коэффициентов эритроциты/плазма для витаминов А и Е было описано у больных РШМ при проведении химиотерапевтического воздействия с отсутствием явного клинического эффекта, что свидетельствовало о дестабилизации мембран эри-

троцитов у этой категории онкогинекологических больных по сравнению с выраженным противоопухолевым эффектом у больных РШМ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установили, что у больных РШМ на начальных стадиях заболевания выявлены существенные изменения в интенсивности процессов ПОЛ и в антиоксидантной системе. Нами установлено значимое увеличение уровня МДА и диеновых конъюгатов, снижение активности СОД и каталазы, при этом, повышенная исходная активность ГПО, а также низкие показатели витамина Е и А. Несомненно, данные результаты дополняют представления о процессах, происходящих в организме онкологического больного на начальном этапе формирования опухоли, которая ещё не имеет явного клинического проявления. После тотального удаления яичников большинство показателей, характеризующих ферментативное звено антиоксидантной системы, проявляют тенденцию к нормализации, в то время как нарушение содержания витаминов Е и А (относящихся к неферментативному звену антиоксидантной системы) усугубляется. Десинхронизацию процессов свободнорадикального окисления с разнонаправленными изменениями процессов окисления и антиокисления, у больных РШМ ранних стадий на этапе радикального хирургического лечения следует рассматривать с позиции гормонредуцирующей операции и связанного с ней сложного комплекса изменений в органах и системах женщин.

Список источников

1. Аксель Е. М., Виноградова Н. Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018;3(27):64–78. https://doi.org/10.52313/22278710_2018_3_64, EDN: XZDJUD
2. Каприн А. Д., Новикова Е. Г., Трушина О. И., Грецова О. П. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):36–41. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41>, EDN: TOUJGB
3. Кит О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П. и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):6–17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>, EDN: DMUMOA
4. Бехтерева С. А., Доможирова А. С., Важенин А. В., Аксенова И. А. Полинеоплазии у больных раком шейки матки в Челябинской области России. Исследования и практика в медицине. 2018;5(4):8–17. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-1>, EDN: YQVQNN
5. Стуклов Н. И., Сушинская Т. В. Оценка эритроцитарных показателей периферической крови и активности гемостаза у больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2016;3(1):17–23. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-2>, EDN: VRNQSJ

6. Злокачественные новообразования в России в 2020 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. 2021, 252 с.
7. Сеньчукова М. А., Макарова Е. В., Шурыгина Е. И., Волченко Н. Н. Качественная и количественная характеристика разных типов опухолевых микрососудов в зависимости от гистологического типа рака шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2020;7(4):36–50. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-4>, EDN: ULSXFP
8. Хохлова С. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Тюляндина А. С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):197–217. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13>, EDN: TLJDBM
9. Мазитова М. И., Мардиева Р. Р., Талипова И. Р., Антропова Е. Ю. Климактерический синдром. Клинико-эпидемиологический анализ. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(5):66–72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>, EDN: IRLEHF
10. Сидоренко Ю. С., Кит О. И., Попова Н. Н., Арапова Ю. Ю., Шихлярова А. И., Моисеенко Т. И. и др. Роль ЦНС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонтерапии. Вопросы онкологии. 2019;65(5):708–714. EDN: CGSQWU
11. Заикина Е. В., Аллилуев И. А., Лазутин Ю. Н., Пржедецкий Ю. В., Шатова Ю. С., Енгибарян М. А. и др. Исследование антиоксидантного статуса и количества двунитевых разрывов ДНК на моделях опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого *in vivo*. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):30–41. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3>, EDN: PGKLSR
12. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol.* 2018 Apr;14:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
13. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, et al. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res.* 2018;2018:5315816. <https://doi.org/10.1155/2018/5315816>
14. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2017, 284 с. EDN: QZDVCH
15. Сурикова Е. И., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Франциянц Е. М., Малейко М. Л., Шалашная Е. В. и др. Активность редокс-регуляторных систем в опухоли и окружающих ее тканях при различных гистологических типах опухоли. Биомедицинская химия. 2016;62(2):187–192. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166202187>, EDN: VUWAGF
16. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки. 2017;4(2):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>, EDN: YLSFHF
17. Меньшенина А. П., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д., Франциянц Е. М. и др. Новые возможности иммунокоррекции у больных раком шейки матки в комплексном лечении. Российский иммунологический журнал. 2021;24(1):115–122. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-373-NOO>
18. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. 1982, 135 с.
19. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1988;(11):41–43. EDN: SKGPQJ
20. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: Фолиант. 2000, 104 с.
21. Черняускене Р. Ч., Варшквяничене З. З., Грабаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витамина Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело.* 1984;(6):362–365.
22. Генинг Т. П., Федотова А. Ю., Долгова Д. Р., Абакумова Т. В., Антонева И. И. Особенности редокс-статуса периферического звена эритрона при различных локализациях неоплазмы органов женской репродуктивной сферы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(8):468–472. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-468-472>, EDN: UEJRWX
23. Myandina GI, Hasan A, Azova MM, Tarasenko EV, Kulchenko NG. Influence of GSTP1 gene polymorphism on decreased semen quality. *Russian Open Medical Journal.* 2019;8(4). <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0411>

24. Кульченко Н. Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. Вестник медицинского института «Ремедиум»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;1(31):41–48.
25. 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>, EDN: RJRJZS
26. Франциянц Е. М., Сидоренко Ю. С., Розенко Л. Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета. 1995, 176 с.

Информация об авторах:

Попова Наталья Николаевна ✉ – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

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

Шихлярова Алла Ивановна – 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/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Арджа Анна Юрьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-3007>, SPIN: 2519-7898, AuthorID: 951656

Нетывченко Надежда Вячеславовна – врач отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2458-9406>, SPIN: 1772-6714, AuthorID: 1149607

Чекмезова Светлана Александровна – врач отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5756-8236>, SPIN: 4964-6116, AuthorID: 1149644

Участие авторов:

Попова Н. Н. – написание статьи;
Горошинская И. А. – формулировка цели исследования, анализ результатов;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Розенко Д. А. – дизайн исследования;
Меньшенина А. П. – формирование групп пациентов;
Арджа А. Ю. – клиническое сопровождение исследования;
Нетывченко Н. В., Чекмезова С. А. – участие в исследовании.