

DOI: 10.15690/vramn712

Л.В. Бельская^{1,2}, В.К. Косенок^{2,3}, Ж. Массард⁴, А.А. Завьялов⁵

¹ Омский государственный технический университет, Омск, Российская Федерация

² ООО «ХимСервис», Омск, Российская Федерация

³ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

⁴ Университетская больница Страсбурга, Страсбург, Франция

⁵ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, Российская Федерация

Состояние показателей липเปอร์оксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого

Обоснование. До настоящего времени остаются актуальными проблемы оптимизации методов диагностики и прогнозирования течения рака легкого, занимающего лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний. **Цель исследования:** установление закономерностей в изменении параметров эндогенной интоксикации и процессов липпероксидации в слюне пациентов с раком легкого. **Методы.** В исследовании случай-контроль приняли участие 516 мужчин, которые были разделены на 3 группы: основную (рак легкого, n=256), группу сравнения (незлокачественные патологии легких, n=60) и контрольную (условно здоровые, n=200). Всем участникам были проведены анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Параметры эндогенной интоксикации и липпероксидации определены спектрофотометрически. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. **Результаты.** Определение малонового диальдегида как конечного продукта липпероксидации является малоинформативным. Для получения более полной информации необходимо определять отдельные фракции среднемoleкулярных токсинов, рассчитывать коэффициент распределения молекулы средней массы (МСМ) 280/254 нм, а также учитывать уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Показано, что при переходе от контрольной группы к группе сравнения, а затем к основной увеличивается содержание триеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида. В этом же направлении уменьшается содержание диеновых конъюгатов, что подтверждает факт увеличения окислительного стресса как на фоне неопухолевых заболеваний, так и при раке легкого. Также происходит уменьшение содержания отдельных фракций среднемoleкулярных токсинов, однако наблюдается рост коэффициента распределения МСМ 280/254 нм. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают гипотезу об ассоциации процессов эндогенной интоксикации и липпероксидации с развитием рака легких. Подтверждена зависимость данных параметров от гистологического типа опухоли, наличия/отсутствия и степени распространенности отдаленного и регионарного метастазирования. **Ключевые слова:** слюна, среднемoleкулярные токсины, перекисное окисление липидов, рак легкого, онкология. (Для цитирования: Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липпероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. Вестник РАМН. 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712)

313

L.V. Belskaya^{1,2}, V.K. Kosenok^{2,3}, Z. Massard⁴, A.A. Zav'yalov⁵

¹ Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation

² ChemService, Omsk, Russian Federation

³ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁴ University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk Cancer Research Institute», Tomsk, Russian Federation

Status Indicators of Lipid Peroxidation and Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients

Background: Problems of optimization diagnosis methods and prognosis for lung cancer remain unsolved. Lung cancer occupied the leading positions among cancer diseases. **Aims:** Establishing change patterns in the parameters of endogenous intoxication and lipid peroxidation in the saliva of patients with lung cancer depending on the histologic type of tumor. **Materials and methods:** The case-control study enrolled 516 men, who were divided into 3 groups: main (lung cancer, n=256), comparison group (non-malignant lung diseases, n=60), and control group (relatively healthy, n=200). Questioning and biochemical saliva study were carried out to all participants. Patients of the main group and the comparison group were hospitalized for surgical treatment, after which underwent the histological verification of the diagnosis. We used the spectrophotometric methods of investigation of parameters of lipid peroxidation and endogenous intoxication. Between-group differences were evaluated by nonparametric tests. **Results:** Malondialdehyde as a product of lipid peroxidation is a little informative result. For more information it is necessary to determine the individual fractions of middle toxins count distribution ratio 280/254 nm, as well as to take into account the level of conjugated diene, triene conjugates, and Schiff bases. The following changes are observed at the transition from the control group to the comparison group, and then to the main: increased levels of triene conjugates and Schiff bases, as well as malondialdehyde. At the same time we detected the reduction in the level of diene conjugates, which confirms the fact of the increase in the oxidative stress process associated with benign diseases and lung cancer. In addition, there is a decrease in the content of individual fractions of middle toxins, but 280/254 nm partition coefficient growth is observed. **Conclusions:** The findings support the hypothesis of the association processes of lipid peroxidation and endogenous intoxication with the development of lung cancer. It confirmed the dependence of these parameters on the histological type of tumor, the presence / absence and the degree of prevalence of remote and regional metastasis.

Key words: saliva, middle molecule toxins, lipid peroxidation, lung cancer, oncology.

(For citation: Belskaya LV, Kosenok VK, Massard Z, Zav'yalov AA. Status Indicators of Lipid Peroxidation and Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712)

Обоснование

Образование активных форм кислорода играет важную роль в механизмах канцерогенеза в связи с ярко выраженным мутагенным действием. Окислительный стресс отражается на процессах дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток [1, 2]. Свободные радикалы участвуют во всех стадиях развития опухоли, определяют инвазивность и метастатический потенциал, а также запускают каскад реакций, приводящих к необратимым для клетки последствиям [3, 4]. При этом инициируются процессы липопероксидации в биологических мембранах, на фоне чего происходит развитие эндогенной интоксикации [5]. К субстратам эндогенной интоксикации относятся продукты липопероксидации и окислительной модификации белков, перекиси, гидроперекиси, молекулы средней массы (МСМ) и малоновый диальдегид (МДА).

Эндогенные токсины представляют собой вещества низкой и средней молекулярной массы (1500 до 5000 Д), в основном фрагменты эндогенных белков. Традиционно определяют две фракции МСМ при длинах волн 254 и 280 нм. Фракция МСМ 254 нм является интегральным показателем содержания ультрафиолетовых (УФ) поглощающих веществ, к которым помимо продуктов протеолиза относят небелковые вещества нормального и аномального метаболизма. Интенсивность УФ-поглощения слюны при 280 нм определяется главным образом наличием ароматических хромофоров, и ее увеличение происходит вследствие накопления тирозин- и триптофансодержащих пептидов. Причиной этого может быть потеря белками ароматических аминокислот в результате окислительной модификации и фрагментации молекул. Более информативной является оценка коэффициента МСМ 280/254 нм. Рост данного показателя может свидетельствовать об усилении катаболических процессов, стимуляции процессов перекисного окисления липидов и иммуногенеза [6, 7]. Продукты перекисного окисления липидов подразделяют на первичные (диеновые конъюгаты), вторичные (триеновые конъюгаты и основания Шиффа) и конечные (МДА).

Показатели эндогенной интоксикации, а также продукты перекисного окисления липидов традиционно определяют в сыворотке и плазме крови, однако существует возможность использования смешанной слюны в качестве субстрата [8]. Исследование слюны имеет преимущества по сравнению с использованием венозной или капиллярной крови [9, 10]. Это, прежде всего, обусловливается неинвазивностью сбора и отсутствием риска инфицирования при получении биоматериала. При этом слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, что позволяет использовать ее как в клинической лабораторной диагностике, так и в специальных научных целях [11, 12].

Изучению показателей эндогенной интоксикации и липопероксидации в слюне посвящен ряд работ [13], однако подавляющее большинство исследований ограничиваются оценкой содержания МДА [14, 15], а также антиоксидантных ферментов [16, 17]. При этом исследования касаются проблемы заболеваний пародонта в сочетании с клинически значимыми соматическими патологиями, в частности гипертонией, ишемической болезнью сердца, эпилепсией, сахарным диабетом и т.д. Особое внимание уделено сравнению состава слюны в норме и на фоне курения [18]. Описаны изменения процессов липопероксидации в слюне пациентов с предраком и раком полости рта на примере МДА [19,

20]. Показано, что содержание МДА в слюне возрастает на фоне предраковых изменений на 80%, тогда как на фоне умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака полости рта — на 183% [21]. Максимальные различия отмечены между здоровыми людьми и пациентами с высокодифференцированным раком полости рта (на 213% относительно контрольной группы) [22, 23]. В доступной литературе не встретилось описания использования слюны в качестве материала для изучения процессов перекисного окисления липидов при раке легкого. Однако можно предположить, что изменения параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации ассоциированы с развитием онкологической патологии, в частности рака легкого. Следует также отметить, что практически отсутствуют систематизированные сведения о показателях эндогенной интоксикации и липопероксидации в зависимости от гистологического типа опухоли, а также наличия/отсутствия и степени распространенности метастазирования в лимфоузлах не только в слюне, но и плазме крови.

Цель исследования: установление закономерностей изменений параметров эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого.

Методы

Дизайн исследования

В исследовании случай-контроль приняли участие мужчины, которые были разделены на 3 группы: основную (с раком легкого), группу сравнения (с незлокачественными патологиями легких) и контрольную (условно здоровые). Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам проведено биохимическое исследование слюны.

Критерии соответствия

В качестве критериев включения рассматривались мужской пол; возраст пациентов от 30 до 75 лет; отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого; отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы, а также санацию полости рта).

Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза.

Условия проведения

Пациенты основной группы и группы сравнения были обследованы в Клиническом онкологическом диспансере (Омск, Российская Федерация). Пациенты для контрольной группы были набраны в рамках проведения плановой диспансеризации на базе городской поликлиники № 4 (Омск, Российская Федерация). Биохимические исследования осуществляли в лаборатории ООО «ХимСервис» (Омск, Российская Федерация).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2014–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл: утром, натощак, путем сплевывания в стерильные пробирки. Затем образцы слюны центрифугировали при 7000 об/мин. Пациентам контрольной группы было проведено флюорографиче-

ское обследование. Пациенты основной группы и группы сравнения были госпитализированы для радикальной операции в объеме лобэктомии, билобэктомии, пневмонэктомии, комбинированного лечения или видеоторакоэктомии для биопсии опухоли. В каждом случае проведена гистологическая верификация диагноза.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным исходом исследования являлось определение биохимических параметров эндогенной интоксикации (МСМ 254 нм, МСМ 280 нм, коэффициент распределения МСМ 280/254 нм, у.е.) и липопероксидации (уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, у.е.; концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л) в слюне пациентов с раком легкого, незлокачественными патологиями легких и условно здоровых людей.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования являлось установление зависимости биохимических параметров слюны пациентов с раком легкого от гистологического типа опухоли, а также наличия/отсутствия и степени распространенности отдаленного и регионарного метастазирования.

Анализ в подгруппах

Основная группа включала пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом «Рак легкого». Основная группа дополнительно была разбита на подгруппы по следующим признакам: гистологический тип опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный или мелкоклеточный рак), стадии заболевания по Международной классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM), наличие/отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования. Группа сравнения включала пациентов с незлокачественными патологиями легких (туберкулезом, гамартомой, саркоидозом). Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Оценка биохимических параметров слюны пациентов контрольной группы и группы сравнения проведена без дополнительного разбиения на подгруппы.

Методы регистрации исходов

В качестве материала для биохимических исследований использовали слюну. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов для процессов липопероксидации — диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа по методу И.А. Волчегорского [24]. Содержание конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (в мкмоль/л) — определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой методом В.Б. Гаврилова [25]. Уровень МСМ определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длинах волн 254 и 280 нм [26]. Результаты выражали в единицах, количественно равных показателем экстинкции. Дополнительно оценивали значение коэффициента распределения (МСМ 280/254 нм) как отношение экстинкций при длинах волн 280 и 254 нм.

Этическая экспертиза

Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2014 г., протокол № 15.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 316 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска мужского пола и 200 практически здоровых мужчин, выбранных в качестве контрольной группы. Средний возраст больных составил $58,5 \pm 0,9$ года для основной группы, $56,0 \pm 2,1$ года — для группы сравнения, $49,4 \pm 4,7$ года — для контрольной группы. Основная группа включала 256 больных раком легкого с различными гистологическими типами (плоскоклеточный рак — 112, мелкоклеточный рак — 25, аденокарцинома — 119) и формой роста (центральная — 94, периферическая — 153, медиастинальная — 9); группа сравнения — 60 больных с незлокачественной легочной патологией, из них 20 — с туберкулезом легких, 28 — с гамартомой, 12 — с саркоидозом легких.

Основные результаты исследования

Результаты определения параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации в исследуемых группах представлены в табл. 1.

На первом этапе проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Согласно тесту Шапиро–Уилка, содержание всех определяемых параметров не соответствует нормальному распределению ($p < 0,05$). Проведенный тест на гомогенность дисперсий в группах (тест Барлетта) позволил отклонить гипотезу, что дисперсии гомогенны по группам ($p = 0,00017$). Поэтому для обработки полученных данных были применены непараметрические методы статистики.

Установлены статистически значимые отличия уровня МСМ, содержания МДА, а также первичных и вторичных продуктов липопероксидации при раке легкого относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Для подтверждения гипотезы о том, что выявленные изменения обусловлены наличием онкологического заболевания, проведена оценка перечисленных биохимических параметров на фоне незлокачественной опухолевой патологии (группа сравнения). Показано, что при переходе от контрольной группы к группе сравнения, а затем к основной наблюдаются следующие изменения: увеличивается содержание триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, а также конечного продукта перекисного окисления МДА. В этом же направлении уменьшается содержание диеновых конъюгатов, что подтверждает факт увеличения окислительного стресса как на фоне неопухолевых заболеваний, так и при раке легкого. Также происходит уменьшение содержания отдельных фракций среднемoleкулярных токсинов (МСМ 254 и 280 нм), однако наблюдается рост коэффициента рас-

Таблица 1. Активность процессов липопероксидации и эндогенной интоксикации

Показатель	Контрольная группа n=200	Группа сравнения n=60	Основная группа n=256
МДА, мкмоль/л	6,84 [5,73; 8,21]	7,26 [5,64; 8,97]	8,18 [6,77; 9,49]
	-	-	$p_1 < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,286 [0,207; 0,389]	0,267 [0,134; 0,420]	0,241 [0,154; 0,395]
	-	-	$p_1 = 0,006$
МСМ 280 нм, у.е.	0,246 [0,168; 0,330]	0,232 [0,112; 0,375]	0,224 [0,147; 0,366]
МСМ 280/254 нм	0,847 [0,742; 0,948]	0,867 [0,780; 0,970]	0,929 [0,811; 1,062]
	-	-	$p_1 < 0,001, p_2 = 0,047$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,94 [3,72; 4,01]	3,89 [2,82; 4,13]	3,79 [2,67; 4,04]
	-	-	$p_1 < 0,001, p_2 = 0,023$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,862 [0,804; 0,928]	1,021 [0,855; 1,250]	1,089 [0,875; 1,302]
	-	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,525 [0,498; 0,563]	0,592 [0,505; 0,698]	0,620 [0,511; 0,688]
	-	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$

Примечание. p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы, p_2 — статистически достоверные различия по сравнению с показателями группы сравнения. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

316

предела МСМ 280/254 нм, который отражает интенсивность накопления в крови низкомолекулярных белков и пептидов.

Дополнительные результаты исследования

Для наиболее распространенных гистологических форм рака легкого проведено определение уровня МСМ, активности процессов липопероксидации и концентрации МДА (табл. 2).

Интересно, что содержание МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов одинаково для всех гистологических типов опухоли, однако отдельные компоненты системы липопероксидации изменяются разнонаправленно (см. табл. 2). Так, уровень диеновых конъюгатов самый низкий в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, самый высокий характерен для аденокарциномы. Уровень оснований Шиффа максима-

лен для плоскоклеточного, минимален — для мелкоклеточного рака легкого.

Уровень эндотоксикоза в исследуемых группах выражен также неравномерно. Наблюдается увеличение абсолютных значений экстинкции при длинах волн 254 и 280 нм при переходе от плоскоклеточного рака легкого к аденокарциноме, а затем к мелкоклеточному раку легкого. Однако в этом же направлении коэффициент распределения МСМ 280/254 нм снижается, причем различия наиболее выражены между коэффициентами для немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких, что свидетельствует об уменьшении интенсивности свободнорадикального окисления.

Дополнительно была изучена динамика показателей липопероксидации при прогрессировании заболевания. Поскольку количества пациентов с диагнозом «Мелкоклеточный рак легкого» было недостаточно для разбие-

Таблица 2. Активность процессов липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от гистологического типа рака легкого

Показатель	Плоскоклеточный рак легкого n=112	Аденокарцинома n=119	Мелкоклеточный рак легкого n=25
МДА, нмоль/мл	7,74 [6,64; 9,49]	7,46 [5,98; 9,31]	7,48 [6,15; 9,66]
МСМ 254 нм, у.е.	0,227 [0,154; 0,348]	0,246 [0,184; 0,424]	0,296 [0,162; 0,494]
	-	-	$p_1 < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,210 [0,147; 0,362]	0,235 [0,186; 0,370]	0,240 [0,149; 0,455]
МСМ 280/254 нм	0,943 [0,820; 1,074]	0,934 [0,827; 1,061]	0,899 [0,811; 0,947]
	-	-	$p_1 = 0,038$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,71 [2,67; 3,96]	3,88 [2,88; 4,09]	3,87 [2,31; 3,96]
	-	$p_1 = 0,042$	-
Триеновые конъюгаты, у.е.	1,111 [0,922; 1,321]	0,958 [0,850; 1,191]	0,987 [0,827; 1,275]
	-	$p_1 = 0,031$	-
Основания Шиффа, у.е.	0,606 [0,526; 0,707]	0,587 [0,514; 0,641]	0,555 [0,505; 0,675]
	-	$p_1 = 0,043$	$p_1 < 0,001$

Примечание. p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с показателями для плоскоклеточного рака легких. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

ния по стадиям, а в случае медиастинальной формы это деление вообще условно, то рассмотрим только группы пациентов с аденокарциномой (табл. 3) и плоскоклеточным раком легкого (табл. 4).

Уровень диеновых конъюгатов в обоих случаях уменьшается, достигая минимума при метастатическом поражении. Однако абсолютные значения выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака легкого

Таблица 3. Динамика МСМ, МДА и продуктов липопероксидации при прогрессировании аденокарциномы

Показатель	T ₁ N ₀₋₃ M ₀	T ₂ N ₀₋₃ M ₀	T ₃ N ₀₋₃ M ₀	T ₄ N ₀₋₃ M ₀	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁
МДА, нмоль/мл	8,12 [6,50; 9,36]	7,56 [7,01; 9,33]	6,41 [5,94; 9,66]	7,26 [6,07; 9,34]	7,61 [5,64; 8,97]
	-	-	$p_I < 0,001$	-	-
МСМ 254 нм, у.е.	0,335 [0,200; 0,475]	0,250 [0,148; 0,435]	0,298 [0,237; 0,334]	0,271 [0,219; 0,535]	0,201 [0,132; 0,291]
	-	-	-	$p_I = 0,035$	$p_I < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,322 [0,211; 0,432]	0,231 [0,184; 0,424]	0,267 [0,212; 0,309]	0,257 [0,192; 0,326]	0,233 [0,124; 0,274]
	-	$p_I = 0,009$	-	-	$p_I = 0,021$
МСМ 280/254 нм	0,963 [0,886; 1,055]	0,987 [0,828; 1,101]	0,883 [0,826; 0,941]	0,896 [0,733; 0,974]	0,922 [0,806; 1,138]
	-	-	$p_I = 0,049$	-	-
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,99 [3,93; 4,10]	3,92 [2,96; 4,13]	3,91 [3,72; 3,99]	3,76 [2,23; 3,98]	3,79 [2,45; 3,99]
	-	-	-	$p_I = 0,027$	$p_I = 0,045$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,875 [0,833; 0,913]	0,971 [0,833; 1,255]	0,965 [0,895; 1,104]	0,955 [0,827; 1,145]	1,018 [0,858; 1,309]
	-	$p_I = 0,039$	-	-	$p_I < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,538 [0,501; 0,656]	0,548 [0,498; 0,579]	0,556 [0,503; 0,692]	0,558 [0,519; 0,703]	0,570 [0,486; 0,659]

Примечание. p_I — статистически достоверные различия по сравнению с T₁N₀₋₃M₀. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

Таблица 4. Динамика МСМ, МДА и продуктов липопероксидации при прогрессировании плоскоклеточного рака легких

Показатель	T ₁ N ₀₋₃ M ₀	T ₂ N ₀₋₃ M ₀	T ₃ N ₀₋₃ M ₀	T ₄ N ₀₋₃ M ₀	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁
МДА, нмоль/мл	7,61 [5,56; 8,72]	6,41 [5,81; 9,57]	5,98 [4,76; 9,71]	6,62 [5,21; 9,31]	9,34 [6,75; 12,9]
	-	$p_I = 0,007$	$p_I < 0,001$	-	$p_I < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,225 [0,178; 0,255]	0,204 [0,151; 0,350]	0,222 [0,174; 0,318]	0,264 [0,130; 0,446]	0,210 [0,155; 0,387]
	$p_2 = 0,023$	-	-	-	-
МСМ 280 нм, у.е.	0,180 [0,154; 0,204]	0,211 [0,150; 0,317]	0,221 [0,149; 0,308]	0,263 [0,167; 0,445]	0,194 [0,127; 0,366]
	$p_2 = 0,039$	-	-	-	-
МСМ 280/254 нм	0,800 [0,800; 0,865]	0,864 [0,761; 1,028]	0,959 [0,856; 1,095]	0,969 [0,890; 1,236]	0,977 [0,792; 1,108]
	$p_2 = 0,019$	-	$p_I = 0,042$	$p_I = 0,030$	$p_I < 0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,80 [3,58; 4,09]	3,75 [2,83; 4,03]	3,70 [2,74; 3,90]	3,50 [1,99; 3,98]	2,98 [2,41; 3,92]
	-	-	-	-	$p_I < 0,001$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,859 [0,813; 0,927]	0,956 [0,865; 1,204]	1,114 [0,902; 1,341]	1,136 [0,967; 1,374]	1,156 [0,919; 1,320]
	-	-	$p_I = 0,022, p_2 = 0,039$	$p_I < 0,001$	$p_I < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,483 [0,482; 0,507]	0,566 [0,518; 0,676]	0,588 [0,539; 0,700]	0,629 [0,524; 0,760]	0,659 [0,556; 0,799]
	-	-	-	$p_I = 0,037$	$p_I = 0,028$

Примечание. p_I — статистически достоверные различия по сравнению с T₁N₀₋₃M₀, p_2 — статистически достоверные различия по сравнению с аденокарциномой соответствующей стадии. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

(см. табл. 3, 4), несмотря на то, что статистически достоверные отличия выявлены только для стадий $T_4N_{0-3}M_0$ и $T_{1-4}N_{0-3}M_1$. Уменьшение уровня диеновых конъюгатов свидетельствует о смещении процессов липопероксидации в сторону образования более токсичных продуктов — триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Установлено, что уровень последних возрастает при прогрессировании заболевания, в частности при аденокарциноме, тогда как при плоскоклеточном раке легкого наиболее токсичны триеновые конъюгаты.

Отмечена тенденция нелинейного изменения содержания МДА при прогрессировании заболевания. Наблюдается ярко выраженный минимум на третьей стадии заболевания независимо от гистологического типа опухоли. По-видимому, на начальных стадиях заболевания при усилении окислительных процессов на фоне низкого уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа равновесие сдвинуто в сторону МДА (8,12 и 7,61 мкмоль/л для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно). Затем, по мере активации защитных механизмов содержание МДА снижается вплоть до стадии $T_3N_{0-3}M_0$ при непрерывном росте уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа (6,41 и 5,98 мкмоль/л для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно). Дальнейшее прогрессирование заболевания связано с увеличением накопления всех конечных продуктов липопероксидации; содержание МДА возрастает для аденокарциномы до 7,61 мкмоль/л, для плоскоклеточного рака легкого — до 9,34 мкмоль/л.

Аналогичная ситуация наблюдается для коэффициента распределения МСМ 280/254 нм. Максимальный уровень эндогенной интоксикации достигается при метастатическом поражении как для аденокарциномы, так и для плоскоклеточного рака легкого. При этом на ранних стадиях заболевания различия в содержании отдельных фракций МСМ статистически достоверны ($p < 0,05$), тогда как при метастатическом поражении значения практически совпадают. Отличительной особенностью аденокарциномы является резкое увеличение фракции МСМ 254 нм при стадиях $T_{3-4}N_{0-3}M_0$, связанное с усилением катаболических процессов. Для плоскоклеточного рака легкого наблюдается равномерный рост коэффициента распределения, обусловленный увеличением обеих фракций среднемолекулярных пептидов. Однако при стадиях $T_{1-2}N_{0-3}M_0$ уровень эндогенной интоксикации выше для аденокарциномы, тогда как при $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ — для плоскоклеточного рака легкого.

Важным с диагностической и прогностической точки зрения является проведение оценки динамики исследуемых параметров в зависимости от метастазирования в лимфоузлах. При плоскоклеточном раке легкого коэффициент распределения МСМ 280/254 нм нарастает в направлении от N_0 до N_3 (табл. 5).

Таблица 5. Активность процессов липопероксидации в зависимости от гистологической формы рака легкого и метастазирования (Начало)

Показатель	N_0	N_1	N_2	N_3
<i>Аденокарцинома</i>				
МДА, нмоль/мл	7,44 [6,24; 8,97]	6,45 [5,13; 9,91]	6,32 [5,98; 8,89]	8,72 [7,52; 10,85]
	-	-	-	$p_f=0,034$
МСМ 254 нм, у.е.	0,263 [0,186; 0,451]	0,240 [0,195; 0,356]	0,246 [0,148; 0,480]	0,278 [0,181; 0,447]
	0,229 [0,202; 0,432]	0,238 [0,184; 0,288]	0,236 [0,155; 0,331]	0,238 [0,192; 0,367]
МСМ 280/254 нм	0,984 [0,857; 1,071]	0,929 [0,793; 0,983]	0,904 [0,810; 1,002]	0,871 [0,800; 0,896]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,95 [3,70; 4,14]	3,82 [2,99; 7,03]	3,71 [2,91; 4,04]	3,00 [2,16; 4,05]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,906 [0,765; 1,149]	0,977 [0,913; 1,291]	0,962 [0,847; 1,122]	1,126 [0,972; 1,307]
	-	$p_f=0,046$	$p_f=0,047$	$p_f=0,039$
Основания Шиффа, у.е.	0,521 [0,491; 0,659]	0,613 [0,522; 0,683]	0,555 [0,517; 0,620]	0,650 [0,538; 0,754]
	-	$p_f=0,041$	-	$p_f=0,042$
<i>Плоскоклеточный рак легкого</i>				
МДА, нмоль/мл	6,84 [5,51; 8,72]	6,50 [5,56; 8,55]	7,52 [6,07; 12,13]	8,21 [7,26; 10,00]
	-	-	$p_f=0,039$	$p_f < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,247 [0,154; 0,314]	0,212 [0,171; 0,333]	0,270 [0,125; 0,406]	0,183 [0,109; 0,189]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,209 [0,154; 0,308]	0,197 [0,147; 0,299]	0,219 [0,145; 0,398]	0,193 [0,127; 0,212]

Таблица 5. Активность процессов липопероксидации в зависимости от гистологической формы рака легкого и метастазирования (*Окончание*)

Показатель	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
МСМ 280/254 нм	0,902 [0,832; 0,978]	0,911 [0,746; 1,033]	0,986 [0,854; 1,133]	1,122 [0,694; 1,771]
	-	-	$p_I=0,017$	$p_I<0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,77 [2,85; 4,09]	3,27 [2,48; 3,91]	2,98 [2,78; 4,21]	2,92 [1,98; 3,84]
	-	-	$p_I=0,024$	$p_I=0,008$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,956 [0,858; 1,163]	1,156 [1,047; 1,231]	1,135 [0,920; 1,376]	1,232 [0,826; 1,757]
	-	$p_I=0,030$	$p_I=0,047$	$p_I<0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,555 [0,494; 0,629]	0,638 [0,567; 0,796]	0,654 [0,526; 0,736]	0,651 [0,523; 0,963]
	-	$p_I=0,041$	$p_I=0,035$	$p_I=0,021$

Примечание. p_I — статистически достоверные различия по сравнению с показателями для N₀ соответствующего гистологического типа. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

В случае аденокарциномы наблюдается обратная зависимость. Следует отметить, что отдельные показатели эндогенной интоксикации существенно выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака легкого. Так, при N₃ медиана уровня МСМ 254 нм составила 0,278 и 0,183 единицы, медиана уровня МСМ 280 нм — 0,238 и 0,193 единиц для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно.

При плоскоклеточном раке легкого наблюдается более низкий уровень диеновых конъюгатов и МДА, но более высокий — триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, причем эта зависимость сохраняется на всех стадиях регионарного метастазирования (см. табл. 5).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Установлены закономерности изменений параметров эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого. Показано, что накопление среднемолекулярных токсинов и степень повреждения клеточных мембран варьируют в зависимости от гистологического типа опухоли, наличия и/или отсутствия отдаленного и регионарного метастазирования. Выявлены параметры, позволяющие дифференцировать между собой пациентов контрольной, основной групп и группы сравнения, а также пациентов с плоскоклеточным раком легкого, мелко-клеточным раком легкого и аденокарциномой. Отмечены особенности изменения данных показателей при прогрессировании заболевания для мелко-клеточного рака легких (плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы).

Обсуждение основного результата исследования

Для комплексной оценки уровня эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации определение МДА является малоинформативным, т.к. позволяет только констатировать факт возрастания данного параметра на фоне рака легких. Для получения более полной информации необходимо определять отдельные фракции среднемолекулярных токсинов, рассчитывать коэффициент распределения МСМ 280/254 нм, а также учитывать уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа.

МДА является конечным продуктом перекисного окисления липидов, маркером липидной пероксидации, однако характер его изменения нелинейно связан с опухолевой прогрессией [27].

В ходе проведенных исследований выявлен факт увеличения уровня МСМ, что является косвенным свидетельством избыточной генерации активных кислородных метаболитов — супероксидных радикалов и перекиси водорода [28]. Гидроксильные радикалы способны повреждать фосфолипидные мембранные структуры оболочек клеток и ее органоидов. Объектом воздействия активных кислородных метаболитов является арахидоновая кислота, содержащая четыре двойные связи, разделенные между собой СН₂-группами. При воздействии на гидроксильные радикалы двойные связи становятся сопряженными, и образуются диеновые конъюгаты, которые в дальнейшем переходят в гидроперекиси липидов.

Показано, что уровень диеновых конъюгатов уменьшается при раке легкого по сравнению с контрольной группой. Недостаточный уровень первичных продуктов липопероксидации может являться результатом устойчивости опухолевой ткани к инициаторам перекисного стресса и модификации функционирования ферментативных систем, регулирующих перекисное окисление липидов [29, 30]. Уровень вторичных продуктов на фоне рака легкого повышается, отмечен рост данных показателей в динамике заболевания. Повышение уровня оснований Шиффа является адаптивным процессом, направленным на выведение из клеток более токсичных метаболитов — диеновых конъюгатов и МДА.

По-видимому, гистологический тип опухоли определяет направление сдвига равновесия между первичными и конечными продуктами липопероксидации. В случае плоскоклеточного рака легких это равновесие сдвинуто в сторону конечных продуктов, тогда как для аденокарциномы — наоборот. При мелко-клеточном раке легкого также происходит усиление окислительных процессов, но оно вызвано значительно более тяжелым течением заболевания, при котором организм включает все возможные защитные механизмы. Это, вероятно, приводит к тому, что на фоне увеличения уровня первичных продуктов перекисного окисления липидов конечные продукты образуются в незначительных количествах. Выявлено, что наименьшая степень окислительного повреждения белков наблюдается при мелко-клеточном раке легкого, что

может быть обусловлено более высокой резистентностью опухолевых клеток к окислительному стрессу.

Доказано, что гистологический тип во многом определяет скорость роста опухоли и переход к стадии метастазирования [31]. При этом учитываются как особенности метаболизма клеток опухолевой ткани, так и реактивность иммунной системы, в частности нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета [29]. Установлено, что у больных плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой наблюдается сходное снижение концентрации Т лимфоцитов и Т хелперов при повышении содержания В лимфоцитов [32]. Однако содержание натуральных киллерных клеток в периферической крови повышается только у больных плоскоклеточным раком легкого, что позволяет предположить менее выраженную интенсивность иммунных процессов в лимфоузлах.

С учетом полученных результатов можно провести параллель между более выраженными процессами эндогенной интоксикации и образованием конечных продуктов липопероксидации (МДА) в случае аденокарциномы с активацией аэробных реакций, более высокой скоростью роста и метастатическим потенциалом. При этом более активное образование вторичных продуктов липопероксидации и меньший прирост эндогенных токсинов на фоне плоскоклеточного рака легкого может свидетельствовать о более высокой агрессивности опухоли, но меньшей скорости роста и более низком метастатическом потенциале. Для мелкоклеточного рака легкого уровень диеновых конъюгатов является средним, характерны низкое содержание оснований Шиффа, но максимальный уровень МСМ, что свидетельствует о наибольшей злокачественности и быстром росте.

Известно, что аденокарцинома при своевременном обнаружении дает более благоприятный прогноз лечения, чем плоскоклеточный рак легкого. Например, при III стадии рака легкого общая выживаемость больных аденокарциномой составляет 41,0; 8,3 и 11,7% в группах молодого, среднего и пожилого возраста, а при плоскоклеточном раке легкого — 10,8; 30,0 и 30,3% соответственно [33]. Однако статистический анализ показывает, что гистологический тип опухоли не является прогностическим фактором для немелкоклеточного рака легкого III–IV стадии. В связи с этим наиболее остро стоит вопрос своевременной диагностики заболевания.

Одним из факторов, определяющих показатели выживаемости, является частота лимфогенного метастазирования. По статистике, общая частота метастазирования в лимфоузлах составляет 66,7; 35,2 и 29,8% в группах молодого, среднего и пожилого возраста соответственно [33].

Известно, что метаболизм клеток опухолевой ткани легкого при метастазировании немелкоклеточного рака легкого в лимфоузлы характеризуется повышением интенсивности аэробных процессов. Наиболее выраженное увеличение активности ряда метаболических ферментов в клетках как здоровой, так и опухолевой ткани легкого выявляется у больных аденокарциномой [34].

Уровень первичных продуктов липопероксидации максимален при N_0 независимо от гистологического типа опухоли, на фоне регионарного метастазирования происходит его уменьшение. Уровень вторичных продуктов закономерно возрастает в направлении от N_0 до N_3 как для триеновых конъюгатов, так и для оснований Шиффа. Интересно, что максимальный рост данных

показателей наблюдается при поражении перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого (N_1), затем уровень вторичных продуктов липопероксидации остается практически постоянным до поражения бифуркационных или лимфоузлов средостения (N_2). При переходе к поражению лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне (N_3) наблюдается дальнейший рост показателей перекисного окисления липидов.

Наиболее выражены различия в содержании МДА при различных гистологических типах опухолей легкого на фоне регионарного метастазирования. Содержание МДА при плоскоклеточном раке легкого увеличивается на 14,1%, тогда как для аденокарциномы — на 34,9% по сравнению с образцами без метастазирования в лимфоузлах. Это может быть обусловлено изменением активности ферментов, участвующих в устранении промежуточных продуктов окисления биологических молекул, например глутатионпероксидазы [35].

Увеличение уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа при плоскоклеточном раке легкого составило 23,6%, тогда как при аденокарциноме — 16,5%. При анализе показателей пролиферативной активности у больных с различными морфологическими типами опухоли выявлено, что у пациентов с аденокарциномой процент делящихся клеток значительно ниже, чем у пациентов с плоскоклеточным раком легкого [36, 37]. Это может свидетельствовать о высокой агрессивности опухоли. Данный факт подтверждается более высоким уровнем вторичных продуктов липопероксидации в случае плоскоклеточного рака легкого.

Ограничения исследования

Ограничения проведенного исследования связаны с включением в него пациентов только мужского пола, поскольку в связи с эпидемиологическими особенностями заболеваемость раком легкого у мужчин существенно выше, чем у женщин. Чтобы провести корректную статистическую оценку изучаемых параметров для женщин, требуется дальнейшее накопление экспериментального материала. Дополнительным ограничением является охват только трех гистологических типов рака легкого, тогда как перспективным является проведение подобного рода исследований и для остальных (крупноклеточный рак легкого, карциноид и т.д.), а также для смешанных групп, в частности для сочетания плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы. Следует отметить, что обоснование применения полученных результатов для мониторинга течения заболевания требует исследования динамики исследуемых параметров на фоне различных видов лечения, в том числе химиотерапевтического и лучевого.

Заключение

Таким образом, на фоне рака легких наблюдается развитие окислительного стресса, что проявляется возрастанием уровня продуктов липопероксидации и эндогенной интоксикации. Характер изменения исследуемых параметров неоднозначный и зависит как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания, включая наличие/отсутствие отдаленного и регионарного метастазирования. В связи с этим необходима комплексная оценка параметров эндотоксикоза и липопероксидации, включая отдельные фракции среднемолекулярных токсинов, коэффициент распределения

МСМ 280/254 нм, а также уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Перспективным направлением может являться исследование звена антиоксидантной защиты в дополнение к перечисленным выше параметрам.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации традиционных методов диагностики, прогнозирования течения заболевания, мониторинга процесса лечения и т.д.

Источник финансирования

Исследования выполнены при финансовой поддержке ООО «ХимСервис».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Mil' EM, Gurevich SM, Kozachenko AI, et al. Effect of smoking and tumor progress on the contents of key proteins of apoptosis and activity of antioxidant enzymes in blood. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2012;39(1):15–21. doi: 10.1134/s1062359011060094.
- Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo.* 2012;26(3):395–402.
- Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* 2010;2(2):859–884. doi: 10.3390/cancers2020859.
- Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // *Эфферентная терапия.* — 2000. — Т.6. — №4. — С. 3–14. [Malakhova MYa. Endogennaya intoksikatsiya kak otrazhenie kompensatornoi perestroiki obmennykh protsessov v organizme. *Efferentnaya terapiya.* 2000;6(4):3–14. (In Russ).]
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219(1):1–14. doi: 10.1042/bj2190001.
- Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. Закономерности изменений процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, их роль в развитии опухолевой прогрессии // *Фундаментальные исследования.* — 2015. — №1. — С. 164–168. [Chesnokova NP, Barsukov VY, Ponukalina EV, Agabekov AI. Regularities of changes in free radical destabilization processes of biological membranes in cases of colon ascendens adenocarcinoma and the role of such regularities in neoplastic proliferation development. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015;(1):164–168. (In Russ).]
- Панкова О.В., Перельмутер В.М., Савенкова О.В. Характеристика экспрессии маркеров пролиферации и регуляции апоптоза в зависимости от характера дисрегенераторных изменений в эпителии бронхов при плоскоклеточном раке легкого // *Сибирский онкологический журнал.* — 2010. — Т.41. — №5. — С. 36–41. [Pankova OV, Perelmutter VM, Savenkova OV. Characteristics of proliferation marker expression and apoptosis regulation depending on the character of disregenerator changes in bronchial epithelium of patients with squamous cell lung cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2010;41(5):36–41. (In Russ).]
- Wong DT. *Salivary diagnostics.* New York: Wiley-Blackwell; 2008. 320 p.
- Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. *ISRN Dent.* 2014;2014:158786. doi: 10.1155/2014/158786.
- Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.* 2010;4(1):171–189. doi: 10.2217/bmm.09.68.
- Arunkumar S, Arunkumar JS, Krishna NB, Shakunthala GK. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases — A comprehensive review. *Journal of Scientific and Innovative Research.* 2014;3(3):372–387.
- Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2015;25(2):177–192. doi: 10.11613/BM.2015.018.
- Al-Rawi NH. Salivary lipid peroxidation and lipid profile levels in patients with recent ischemic stroke. *J Int Dent Med Res.* 2010;3(2):57–64.
- Nguyen TT, Ngo LQ, Promsudthi A, Surarit R. Salivary Lipid Peroxidation in Patients With Generalized Chronic Periodontitis and Acute Coronary Syndrome. *J Periodontol.* 2016;87(2):134–141. doi: 10.1902/jop.2015.150353.
- Sobaniec H, Sobaniec W, Sendrowski K, et al. Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy. *Adv Med Sci.* 2007;52(Suppl. 1):204–206.
- Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig.* 2008;12(4):345–352. doi: 10.1007/s00784-008-0202-z.
- Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors.* 2008;34(2):171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
- Demirtas M, Senel U, Yuksel S, Yuksel M. A comparison of the generation of free radicals in saliva of active and passive smokers. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):208–211. doi: 10.3906/sag-1203-72.
- Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Salivary lipid peroxidation product malondialdehyde in precancer and cancer. *Redox Rep.* 2007;12(3):163–164. doi: 10.1179/135100007x200245.
- Shivashankara AR, Kavya PM. Salivary total protein, sialic acid, lipid peroxidation and glutathione in oral squamous cell carcinoma. *Biomedical Research (Aligarh, India).* 2011;22(3):355–359.
- Shetty SR, Babu S, Kumari S, et al. Status of salivary lipid peroxidation in oral cancer and precancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(2):156–158. doi: 10.4103/0971-5851.138990.
- Chandra Pr, Sharma D, Gupta A, Sowmya MK. An In-vitro study of lipid peroxidation, vitamin E and vitamin C levels in saliva of oral precancerous patients in District Hapur of Uttar Pradesh. *IJBAR.* 2013;4(4):233–236. doi: 10.7439/ijbar.v4i4.330.
- Hegde N, Kumari SN, Hegde MN, et al. Lipid peroxidation and vitamin C level in saliva of oral precancerous patients — an in-vitro study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2011;2(2):13–18.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии.* — 1989. — Т.35. — №1. — С. 127–131. [Volchegorskii IA, Nalimov AG, Yarovinskii BG. Sopotavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi. *Vopr Med Khim.* 1989;35(1):127–131. (In Russ).]
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* — 1987. — Т.33. — №1. — С. 118–122. [Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi. *Vopr Med Khim.* 1987;33(1):118–122. (In Russ).]
- Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между

- накоплением и связыванием токсинов в плазме // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1999. — №2. — С. 13–17. [Gavrilov VB, Bidula MM, Furmanchuk DA, et al. Otsenka intoksikatsii organizma po narusheniyu balansa mezhdru nakopleniem i svyazyvaniem toksinov v plazme. *Klin Lab Diagn*. 1999;(2):13–17. (In Russ).]
27. Hultqvist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1997;47(1):37–46.
 28. Sato EF, Choudhury T, Nishikawa T, Inoue M. Dynamic aspect of reactive oxygen and nitric oxide in oral cavity. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;42(1):8–13. doi: 10.3164/jcbn.2008002.
 29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012;70(5):257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x.
 30. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC Med*. 2011;9:62. doi: 10.1186/1741-7015-9-62.
 31. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(4):1087–1092. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.010.
 32. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., и др. Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и лимфоузлов у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого // *Сибирский онкологический журнал*. — 2005. — Т.14. — №2. — С. 34–38. [Lapeshin PV, Savchenko AA, Dichno UA, et al. Phenotypic composition of blood lymphocytes and lymph nodes in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2005;14(2):34–38. (In Russ).]
 33. Багиров Р.Р., Полоцкий Б.Е. Рак легкого у больных молодого возраста // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2009. — Т.8. — №4. — С. 79–84. [Bagirov RR, Polockiy BE. Lung cancer in young patients. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2009;8(4):79–84. (In Russ).]
 34. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Состояние иммунной системы и метаболизм здоровых и опухолевых клеток легочной ткани у больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от метастазирования // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2005. — Т.4. — №2. — С. 106–112. [Savchenko AA, Lapeshin PV, Dichno UA. Immune system state and metabolic activity in normal and tumor lung cells tissue in patients with and without metastasis in root lymph nodes. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2005;4(2):106–112. (In Russ).]
 35. Park EM, Ramnath N, Yang GY, et al. High superoxide dismutase and low glutathione peroxidase activities in red blood cells predict susceptibility of lung cancer patients to radiation pneumonitis. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(2):280–287. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.044.
 36. Туманский В.А., Шевченко А.И., Колесник А.П., и др. Показатели пролиферативной активности опухоли у больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого // *Патология*. — 2010. — Т.7. — №2. — С. 81–84. [Tumansky VA, Shevchenko AI, Kolesnik AP, et al. Proliferative activity of the tumors of patients with early stage non-small cell lung cancer. *Patologiya*. 2010;7(2):81–84. (In Russ).]
 37. Pankiewicz W, Minarowski L, Niklinska W, et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007;45(2):65–74.

322

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бельская Людмила Владимировна, кандидат химических наук, директор по науке ООО «ХимСервис», доцент кафедры химической технологии и биотехнологии Омского государственного технического университета

Адрес: 644050, Омск, Проспект Мира, д. 11, тел.: +7 (913) 641-35-77, e-mail: ludab2005@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6147-4854, SPIN-код: 4189-7899

Косенок Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии Омского государственного медицинского университета

Адрес: 644013, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1, тел.: +7 (3812) 60-17-46, e-mail: vic.kos_senok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2072-2460, SPIN-код: 4578-1551

Массард Жильбер, профессор, главный онколог Страсбургского университета, заведующий отделением торакальной хирургии и трансплантологии, академик РАМН, член Американской ассоциации торакальной хирургии

Адрес: 67091, Страсбург, ул. Порт дё Лопиталь, ВР 426, e-mail: gilbert.massard@chru-strasbourg.fr

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

Адрес: 634050, Томск, пер. Кооперативный, д. 5, тел.: +7 (3822) 41-80-89, e-mail: Azav06@mail.ru; SPIN-код: 5087-2394