

УДК 612.015.1:616-006.36.04-032.277.3:612.1

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОПУХОЛИ И ОКРУЖАЮЩИХ НЕОПЛАЗМУ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

¹Качесова П.С., ¹Андрейко Е.А., ¹Горошинская И.А., ¹Ващенко Л.Н., ²Внуков В.В.,
¹Шалашная Е.В., ¹Аушева Т.В., ¹Нескубина И.В.

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com;

²ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону

Представлены данные сравнительного исследования активности антиоксидантных ферментов и содержания малонового диальдегида (МДА) в опухоли, ткани перитуморальной зоны и интактной ткани без гистологических признаков малигнизации у больных саркомами мягких тканей (СМТ) после проведения неoadьювантной комбинированной химиотерапии на аутокрови (НАБХТ) и больных СМТ, которым проводили только комплексное лечение. В группе, получавшей комплексное лечение, в ткани опухоли активность глутатионпероксидазы была выше, а содержание МДА ниже по сравнению с окружающими её тканями. В интактной ткани активность каталазы повышалась по сравнению с другими тканями, однако уровень МДА в ней был выше, чем в ткани неоплазмы и не отличался от уровня в перитуморальной зоне. Полученные данные указывают на формирование устойчивости к оксидативному стрессу в опухоли и усиление окислительных процессов в интактной ткани. После проведения НАБХТ в опухоли наблюдались активация супероксиддисмутазы и еще большее снижение МДА. В ткани перитуморальной зоны активность антиоксидантных ферментов повышалась. В то же время в интактной ткани снижалась активность каталазы, при этом значительно уменьшался уровень МДА. За 3-летний период наблюдения рецидивы и метастазы у больных, получивших НАБХТ и последующее комплексное лечение, возникли в 1 случае из 14, а у пациентов, не получивших НАБХТ, в 8 случаях из 16. Обсуждается возможный механизм действия НАБХТ.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, химиотерапия, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные ферменты

THE EFFECT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON AUTOLOGOUS BLOOD ON THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE TUMOR TISSUE AND THE TUMOR-SURROUNDING TISSUE IN THE PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA

¹Kachesova P.S., ¹Andreyko E.A., ¹Goroshinskaya I.A., ¹Vashchenko L.N., ²Vnukov V.V.,
¹Shalashnaya E.V., ¹Ausheva T.V., ¹Neskubina I.V.

¹Rostov Cancer Research Institute, Rostov-on-Don, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com;

²Southern Federal University, Rostov-on-Don

This study was aimed to determine the level of oxidative stress and antioxidant status in the tumor tissue and the tumor-surrounding tissue in the patients with soft tissue sarcoma (STS) who were treated by the new method of neoadjuvant chemotherapy. The study group consisted of 30 subjects: 16 patients received surgical treatment alone, 14 patients were given the neoadjuvant chemotherapy with the usage of autologous blood (NACT). NACT treatment was conducted by using doxorubicin, which was injected intravenously after incubation with auto-erythrocytes, the mixed solution of methotrexate and cyclophosphamide with auto-plasma was injected in the peritumoral zone. The tumor tissue samples and the samples of peritumoral zone and normal (intact) tissues without malignancy were surgically removed. Oxidative stress parameters malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) were measured in tissue homogenates. In the group with surgical treatment GPx activity in tumor tissue was higher and the content of MDA was lower than in the tumor-surrounding tissue. In the intact tissue CAT activity was higher in comparison with other tissues. The level of MDA did not differ between the intact tissue and tissue of the peritumoral zone, and it was higher than in the tumor tissue. The results suggest that resistance to oxidative stress increases in the tumor and at the same time free radical lipid peroxidation processes intensify in intact tissue. After the NACT we observed activation of SOD in tumor and increased activity of antioxidant enzymes in peritumoral zone. At the same time, CAT activity in intact tissue was decreased with simultaneous significant reduce of MDA level. The change of antioxidant status in the tumor and the tumor-surrounding tissue as possible mechanism of NACT action is discussed.

Keywords: soft tissue sarcoma, chemotherapy, oxidative stress, antioxidant status, tumor tissue

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к наиболее агрессивным опухолям человека и характеризуются склонностью к рецидивированию, раннему метастазированию и, как следствие, низкими показателями выживаемости больных. И после

комплексного лечения с проведением пред- и послеоперационной химиотерапии частота возникновения рецидивов и метастазов СМТ остается весьма высокой [10, 15], что объясняет актуальность поиска новых методов лечения.

Одним из проявлений опухолевого процесса является системное неспецифическое нарушение метаболических процессов в организме, например, активация свободнорадикального окисления; при этом не меньшее значение имеют локальные метаболические изменения в тканях. Поскольку известно участие активных форм кислорода (АФК) в регуляции клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования опухолей [2, 4, 13], изучение окислительного гомеостаза, в частности, его антиоксидантного звена, в опухоли и немалигнизированных тканях, взаимодействующих с неоплазмой, является важным как для понимания условий развития и прогрессирования СМТ, так и для выяснения механизмов, опосредующих эффекты лечения.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 30 пациентов с первично резектабельными (T2a-bN0M0) верифицированными злокачественными опухолями. Больные были разделены на две группы. Пациентам контрольной группы проводили оперативное лечение с последующей химиолучевой терапией. В основную группу вошли больные СМТ, которым была проведена неоадьювантная комбинированная аутобиохимиотерапия (НАБХТ) с последующим оперативным вмешательством и химиолучевой терапией. Методика аутобиохимиотерапии состояла в следующем: в два стерильных флакона, содержащих по 50 мл аутоплазмы, добавляли циклофосфан (600 мг/м²) и метотрексат (40 мг/м²), к форменным элементам крови (около 100 мл) добавляли доксорубин (40 мг/м²). Полученные смеси инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Доксорубин с форменными элементами вводили в локтевую вену, а смеси цитостатиков на аутоплазме вводили шприцем из нескольких точек в мягкую ткань перифокальной зоны в проекции опухоли. Химиотерапию проводили в первый и седьмой день, через 14 дней производили удаление опухоли и последующее химиолучевое лечение.

Материалом для исследования служили образцы ткани опухоли и ее перифокальной зоны, полученные во время операции. В качестве интактного контроля были взяты образцы условно здоровой ткани (без гистологических изменений), удаленные по линии резекции. Для оценки состояния ферментативного звена антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) общепринятыми спектрофотометрическими методами. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по накоплению молекулярного продукта – малонового диальдегида (МДА) [1]. Перечисленные показатели определяли в 10% гомогенатах тканей (0,04 М Tris-HCl буфер, pH 7,4), полученные результаты представляли в пересчете на мг белка. При статистической обработке полученных данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном изучении ферментативного звена антиоксидантной защиты

в тканях, полученных от больных контрольной группы, было выявлено снижение активности каталазы в образцах неоплазмы и её перифокальной зоны в среднем на 40,0% по сравнению с неизменной тканью (таблица). Одновременно в опухоли была обнаружена активация ГПО, более чем в 2,4 раза по сравнению с показателями в прилегающих зонах. Коэффициент, характеризующий сопряженную работу каталазы и ГПО, в опухоли имел наименьшее значение за счет сдвига системы в сторону усиления активности ГПО.

Достоверных различий активности СОД в образцах изучаемых зон выявлено не было. Исследования содержания продуктов ПОЛ в зоне неоплазии выявило тенденцию к снижению концентрации МДА как по сравнению с неизменной тканью (на 34,0%), так и тканью перифокальной зоны (на 22,0%).

Проведение НАБХТ больным СМТ привело к изменению активности СОД и каталазы почти во всех сравниваемых зонах (таблица). Так, в опухоли было выявлено увеличение активности СОД в 2,5 раза по сравнению с интактным участком и на 82,0% по сравнению с перифокальной зоной. По отношению к значениям в контрольной группе активность СОД увеличивалась на 80,0%. В перифокальной зоне наблюдалась тенденция к росту активности СОД и значительное усиление активности каталазы на – 79,0% по сравнению с интактной зоной, в которой активность фермента снижалась на 42,0% по сравнению с образцами ткани аналогичной зоны в контроле. Показатели активности ГПО в опухоли и интактной ткани статистически не отличались от значений в контрольной группе. Снижение активности каталазы в интактной зоне привело к достоверному снижению коэффициента каталаза/ГПО почти в два раза по отношению к значению в контроле. В ткани перифокальной зоны происходили значимые изменения в работе ГПО: в изученных образцах активность фермента оставалась ниже значений в опухоли, но при этом оказалась на 42,7% выше показателей в интактной ткани и на 54,5% выше значений в контрольной группе. Благодаря сопоставленному повышению активности перекись-удаляющих ферментов в перифокальной зоне коэффициент отношения каталаза/ГПО не изменялся. В большинстве изученных образцов интактной и опухолевой ткани наблюдалось уменьшение накопления продукта липопероксидации: в интактной ткани концентрация МДА снижалась почти вдвое, а в опухоли на 30,6% по сравнению с образцами соответствующих зон в контроле. Однако как и в контрольной

группе, содержание МДА в ткани неоплазмы оставалось наименьшим. В перифокальной зоне наблюдалась тенденция к снижению уровня МДА.

Активность антиоксидантных ферментов и содержание МДА в образцах опухоли СМТ и ткани прилегающих зон

Группы		СОД, у.е./мг белка	Каталаза, мкМоль/мг белка	ГПО, МЕ/мг белка	Коэффициент, Кат/ГПО	МДА, нМоль/мг белка
Контрольная группа	Интактная ткань <i>n</i> = 16	1,053 ± 0,165	9,040 ± 1,460	270,90 ± 34,60	31,78 ± 4,02	72,20 ± 9,40
	Опухолевая ткань <i>n</i> = 16	1,128 ± 0,163 <i>p</i> > 0,1	5,350 ± 0,580 <i>p</i> < 0,01	663,80 ± 67,55 <i>p</i> < 0,001	8,26 ± 0,65 <i>p</i> < 0,001	47,73 ± 7,04 0,1 > <i>p</i> > 0,05
	Ткань перифокальной зоны <i>n</i> = 16	1,000 ± 0,124 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> ₁ > 0,1	5,551 ± 0,438 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,1	268,18 ± 35,82 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> ₁ < 0,001	22,78 ± 1,72 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001	68,4 ± 6,00 <i>p</i> > 0,1 0,1 > <i>p</i> ₁ > 0,05
Опытная группа (НАБХТ)	Интактная ткань <i>n</i> = 14	0,829 ± 0,101 <i>p</i> _к > 0,1	5,288 ± 0,677 <i>p</i> _к < 0,05	290,50 ± 49,7 <i>p</i> _к > 0,1	18,32 ± 3,32 <i>p</i> _к < 0,01	42,20 ± 3,30 <i>p</i> _к < 0,05
	Опухолевая ткань <i>n</i> = 14	2,143 ± 0,350 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> _к < 0,05	5,074 ± 0,688 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> _к > 0,1	568,88 ± 36,00 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> _к > 0,1	9,28 ± 2,35 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> _к > 0,1	33,12 ± 1,96 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> _к < 0,05
	Ткань перифокальной зоны <i>n</i> = 14	1,175 ± 0,140 0,1 > <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> _к > 0,1	9,512 ± 1,438 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> _к < 0,05	414,40 ± 36,54 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> _к < 0,01	22,2 ± 5,25 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> _к > 0,1	50,90 ± 3,90 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> ₁ < 0,05 0,1 > <i>p</i> _к > 0,05

Примечания: *p* – достоверно по отношению к интактной ткани; *p*₁ – достоверно по отношению к ткани опухоли; *p*_к – достоверно по отношению к идентичной зоне в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в образцах опухоли больных СМТ ведущим ферментом разложения пероксида водорода (H₂O₂) является ГПО, в отличие от неизменной ткани, где доминирует каталазный путь расщепления перекиси, что согласуется с результатами работ других авторов [7, 11]. Такое соотношение активности ферментов, удаляющих пероксиды, с невысокой активностью СОД, вероятно, обеспечивает, с одной стороны, эффективное удаление цитотоксических продуктов липоперексидации, с другой – поддерживает определенную пропорцию между различными АФК, участвуя тем самым в регуляции пролиферативной активности опухолевых клеток [2, 3, 12].

Проведение НАБХТ не изменило соотношения в системе каталаза – ГПО, однако привело к активации СОД в образцах неоплазмы. Поскольку СОД является индукцибельным субстратом ферментом [3, 8], повышение её активности, полагаем, отражает усиление продукции супероксид аниона (O₂⁻) в опухолевых клетках в результате развития окислительного стресса под влиянием химиопрепаратов.

В ряде работ было установлено, что, регулируя содержание O₂⁻, параллельно являясь H₂O₂-образующим ферментом, СОД может влиять на процессы клеточного де-

ления. Так, снижение активности СОД способствует как накоплению O₂⁻, усиливая пролиферацию опухолевых клеток, так и уменьшению концентрации H₂O₂, способной ингибировать размножение клеток. При стимуляции дифференцировки опухолевых клеток активность СОД возрастает, а увеличение её содержания в опухолевых клетках позволяет им вернуть такие характеристики нормальных клеток, как контроль роста [9, 12, 13]. Таким образом, активация СОД влияет на соотношение концентрации различных оксидантов в опухоли, способствуя ингибированию пролиферации опухолевых клеток.

Полагаем, что полученные результаты о содержании в опухолевых образцах промежуточного продукта ПОЛ – МДА у больных контрольной и основной групп не противоречат предположению о развитии окислительного стресса в опухоли. По данным литературы, для многих опухолей характерно изменение липидного состава, например, снижение концентрации ненасыщенных жирных кислот в мембранах, являющихся субстратом ПОЛ, а также низкий стационарный уровень ПОЛ [3, 5, 6], что согласуется с нашими данными. После проведенного лечения уровень МДА в ткани неоплазмы снижался еще больше. Учитывая, что активность каталазы и ГПО в основной

группе не изменялась, такое снижение может быть следствием не только восстановления липопероксидов антиоксидантами, но и усиления ПОЛ, которое приводит к истощению субстрата и соответственно к наблюдаемому на момент исследования снижению концентрации МДА.

Опираясь на концепцию тканевой теории канцерогенеза, основанной на гипотезе о нарушении тканевого гомеостаза, мы сочли необходимым изучить состояние окислительных процессов в перифокальной зоне и интактной морфологически неизменной ткани. В контрольной группе единственным выявленным различием показателей активности антиоксидантных ферментов в образцах перифокальной и интактной зоны было высокое значение активности каталазы и соответственно коэффициента каталаза/ГПО в неизменной ткани. Такое повышение активности каталазы, вероятно, имеет компенсаторный характер, обусловленный развитием оксидативного стресса. На это также указывает уровень МДА в интактной ткани, который, несмотря на активацию фермента, достоверно не отличался от значений в перифокальной зоне.

После проведения НАБХТ, происходило достоверное снижение активности каталазы и концентрации МДА в интактной ткани по сравнению с контролем. В образцах перифокальной зоны, напротив, отмечалось усиление каталазы и ГПО, при этом содержание МДА менялось незначительно. Наблюдаемая в перифокальной зоне перестройка системы антиоксидантной защиты дает основания предполагать, что НАБХТ индуцирует локальный оксидативный стресс. Учитывая высказанное Нейфахом Е.А. [3] и подтвержденное экспериментами предположение о том, что опухоль может являться «антиоксидантным паразитом», а также известную способность опухоли к генерации АФК, можно предположить, что, формируя «опухолевое поле», неоплазма способствует развитию оксидативного стресса в прилегающих к ней тканях. В то же время компенсаторная активация антиоксидантных ферментов в перифокальной зоне и связанное с ней изменение пропорции оксидантов, происходящая под действием химиотерапии, приводит к формированию своеобразного «метаболического» барьера, защищающего интактную зону от воздействия опухоли.

Закключение

Полученные результаты дают основание полагать, что одним из механизмов действия НАБХТ является усиление генерации свободных радикалов и индукция окисли-

тельного стресса в опухоли и перифокальной зоне, а также снижение интенсивности окисления в неизменной ткани. Клиническую эффективность предложенного метода подтверждают результаты трёхлетнего наблюдения за больными, получавшими лечение: в контрольной группе возникновение рецидивов и метастазов было отмечено у 8 больных, в основной группе только у одного больного. Таким образом, перитуморальное введение химиопрепаратов приводит к сопряженному изменению свободнорадикального метаболизма в изучаемых зонах, что способствует угнетению опухолевого роста и уменьшению вероятности распространения опухолевого процесса.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Зависимость активности антиоксидантных ферментов от митотического индекса опухолей молочной железы / Л.П. Смирнова, И.В. Кондакова, Е.М. Слонимская, С.А. Глушченко, М.Ф. Ялова // Сиб. онк. журнал. – 2002. – № 2. – С. 47–51.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
4. Активные формы кислорода и пероксигенация в инвазии и метастазировании неоплазм / М.Б. Лю, И.С. Подобед, А.К. Едыгенова, Б.Н. Лю // Усп. совр. биологии. – 2004. – Т. 124, № 4. – С. 329–341.
5. Насыщенность липидов крови у больных раком молочной железы / Д.Б. Корман, С.Л. Потапов, В.И. Шамаев, С.А. Зеликович // Изв. Российской АН. Серия биологическая. – 1995. – № 1. – С. 19–24.
6. Пынзарь Е.И., Пальмина Н.Е. Кинетические характеристики спонтанного перекисного окисления липидов в биологических мембранах нормальных и опухолевых клеток // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 1998. – Т. 15, № 2. – С. 191–197.
7. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях / Э.Г. Горюжанская, В.Б. Ларионова, Г.Н. Зубрихина, Н.Г. Кормош, Т.В. Давыдова, К.П. Лактионов // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 2. – С. 273–278.
8. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
9. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Тип тканевой организации опухоли в определении активности антиоксидантных ферментов // Сиб. Онк. Журн. – 2002. – № 1. – С. 65–69.
10. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu, M.J. Thun // CA Cancer J Clin. – 2007. – Vol. 57. – P. 43–66.
11. Fiaschi A.I., Cozzolino A., Ruggiero G., Giorgi G. Glutathione, ascorbic acid and antioxidant enzymes in the tumor tissue and blood of patients with oral squamous cell carcinoma // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 361–367.
12. Increased oxidative stress created by adenoviral Mn-SOD or CuZnSOD plus BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) inhibits breast cancer cell growth / Weydert C.J., Zhang Y., Sun W., Waugh T.A., Teoh M.L., Andringa K.K., Aykin-Burns N., Spitz D.R., Smith B.J., Oberley L.W. // Free Radic Biol Med. – 2008. – Vol. 44 (5). – P. 856–867.

13. Larry W. Oberley, Garry R. Buettner. Role of Superoxide Dismutase in Cancer: A Review // *Canc. Res.* – 1979. – Vol. 39. – P. 1141–1149

14. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma / M. Fatima Nathan¹, A. Vivek Singh, Amreeta Dhanoa and Uma D Palanisamy // *BMC Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – P. 382–389.

15. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens- A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study / Van Glabbeke M, Van Oosterom A.T., Oosterhuis JW, et al. // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol.17, № 1. – P. 150–157.

References

1. Arutyunyan A.V., Dubinin E.E., Zybina N.N. Metody otsenki svobodnoradikalnogo okisleniya I antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii [Methods of an Assessment of Free Radical Oxidation and Antioxidant System of an Organism: The Methodical Recommendations]. St.-Petersburg, IKF «Volume». 2000. 104 p.

2. Zavisimost aktivnosti antioksidantnykh fermentov ot mitoticheskogo indeksa opuholei molochnoy gelezy [Dependence of Activity of the Antioxidant Enzymes on a mitotic index of tumors breast cancer] / Smirnova L.P., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Glushchenko S.A., Yalova M.F. // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – The Siberian Journal of Oncology.* 2002. no. 2. pp. 47–51.

3. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Okislitelnyy stress: Biologicheskii I patofiziologicheskii aspekty [Oxidizing stress: Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow, MAIK «Science/Interperiodika». 2001. 343 p.

4. Lyu M.B., Podobed I.S., Edygenova A.K., Lyu B.N. Aktivnye formy kisloroda I peroxigenatsiya v invazii I metastazirovaniy neoplasm [Active Oxygen Forms and Peroxygenesis in Invasion and Metastasis of Neoplasms] // *Uspekhi sovremennoy biologii i Zhurnal obshchei biologii – Biology Bulletin Reviews.* 2004. Vol. 124. no. 4. pp. 329–341.

5. Nasyschenost lipidov krovi u bolnykh racom molochnoy gelezy [Unsaturated blood lipids in mammary cancer patients] / Korman D.B., Potapov S.L., Shamaev V.I., Zelikovich S.A. // *Izvestiya Rossiyskoy Akademii Nauk. Seriya biologicheskaya – Biology Bulletin.* 1995. no. 1. pp. 19–24.

6. Pinzar E.I., Palmina N.P. Kineticheskie karakteristiki spontannogo perekisnogo okisleniya lipidov v biologicheskikh membranah normalnykh I opuholevykh kletkah [Kinetic characteristics of spontaneous lipid peroxidation in membranes isolated from normal and tumor cells] // *Biologicheskii membrany: Zhurnal membrannoy I kletchnoy biologii – Biochemistry (Moscow) supplement. Series A: Membrane and cell Biology.* 1998. Vol. 15. no. 2. pp. 191–197.

7. Rol glutation-zavissimyykh peroksidaz v regulyatsii lipoperoxidov v zlokachestvennykh opuholyakh [Role of glutathione-dependent peroxidase in regulation of lipoperoxide utilization in malignant tumors] / Gorodzanskaya E.G., Lationova V.B., Zu-

brikhina G.N., Kormosh N.G., Davydova T.V., Laktionov K.P. // *Biohimiya – Biochemistry.* 2001. Vol. 66. no. 2. pp. 273–278.

8. Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V. Znachenie balansa prooksidantov I antioxidantov – ravnovznachnikh uchastnikov metabolizma [Implications of the balance between pro-oxidants and anti-oxidants – equilibrium components of metabolism] // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya – Pathological physiology and experimental therapy.* 2007. no. 3. pp. 2–18.

9. Smirnova L.P., Kondakova I.V. Tip tkanevoy organizatsii opuholi v opredelenii aktivnosti antioksidantnykh fermentov [Type of the fabric organization of a tumor in determination of activity of antioxidant enzymes] // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – The Siberian Journal of Oncology.* 2002. no. 1. pp. 65–69.

10. Cancer statistics / Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. // *CA Cancer J Clin.* 2007. Vol. 57. pp. 43–66.

11. Fiaschi A.I., Cozzolino A., Ruggiero G., Giorgi G. Glutathione, ascorbic acid and antioxidant enzymes in the tumor tissue and blood of patients with oral squamous cell carcinoma // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005. Vol. 9, no 6. pp. 361–367.

12. Increased oxidative stress created by adenoviral Mn-SOD or CuZnSOD plus BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) inhibits breast cancer cell growth / Weydert C.J., Zhang Y., Sun W., Waugh T.A., Teoh M.L., Andringa K.K., Aykin-Burns N., Spitz D.R., Smith B.J., Oberley L.W. // *Free Radic Biol Med.* 2008. Vol. 44 (5). pp. 856–867.

13. Larry W. Oberley, Garry R. Buettner. Role of Superoxide Dismutase in Cancer: A Review // *Canc. Res.* 1979. Vol. 39. pp. 1141–1149

14. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma / Fatima M Nathan¹, Vivek A Singh, Amreeta Dhanoa and Uma D Palanisamy // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. pp. 382–389.

15. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens- A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study / Van Glabbeke M., Van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W., et al. // *J Clin Oncol.* 1999. Vol. 17, no. 1. pp. 150–157.

Рецензенты:

Микашинович З.И., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.05.2013.