

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗНЫМ ГИСТОТИПОМ ОПУХОЛИ

Горошинская И.А.¹, Медведева Д.Е.¹, Сурикова Е.И.¹, Немашкалова Л.А.¹, Качесова П.С.¹, Малинин С.А.¹, Каминский Г.В.¹, Маслов А.А.¹, Кит О.И.¹

¹ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru

У 89 больных раком желудка исследованы содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах крови, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, оксидазная активность церулоплазмينا, а также у части больных интенсивность хемилюминесценции и общий антиоксидантный статус (ОАС) плазмы. Показатели были проанализированы в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы (высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома – 26 больных, низкодифференцированная аденокарцинома – 17 больных, наличие недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка – 9 больных, аденокарцинома с наличием перстневидных компонентов – 19 пациентов, перстневидноклеточный рак (ПКР) – 18 пациентов). Цель исследования: сравнительный анализ показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы крови у больных в зависимости от гистотипа опухоли и распространенности процесса. Во всех группах больных наблюдалось увеличение уровня МДА, более выраженное в плазме крови. Наиболее высокий уровень МДА выявлен у больных с наличием недифференцированных клеток при ПКР – в плазме выше в 3,6 раза, в эритроцитах в 2,3 раза по сравнению со здоровыми. На усиление свободнорадикальных окислительных процессов указывала также интенсификация хемилюминесценции. Усиление окислительных процессов сопровождалось нарушением сопряженной работы основных ферментов первой линии антиоксидантной защиты – СОД и каталазы в эритроцитах. Наиболее выраженное увеличение коэффициента СОД/каталаза наблюдалось у больных аденокарциномой, в то время как наиболее высокий ОАС был у больных с сочетанным поражением желудка и с ПКР. Для больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры были характерны выраженное увеличение МДА в плазме, сопровождавшееся значимым снижением антиоксидантной способности плазмы, а также максимальное нарушение сопряженной работы антиоксидантных ферментов эритроцитов. Выявленные особенности окислительного метаболизма согласуются с неблагоприятным прогнозом у больных с большей распространенностью процесса, а также отмечаются при наличии в опухоли недифференцированных клеток.

Ключевые слова: рак желудка, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин, общий антиоксидантный статус крови

STATE OF OXIDATIVE METABOLISM IN THE BLOOD OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH VARIOUS TUMOR HISTOTYPES

Goroshinskaya I.A.¹, Medvedeva D.E.¹, Surikova E.I.¹, Nemashkalova L.A.¹, Kachesova P.S.¹, Malinin S.A.¹, Kaminskiy G.V.¹, Maslov A.A.¹, Kit O.I.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru

Levels of malondialdehyde (MDA) in the blood plasma and red blood cells (RBC), activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase and oxidase activity of ceruloplasmin were measured in 89 patients with gastric cancer; chemiluminescence intensity and total antioxidant status (TAS) of the plasma were studied in some of them. The results were analyzed depending on the adenocarcinoma grade (well and moderately differentiated adenocarcinoma – 26 patients, poorly differentiated adenocarcinoma – 17 patients, presence of undifferentiated cells in gastric adenocarcinoma – 9 patients, adenocarcinoma with signet ring cell components – 19 patients, signet ring cell carcinoma (SRCC) – 18 patients). The aim of the study was a comparative analysis of indicators of free radical oxidation and antioxidant blood system in patients in dependence on the tumor histotype and grade. All groups of patients showed elevated levels of MDA, maximal in the blood plasma. The highest MDA levels were registered in patients with undifferentiated cells in SRCC – in plasma 3.6 times higher, in RBC 2.3 times higher than normal levels. Chemiluminescence intensification reflected enhanced free radical oxidative processes as well. Enhanced oxidative processes were accompanied by a disturbance in the coordinated function of the main first line defense antioxidant enzymes – SOD and catalase in RBC. The maximal increase in the SOD/catalase ratio was observed in patients with adenocarcinoma, while the highest TAS was registered in patients with combined gastric lesions and SRCC. Patients with tumor invasion in the serosa and the spread to

adjacent structures showed a pronounced increase in plasma MDA levels, accompanied by a significant decrease in antioxidant capacity of the plasma, and the maximal disturbance in the coordinated function of RBC antioxidant enzymes. Revealed characteristics of oxidative metabolism were associated with poor prognosis in patients with a higher prevalence of the process and with the presence of undifferentiated tumor cells.

Keywords: gastric cancer, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin, total antioxidant blood status

По данным мировой статистики рак желудка занимает 5-е место по онкологической заболеваемости, ежегодно поражает около 1 миллиона человек и является второй по распространенности причиной смерти от рака [1]. В России рак желудка занимает 4-е место по заболеваемости злокачественными заболеваниями у мужчин (7,8%) и 5-е место – у женщин (4,8%), а по смертности находится на 2-м месте после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин. Увеличение удельного веса новообразований желудка в возрастной группе 60 лет и старше до 8,0% у мужчин и 5,9% у женщин определяет повышение их значимости с возрастом [2]. Несмотря на разработку новых способов лечения рака желудка, частота рецидивов рака желудка остается высокой, особенно у пациентов с поздней стадией заболевания [3, 4].

Изучение метаболических и молекулярных изменений [5], происходящих при различных гистотипах рака желудка и разной распространенности процесса, может способствовать лучшему пониманию особенностей этого заболевания. Общеизвестной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [6]. Ряд показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы крови оказался информативным при оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания [7]. Исследование состояния различных звеньев антиоксидантной защиты проводилось и в тканях опухоли [8, 9, 10].

Целью исследования явился сравнительный анализ показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы крови у больных раком желудка в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы при перстневидноклеточном раке и при сочетанном поражении желудка.

Материал и методы исследования

Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы были проанализированы в крови 89 больных (60 мужчин и 29 женщин) со злокачественным поражением желудка. В зависимости от гистотипа опухоли больные были разделены на 6 групп: 1) высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома (G1-2) – 26 человек, из которых 17 мужчин и 9 женщин; 2) низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – 17 больных, 12 мужчин и 5 женщин; 3) перстневидноклеточный рак (ПКР) – 18 человек, 9 мужчин и 9 женщин; 4) сочетанное поражение желудка (СПЖ) – аденокарцинома с наличием перстневидноклеточных фрагментов – 14 больных, 13 мужчин и 1 женщина, 5) больные с

наличием недифференцированных клеток и перстневидноклеточных фрагментов (G4+ПКР) – 5 человек, 3 мужчины и 2 женщины; 6) больные с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка (G4+ G2-3) – 9 человек, 6 мужчин и 3 женщины. В группе G1-2 в 92% случаев была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Средний возраст пациентов составил 62 года ($61,9 \pm 1,2$). Кроме того, отдельно были проанализированы результаты исследования у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM). Данные, полученные в крови больных, сопоставлялись со значением соответствующих показателей в группе относительно здоровых мужчин и женщин без онкопатологии, средний возраст которых сопоставим с возрастом обследованных больных (группа доноров).

В плазме и эритроцитах крови больных определяли уровень МДА, активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и церулоплазмينا общепринятыми спектрофотометрическими методами [11], а также у части больных общий антиоксидантный статус (ОАС) плазмы крови ИФА методом (ImAnOx Kit производства Immundiagnostik, Германия) и светосумму быстрой вспышки перекисьюиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции, отражающей интенсивность образования свободных радикалов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ – $p = 0,000000$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистически значимое увеличение уровня МДА в крови наблюдалось во всех шести группах больных. Прирост данного молекулярного продукта ПОЛ был значительно более выраженным в плазме крови, чем в эритроцитах (табл. 1 и 2). При высоко- и умеренно дифференцированной аденокарциноме (G1-2) увеличение концентрации МДА по сравнению с группой здоровых составило 170,1% ($p = 0,000000$) в плазме крови и 49,8% ($p < 0,0001$) в эритроцитах, при низкодифференцированной аденокарциноме (G3) – 176,6% и 85,9% ($p < 0,00001$ – $0,001$) соответственно, при ПКР – 203,4% и 91,1% ($p < 0,00001$ – $0,0001$). Наиболее высокий уровень МДА как в плазме крови, так и в эритроцитах выявлен у больных с наличием недифференцированных клеток при ПКР. Превышение значений в группе здоровых достигло в плазме 3,6 раза, в эритроцитах 2,3 раза, т.е. 263,3% и 128,1% ($p = 0,000000$) соответственно. Существенно меньшим было увеличение концентрации МДА у больных с сочетанным поражением желудка (G2-3+ПКР) – на 136,6% ($p < 0,001$) в плазме крови и отсутствие статистически значимого повышения в эритроцитах, а также у больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка (G4+G2-3) – на

130,5% ($p < 0,001$) в плазме крови и на 50% ($p < 0,05$) в эритроцитах по сравнению со здоровыми.

Таблица 1

Содержание МДА и показатели антиоксидантной системы в плазме крови больных раком желудка с разным гистотипом и распространенностью процесса

Группы	МДА нМ/мл плазмы	Общий АО статус крови мкМ/л	Каталаза мкМ H ₂ O ₂ /мин.	Активность церулоплазмин а мкМ/л
Здоровые n=24–29	2,724±0,32 (24)		34,53±1,76 (28)	1,326±0,067(29)
Аденокарцинома G1-2 n=26	7,359±0,726 P=0,000000	303,8±15,3 (13)	30,81±2,79	1,494±0,158
Аденокарцинома G3 n=17	7,535±0,967 P=0,000002	319,9±24,9 (7)	29,06±2,06 P=0,061069	1,258±0,082
Аденокарцинома с наличием недифференцированны х клеток (G4+G2-3) n=9	6,278±1,249 P=0,000485 P ₅ =0,063268	311,1±22,4 (5)	29,34±4,31 P ₃ =0,079853	1,504±0,232
Перстневидноклеточны й рак (ПКР) n=18	8,265±1,134 P=0,000003	333,3±23,1 (3)	21,6±2,06 P=0,000030 P ₁ =0,019819 P ₂ =0,016308	1,323±0,076
Сочетанное поражение желудка (G2-3+ПКР) n=14	6,445±1,264 P=0,000655	350,3±11,7 (9) P=0,045515	31,89±3,29 P ₃ =0,009566 39,97±2,18 (7) 23,2±3,05 (7)	1,333±0,166 (12)
ПКР с наличием недифференцированны х клеток (G4+ПКР) n=5	9,897±0,765 P=0,000000	-	20,87±2,57 (5) P=0,003603 P ₂ =0,050003 P ₄ =0,039068	1,433±0,131
T4 G3 n=23	8,226±0,898 P=0,000000	323,2±10,9/21 359,2±6,4/11 P=0,004916 283,6±13,3/10 P _{n/гp} =0,000041	28,75±2,1 P=0,038332 P ₃ =0,023162	1,162±0,129 (22) 0,95±0,059 (19) P=0,000291 P ₁ =0,006194 P ₂ =0,003932 P ₃ =0,000424 P ₄ =0,016961 P ₅ =0,004680 P ₆ =0,001593 2,51±0,187 (3)

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно группы здоровых, p₁ – относительно G1-2, p₂ – относительно G3, p₃ – относительно ПКР, p₄ – относительно группы с сочетанным поражением желудка, p₅ – относительно G4+ПКР, p₆ – относительно группы больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка.

На усиление интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов

указывало также увеличение светосуммы хемилюминесценции, которая была определена в плазме крови у 39 больных со злокачественным поражением желудка. У больных аденокарциномой интенсивность хемилюминесценции была увеличена в среднем на 50,4% (4928 ± 1013 имп./6 секунд при значении у доноров 3276 ± 175), у больных ПКР – на 29,4% ($4238,5 \pm 787$ имп./6 секунд).

Таблица 2

Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных раком желудка с разным гистотипом и распространенностью процесса

Группы	МДА нМ/мл 1% гемолизата	СОД ед. актив./мг Hb	Каталаза мкМ H ₂ O ₂ /мин. ×мг Hb	СОД/Каталаза
Здоровые n=21-31	1,495±0,08 (21)	497,5±16,2 (31)	134,7±4,1 (31)	3,743±0,116 (31)
Аденокарцинома G1-2 n=26	2,24±0,131 P=0,000037	561,8±35,1 P=0,081788	96,13±3,9 P=0,000000	5,874±0,542 P=0,000088
Аденокарцинома G3 n=17	2,779±0,386 P=0,000748	546,7±39,7	95,46±4,56 P=0,000000	6,006±0,597/17 P=0,000014
Аденокарцинома с наличием недифференцированны х клеток (G4+G2-3) n=9	2,243±0,485 P=0,040471	514,9±59,7	102,3±3,86(10) P=0,000104 P ₁ =0,075125	5,03±0,624 P=0,002167
Перстневидноклеточны й рак (ПКР) n=18	2,857±0,297 P=0,000033	494,5±33,0	122,1±8,5 P ₁ =0,003987 P ₂ =0,009263	4,408±0,355/17 P=0,033941 P ₁ =0,048807 P ₂ =0,028169
Сочетанное поражение желудка (G2-3+ПКР) n=14	1,919±0,306	471,3±27,1 P ₁ =0,094109	110,8±8,6 P=0,007389 P ₁ =0,082083 P ₂ =0,097911	4,495±0,458 P=0,033714 P ₂ =0,067073
ПКР с наличием недифференцированны х клеток (G4+ПКР) n=5	3,41±0,346 P=0,000000	549,8±102,5	110,7±13,5 P=0,042312	5,755±1,711 P=0,006685
T4 G3 n=23	2,294±0,181 P=0,000331 P ₃ =0,098629 P ₅ =0,013484	590,8±35,7 P=0,010937 P ₃ =0,057996 P ₄ =0,023656	93,31±4,03 P=0,000000 P ₃ =0,001934 P ₄ =0,043275	6,551±0,578 P=0,000001 P ₃ =0,005655 P ₄ =0,018928

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно группы здоровых, p₁ – относительно G1-2, p₂ – относительно G3, p₃ – относительно ПКР, p₄ – относительно группы с сочетанным поражением желудка, p₅ – относительно G4+ПКР, p₆ – относительно группы больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка.

Увеличение интенсивности ПОЛ сопровождалось нарушением сопряженной работы основных ферментов первой линии антиоксидантной защиты – СОД и каталазы в эритроцитах (табл. 2). Активность каталазы была снижена во всех группах больных, кроме

ПКР. Наиболее выраженным было ингибирование фермента у больных аденокарциномой: при G1-2 – на 28,6%, при G3 – на 29,1% ($p=0,000000$) и при G4+G2-3 – на 24,1% ($p=0,0001$). При сочетанном поражении желудка G2-3+ПКР и G4+ПКР снижение активности каталазы составляло 17,7–17,8% ($p<0,01–0,05$). При этом выявлена тенденция к увеличению активности СОД у большинства больных аденокарциномой желудка, в среднем на 12,9% при G1-2 и на 10% при G3, а в остальных группах она значимо не отличалась от уровня у здоровых. Коэффициент СОД/каталаза во всех группах больных был статистически значимо выше, чем в группе здоровых. При ПКР увеличение составляло 17,8%, при сочетанном поражении желудка (G2-3+ПКР) – 20,1% ($p<0,05$); наличие недифференцированных клеток приводило к росту данного показателя до 34,4% у больных с G4+G2-3 и до 53,8% при G4+ПКР ($p<0,01$). Наиболее выраженное нарушение скоординированной работы СОД и каталазы наблюдалось у больных аденокарциномой – увеличение коэффициента СОД/каталаза достигало 56,9% при G1-2 и 60,5% при G3 ($p<0,0001$), данный показатель был статистически значимо выше, чем при ПКР (на 33,3–36,3%, $p<0,05$).

В плазме крови также были обнаружены снижение активности каталазы при ПКР на 37,4% ($p<0,0001$) и G4+ПКР на 39,6% ($p<0,01$), а также тенденция к снижению у больных с низкодифференцированной аденокарциномой (G3) – на 15,8% ($p=0,061$). При этом оксидазная активность церулоплазмينا, основного белка плазмы крови с антиоксидантной ролью, ни в одной из групп больных значимо не отличалась от нормы (табл. 1).

Определение общего антиоксидантного статуса (ОАС), выполненное в плазме крови 37 больных, показало, что при аденокарциноме вне зависимости от степени дифференцировки данный показатель был на уровне 304–320 мкмоль/л, что согласно диапазону нормальных значений, предложенному разработчиками метода, соответствует средней антиоксидантной способности (280–320 мкмоль/л). Наиболее высоким ОАС был у больных с сочетанным поражением желудка – 350 мкмоль/л, у больных ПКР – 333 мкмоль/л, что соответствует высокой антиоксидантной способности (>320 мкмоль/л). Выявлена статистическая значимость различий ОАС у больных с сочетанным поражением желудка относительно аденокарциномы G 1-2 и G3 при IV стадии – выше на 14–15% ($p<0,05$). С более высоким ОАС согласуется существенно менее выраженное увеличение концентрации МДА в плазме крови именно у больных с сочетанным поражением желудка по сравнению с другими группами больных (табл. 1).

Сопоставление коэффициента соотношения исследованных антиоксидантных ферментов свидетельствует о том, что при ПКР обнаруживается недостаточность супероксид устранивающего звена, хотя активность СОД сохраняется на уровне, характерном для здоровых. Этим, возможно, объясняется выраженное увеличение интенсивности перекисного

окисления липидов (максимально высокий уровень МДА в эритроцитах и плазме крови), выявленное у больных ПКР и у больных с наличием недифференцированных и перстневидных клеток.

Некоторые особенности были характерны для больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM). В эту группу вошли 23 пациента: 7 с G2, 6 с G3, 4 с наличием недифференцированных компонентов (G4+G3), 2 с ПКР и 4 с сочетанным поражением желудка. У этих больных было выявлено увеличение уровня МДА в плазме крови в 3 раза выше ($p=0,000000$) относительно здоровых. Это сочеталось с низкой активностью церулоплазмينا у 19 из 22 больных – ниже нормы на 28,4%, $p<0,001$ (табл. 1). Исключение составили 3 больных с высокой активностью церулоплазмينا (на 89,3% выше среднего по группе здоровых, $p<0,00001$). Известно, что церулоплазмин является основным белком, выполняющим в плазме крови функции антиоксидантных ферментов. Помимо основной медьтранспортной функции, он обладает рядом ферментативных активностей: ферроксидазной, оксидазной, полиаминоксидазной и супероксиддисмутирующей, что делает его наиболее эффективным ингибитором активных кислородных метаболитов при разных патологиях, включая и злокачественный рост [12, 13]. Со снижением активности церулоплазмينا у большинства больных с распространенным процессом (T4) может быть связано трехкратное увеличение МДА именно в плазме крови, поскольку в эритроцитах, где контроль ПОЛ осуществляется находящимися в них истинными антиоксидантными ферментами, значимых отличий от показателей у остальных больных аденокарциномой не выявлено, и его уровень был ниже, чем у больных ПКР и ПКР+G4, на 19,7% ($0,05<p<0,1$) и 32,7% ($p=0,013$) соответственно. Активность каталазы в плазме была снижена относительно уровня у здоровых на 16,7% ($p<0,05$), не отличалась от средних значений в группах больных аденокарциномой без учета распространенности опухоли, но была выше, чем у больных ПКР, на 33,1% ($p=0,023$). В отличие от незначительного изменения активности каталазы в плазме, где данный фермент, не имеющий собственной внеклеточной формы, не играет существенной роли в антиоксидантной защите [14], активность каталазы в эритроцитах у больных с распространением опухоли на соседние структуры была самой низкой: на 30,7% относительно здоровых ($p=0,000000$), на 23,6% относительно ПКР ($p<0,002$) и на 15,8% ниже, чем при сочетанном поражении ($p<0,05$). Активность СОД была значимо выше, чем у здоровых, на 18,8% и у больных с сочетанным поражением на 25,4% ($p<0,05$), проявляла тенденцию к повышению относительно ПКР ($p=0,058$) и значимо не отличалась от уровня у больных с аденокарциномой. Наиболее выраженная разнонаправленность изменений ферментов первой линии антиоксидантной защиты в группе больных с T4 привела к

наибольшему повышению коэффициента СОД/каталаза – на 75% выше, чем у здоровых ($p=0,000001$), на 48,5% и 45,8% выше относительно ПКР и сочетанного поражения ($p<0,01-0,02$) соответственно (табл. 2).

В условиях снижения активности каталазы, приводящего к накоплению перекиси водорода, СОД может взаимодействовать с H_2O_2 и выступать в качестве прооксиданта, инициируя образование супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала. Кроме того, высокая активность СОД при сниженной активности каталазы способствует усилению цитотоксического действия H_2O_2 [15]. Следовательно, наблюдаемое у больных раком желудка снижение активности каталазы на фоне относительно высокой активности СОД может способствовать интенсификации свободнорадикальных процессов.

Заключение

Таким образом, для больных со злокачественным поражением желудка характерно усиление окислительных процессов в крови, сопровождаемое изменениями в работе антиоксидантной системы. Выявленные особенности окислительного метаболизма согласуются с более неблагоприятным прогнозом у больных с большей распространенностью процесса (T4), а также отмечаются при наличии в опухоли недифференцированных клеток (G4).

Список литературы

1. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J.A., Maciejewski R., Polkowski W.P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018. Feb 7. vol. 10. P. 239-248. DOI: 10.2147/CMAR.S149619.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Касаткин В.Ф., Кит О.И., Захарова Н.П., Скрипниченко О.В. Хирургическая интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма как компонент паллиативного лечения рака желудка: обоснование и экспериментальная разработка метода // Паллиативная медицина и реабилитация. 2014. № 1. С. 14-18.
4. Coburn N., Cosby R., Klein L., Knight G., Malthaner R., Mamazza J., Mercer C.D., Ringash J. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2018. vol. 63. P. 104-115.
5. Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S., Gudueva E.N. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. *Molecular Biology.* 2015. vol. 49. no. 4. P. 589-597.

6. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017. vol. 387. P. 95-105.
7. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Меньшенина А.П., Сергеева М.М., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В., Кит О.И. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания // *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион*. 2017. № 4-2. С.10-19.
8. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма // *Вопросы онкологии*. 1999. Т.45. № 5. С. 538-541.
9. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака // *Вестник Южного научного центра РАН*. 2008. Т. 4. № 2. С. 93-98.
10. Surikova E.I., Goroshinskaja I.A., Nerodo G.A., Frantsiyants E.M., Malejko M.L., Shalashnaja E.V., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Leonova A.V. Activity of redox-regulatory systems in the tumor and surrounding tissues in various histological types of tumors. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016. vol. 10. no. 4. P. 335-340.
11. Арутюнян А.А., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.
12. Вавилова Т.П., Гусарова Ю.Н., Королева О.В., Медведев А.Е. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов // *Биомедицинская химия*. 2005. Т. 51. № 3. С. 263-275.
13. Arner E., Forrest A.R.R., Ehrlund A., Mejhert N., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Laurencikiene J., Rydén M., Arner P. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity-associated cancer cells. *PLoS ONE*. 2014. vol. 9. no. 3: e80274. DOI:10.1371/journal.pone.0080274.
14. Герасименко М.Н., Зуков Р.А., Титова Н.М., Дыхно Ю.А., Модестов А.А., Попов Д.В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки // *Сибирский онкологический журнал*. 2012. Т. 25. № 5. С. 39-43.
15. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма"Слово", 2006. 556 с.