

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ГИСТОТИПОМ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Горошинская И.А.<sup>1</sup>, Франциянц Е.М.<sup>1</sup>, Алейнов В.И.<sup>1</sup>, Немашкалова Л.А.<sup>1</sup>, Черярина Н.Д.<sup>1</sup>, Кит О.И.<sup>1</sup>

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

К онкологическим заболеваниям с наиболее высокой смертностью относится злокачественное поражение поджелудочной железы (ПЖ), при этом нейроэндокринные опухоли ПЖ рассматриваются как особенно агрессивные, что обуславливает необходимость исследования их молекулярных особенностей. Целью работы явился сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функционирования ферментативного звена антиоксидантной системы в крови больных с поражением ПЖ, в зависимости от наличия в опухоли нейроэндокринного компонента. В крови 42 больных со злокачественным поражением ПЖ до начала лечения и 22 доноров были исследованы содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме и эритроцитах, а также ИФА-методами содержание СОД1, СОД3 и каталазы в плазме. Показатели были проанализированы в зависимости от гистологического анализа удаленной опухоли, согласно которому больные были разделены на 3 группы: нейроэндокринный рак ПЖ (12 чел.), аденокарцинома ПЖ (9 чел.), аденокарцинома ПЖ с нейроэндокринным компонентом, составляющим от 1% до 10-30% (21 чел.). Наиболее выраженные изменения окислительного статуса крови относительно группы доноров наблюдались при нейроэндокринном раке, а по некоторым показателям и при аденокарциноме с 10% нейроэндокринного компонента. Они проявлялись в увеличении содержания МДА и диеновых конъюгатов в плазме крови, наибольшем снижении активности СОД и каталазы в эритроцитах, низкой активности каталазы в плазме крови и максимально низком значении коэффициентов соотношения активности к содержанию обоих антиоксидантных ферментов. Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению о том, что интенсификация ПОЛ, наиболее характерной для нейроэндокринного рака, способствует более значительное ингибирование ферментов первой линии антиоксидантной защиты в эритроцитах и сниженная активность каталазы в плазме крови по сравнению с показателями при аденокарциноме.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, панкреатические нейроэндокринные новообразования, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза, каталаза.

## PARAMETERS OF OXIDATIVE METABOLISM IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH PANCREATIC TUMORS OF VARIOUS HISTOTYPE

Goroshinskaya I.A.<sup>1</sup>, Frantsiyants E.M.<sup>1</sup>, Aleynov V.I.<sup>1</sup>, Nemashkalova L.A.<sup>1</sup>, Cheryarina N.D.<sup>1</sup>, Kit O.I.<sup>1</sup>

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

High mortality in pancreatic cancer and especially in neuroendocrine pancreatic tumors necessitates the study of their molecular features. The aim of the work was a comparative analysis of the intensity of lipid peroxidation (LPO) and the functioning of the enzymatic link of the antioxidant system in the blood of patients with pancreatic damage, depending on the presence of a neuroendocrine component in the tumor. In the blood of 42 patients with pancreatic malignancy before treatment and 22 donors, the contents of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates, the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in plasma and erythrocytes were studied, and the content of SOD1, SOD3 and catalase in plasma was measured by ELISA methods. The indicators were analyzed depending on histological analysis of the removed tumor, according to which the patients were divided into 3 groups: pancreatic neuroendocrine cancer (12 patients), pancreatic adenocarcinoma (9 people), pancreatic adenocarcinoma with a neuroendocrine component ranging from 1% to 10-30 % (21 people). The most pronounced changes in the oxidative status of the blood relative to the group of donors were observed in neuroendocrine cancer, and in some indicators in adenocarcinoma with 10% of the neuroendocrine component. They manifested themselves in an increase in the content of MDA and diene conjugates in blood plasma, the greatest decrease in the activity of SOD and catalase in red blood cells, low catalase activity in blood plasma and the lowest possible ratio of activity to content of both antioxidant enzymes. An analysis of the obtained data allows us to conclude that the intensification of LPO, the most characteristic of neuroendocrine

**cancer, is facilitated by a more significant inhibition of first-line antioxidant enzymes in erythrocytes and reduced plasma catalase activity compared with indicators in adenocarcinoma.**

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, pancreatic neuroendocrine tumors, malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, catalase.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является четвертой ведущей причиной смерти от рака как у мужчин, так и у женщин, более 200 тысяч человек в мире умирает ежегодно по этой причине [1; 2]. В России число заболевших РПЖ в 2018 г. достигло 19 165 человек, что составило 3,1% в структуре онкологической заболеваемости. При этом наблюдается ежегодный прирост новых случаев РПЖ, и в 2018 году он был выше показателей 2008 г. на 32,7% у мужчин и на 39,3% у женщин. Прирост смертности от РПЖ за период 2008-2018 гг. составил 20%, что уступает только опухолям ЦНС [3].

Наиболее распространена протоковая аденокарцинома, наблюдающаяся в 80% случаев рака поджелудочной железы. Панкреатическая аденокарцинома обычно протекает бессимптомно, и заболевание проявляется только после того, как опухоль вторгается в окружающие ткани или метастазирует в отдаленные органы [4]. Особый интерес вызывают нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, развивающиеся из нейроэндокринных клеток, поскольку подавляющее большинство нейроэндокринных опухолей локализуется именно в поджелудочной железе [5]. Панкреатические нейроэндокринные новообразования разделяют на высокодифференцированные, называемые «панкреатическими нейроэндокринными опухолями», и низкодифференцированные – «панкреатический нейроэндокринный рак» [6]. Эта разновидность раковых опухолей до сих пор плохо изучена. При этом нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы являются наиболее распространенными причинами смерти у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии [7; 8]. Особенно плохо изученными являются смешанные карциномы поджелудочной железы – ненейроэндокринные опухоли с нейроэндокринным компонентом. В этой связи актуальным является наиболее раннее выявление наличия нейроэндокринного компонента у больных со злокачественным поражением поджелудочной железы и изучение молекулярных особенностей при разном гистотипе опухолей.

Процессы свободнорадикального окисления и генерации активированных метаболитов играют важную роль в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии. Доказано участие этих процессов в регуляции основополагающих клеточных программ, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз [9-11]. И в настоящее время первостепенное значение оксидативного стресса при опухолевом росте не вызывает сомнения [12].

Целью работы явился сравнительный анализ интенсивности перекисного окисления липидов и функционирования ферментативного звена антиоксидантной системы в крови

больных со злокачественным поражением поджелудочной железы в зависимости от наличия в опухоли нейроэндокринного компонента.

### **Материалы и методы исследования**

До начала лечения в крови больных с предварительным диагнозом рака поджелудочной железы (РПЖ) были исследованы показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы. После гистологического исследования образцов опухоли, полученных в процессе оперативного лечения больных, которое включало оценку экспрессии двух нейроэндокринных маркеров хромогранина А и синаптофизина, было установлено, что у 9 больных (6 мужчин и 3 женщины) был хронический панкреатит, у 12 больных (6 мужчин и 6 женщин) – нейроэндокринный РПЖ, у 9 – аденокарцинома ПЖ (6 мужчин и 3 женщины) и у 21 (9 мужчин и 12 женщин) – аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, составляющим от 1% до 10-30%. В данной работе представлено исследование показателей оксидативного статуса крови у 42 больных (21 мужчина и 21 женщина, в возрасте от 50 до 79 лет) со злокачественным поражением ПЖ в сравнении с группой доноров, в состав которой вошли 22 человека без злокачественных заболеваний (11 условно здоровых мужчин и 11 женщин, средний возраст  $58,1 \pm 2,4$ ). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови оценивали по содержанию молекулярных продуктов: наиболее стабильного соединения – вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) и первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов. О состоянии антиоксидантной системы крови судили по активности и содержанию ферментов первой линии антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД, каталазы, содержание МДА и диеновых конъюгатов определяли общепринятыми спектрометрическими методами [13]. В плазме крови ИФА-методами изучено содержание изоформ супероксиддисмутазы (СОД1 и СОД3) и содержание каталазы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, предварительно проверив данные в группах на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова и по W-критерию Шапиро-Уилка для малых выборок. В таблицах данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - выборочное среднее,  $m$  – ошибка среднего. Определяли также медиану ( $Me$ ), которая во всех исследованных группах практически не отличалась от  $M$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  – на уровне статистической тенденции к значимости.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Во всех группах больных с поражением поджелудочной железы исследовали содержание МДА и диеновых конъюгатов как в плазме крови, так и в гемолизате эритроцитов (табл. 1).

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разного гистотипа

Группы	МДА пл. нМ/мл плазмы	МДА эрит. нМ/мл 1% гемолизата	Диеновые конъюгаты пл. ед./мл плазмы	Диеновые конъюгаты эрит. ед./мл 20% гемолизата
Доноры, n=22	5,767±0,269	2,718±0,161	0,89±0,159	0,378±0,082
Нейроэндокрин. РПЖ, n=12	7,337±0,534 p=0,006004	2,66±0,285 p>0,1	2,357±0,178 p=0,000002	1,112±0,18 p=0,000341
Аденокарцинома ПЖ, n=9	5,71±0,313 p>0,1	2,325±0,274 p>0,1	2,191±0,258 p=0,000140	1,09±0,204 p=0,000764
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, n=21	7,979±0,551 p=0,000610	2,756±0,152 p>0,1	1,949±0,168 p=0,000050	0,617±0,095 p=0,071182

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно группы доноров.

Содержание МДА в плазме крови было увеличено при нейроэндокринном РПЖ на 27,2% и при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом – на 38,4% относительно группы доноров (p<0,01). В отличие от плазмы крови значимых изменений МДА в эритроцитах при патологии поджелудочной железы выявлено не было.

Содержание диеновых конъюгатов было повышено во всех исследованных нами группах больных как в плазме крови, так и в эритроцитах. При нейроэндокринном РПЖ увеличение в плазме и эритроцитах достигало 2,6 и 2,9 раза соответственно, при аденокарциноме – 2,5 и 2,9 раза, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом составляло 2,2 раза в плазме крови, а в эритроцитах просматривалась лишь тенденция к увеличению.

Интересно, что у больных аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом степень увеличения продуктов ПОЛ зависела от процентного содержания последнего. Содержание диеновых конъюгатов в плазме больных с 1% нейроэндокринного компонента было увеличено относительно группы доноров в 1,6 раза (p=0,015), у больных с 10% нейроэндокринного компонента – в 2,65 раза (p=0,00019), у больных с 30% нейроэндокринного компонента – в 3,5 раза (p=0,00003), а в эритроцитах значимое увеличение диеновых конъюгатов в 2,2 раза (p=0,0054) выявлено только у больных с 10% нейроэндокринного компонента. Увеличение содержания МДА, напротив, было максимальным (на 61,6%, p=0,000002) у больных с 1% нейроэндокринного компонента.

СОД является ключевым антиоксидантным ферментом, осуществляющим реакцию дисмутации супероксид-анион радикала ( $O_2^-$ ). К основным изоформам СОД у млекопитающих относятся внутриклеточная медь-цинковая (Cu,Zn-СОД; СОД1), находящаяся в цитоплазме и внутриклеточных структурах, и экстрацеллюлярная (Э-СОД; СОД3). Вторым ферментом первой линии антиоксидантной защиты, функционально сопряженным с СОД, является каталаза, осуществляющая разложение  $H_2O_2$ , образуемой при дисмутации супероксид-анион радикала. В организме человека максимальное содержание каталазы обнаружено в эритроцитах. Нами изучены активность Cu,Zn-СОД, каталазы и соотношение активностей этих ферментов в эритроцитах (табл. 2).

Таблица 2

Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных с поражением поджелудочной железы разного гистотипа

Группы	СОД ед. актив./мл	Каталаза мкМ $H_2O_2$ /мин. ×мг Hb	Коэффициент СОД/каталаза
Доноры, n=22	446,6±13,8	129,9±5,26	3,513±0,111
Нейроэндокрин. РПЖ, n=12	269,12±13,5 p=0,000000	69,51±5,42 p=0,000000 p <sub>1</sub> =0,008543	4,065±0,308 p=0,046005
Аденокарцинома ПЖ, n=9	289,3±14,9 p=0,000000	73,49±7,58 p=0,000002	4,183±0,338 p=0,019448
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, n=21	334,6±15,1 p=0,000002	89,64±4,66 p=0,000001	3,895±0,226 p>0,1

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно группы доноров; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий относительно группы больных аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом.

Как активность СОД, так и активность каталазы были статистически высоко значимо снижены во всех группах больных: при нейроэндокринном РПЖ на 39,7% и 46,5% соответственно, при аденокарциноме поджелудочной железы на 35,2% и 43,4%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом на 25,1% и 31% ( $p \leq 0,000002$ ) по сравнению с группой доноров. Наиболее низкая активность была характерна для каталазы при нейроэндокринном РПЖ, а также для больных аденокарциномой с 10% нейроэндокринного компонента – на 44,7% ниже, чем у доноров ( $p=0,000019$ ).

Несмотря на однонаправленные изменения активности двух основных антиоксидантных ферментов, коэффициент их соотношения, отражающий скоординированность сопряженной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты – СОД и каталазы в эритроцитах, был повышен у большинства больных: при

нейроэндокринном РПЖ в среднем на 15,7%, при аденокарциноме поджелудочной железы на 19,1% ( $p < 0,05$ ). Наибольшее увеличение соотношения СОД и каталазы наблюдалось у больных с наличием 10% нейроэндокринного компонента при аденокарциноме: К СОД/каталаза превышал уровень в группе доноров на 56,8% ( $p = 0,000000$ ) и был выше, чем в других группах, на 31,7-35,5% ( $p = 0,01-0,02$ ).

В организме человека максимальное содержание каталазы обнаружено в эритроцитах. Во внеклеточных жидкостях она быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов и, как считают, не играет существенной защитной роли, однако при некоторых заболеваниях, сопровождаемых острыми воспалительными процессами, повышение содержания каталазы в сыворотке крови может препятствовать окислению функционально важных молекул и структур [14].

В этой связи мы исследовали не только активность каталазы в эритроцитах, но и ее активность и содержание в плазме крови, а также содержание СОД1 и СОД3 в плазме крови (табл. 3).

Таблица 3

Активность каталазы и содержание ферментов антиоксидантной защиты в плазме крови больных с поражением поджелудочной железы разного гистотипа

Группы	Активность каталазы нм Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мин.	Содержание каталазы нг/мл	Содержание СОД 1 нг/мл	Содержание СОД 3 нг/мл
Доноры, n=22	29,64±1,66	0,295±0,025	8,165±0,617	8,058±0,601
Нейроэндокрин. РПЖ, n=12	23,83±2,26 $p = 0,047053$ $p_1 = 0,002885$	0,393±0,031 $p = 0,021998$	11,949±0,504 $p = 0,000248$	7,306±1,264 $p > 0,1$
Аденокарцинома ПЖ, n=9	35,9±2,75 $p = 0,056207$	0,537±0,097 (n=9) $p = 0,002216$ 0,349±0,033 (n=6) 0,913±0,033 (n=3) $p = 0,000000$	9,786±1,224 $p > 0,1$	7,162±1,079 $p > 0,1$
Аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, n=21	27,78±2,41 $p > 0,1$	0,375±0,022 $p = 0,021203$	12,923±0,564 $p = 0,000002$	7,653±0,617 $p > 0,1$

Примечание: p – статистическая значимость различий относительно группы доноров; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий относительно группы больных аденокарциномой.

Различия активности каталазы в плазме крови больных относительно группы доноров были в основном на уровне тенденции к статистической значимости. Однако при сравнении между собой групп больных с разной гистологической картиной поражения поджелудочной железы были выявлены существенные различия. Наиболее низкая активность каталазы в плазме наблюдалась у больных нейроэндокринным раком, наиболее высокая – при

аденокарциноме, и особенно при аденокарциноме с 10% нейроэндокринного компонента, где она была выше, чем при нейроэндокринном раке, на 50,7-57,1%. Анализируя уровень продуктов ПОЛ в этих группах, можно предположить, что высокая активность каталазы в плазме способствует низкому содержанию МДА, которое у таких больных оставалось на уровне, близком к значению у доноров. В то же время отсутствовала какая-либо зависимость между содержанием диеновых конъюгатов и активностью каталазы в плазме.

Содержание молекул каталазы было повышено во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы: при нейроэндокринном РПЖ на 33,2%, при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом на 27,1%, при аденокарциноме поджелудочной железы на 82% относительно группы доноров. При этом у трети больных аденокарциномой наблюдалось более чем трехкратное превышение уровня доноров.

Содержание СОД1 было повышено у больных нейроэндокринными опухолями и аденокарциномой с нейроэндокринным компонентом на 46,3% и 58,3% соответственно, в то время как значимого изменения содержания СОД3 не наблюдалось ни в одной из групп.

Нами также были подсчитаны коэффициент отношения активности СОД эритроцитов к содержанию цитозольной формы фермента (Cu/Zn SOD; СОД1) и коэффициент отношения активности и содержания каталазы в плазме крови. Как оказалось, данные показатели для обоих ферментов были снижены во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы. Снижение коэффициента для СОД составляло от 44,1% до 62,8% ( $p=0,005-0,000001$ ) и было наиболее выраженным при нейроэндокринном раке. Снижение коэффициента каталазы также было максимальным для нейроэндокринного рака – 45,2% ( $p=0,00017$ ), при аденокарциноме составляло 28,3% ( $p=0,034$ ), а при аденокарциноме с нейроэндокринным компонентом в среднем достигало 31,4% ( $p=0,0027$ ).

Снижение не только активности, но и соотношения активности к содержанию ферментов первой линии антиоксидантной защиты в плазме крови, а также нарушение сбалансированной работы СОД и каталазы (на что указывает изменение коэффициента активностей этих ферментов в эритроцитах) свидетельствует о существенном нарушении ферментативного звена антиоксидантной защиты как при аденокарциноме, так и особенно при нейроэндокринном раке поджелудочной железы.

Во всех группах больных со злокачественным поражением поджелудочной железы нами выявлен повышенный уровень в плазме крови молекул СОД1 и каталазы, что может быть связано с выходом этих ферментов из мест локализации в результате увеличения проницаемости клеточных мембран. При аденокарциноме наблюдалось выраженное повышение как активности, так и содержания каталазы в плазме крови, что, по-видимому,

обеспечивало более низкое содержание МДА. Полученные нами данные позволяют думать о наличии антиоксидантных свойств не только у эритроцитарной каталазы, но и у фермента, выходящего в кровь, в то время как ранее считалось, что данный фермент, не имеющий собственной внеклеточной формы, не играет существенной роли в антиоксидантной защите [15].

### **Заключение**

Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению о том, что при злокачественном поражении поджелудочной железы более выраженная интенсификация ПОЛ характерна для нейроэндокринного рака, чему способствует более значительное снижение активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты в эритроцитах и сниженная активность каталазы в плазме крови по сравнению с показателями при аденокарциноме.

### **Список литературы**

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer*. 2018. V. 103. P. 356-387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017. V. 67. P. 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Martinez-Users J., Li W., Cabeza-Morales M., Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *Journal of clinical medicine*. 2017. V. 6. No. 3. P. 29. DOI: 10.3390/jcm603 0029.
5. Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н., Карнаухов Н.С., Тимошкина Н.Н., Непомнящая Е.М., Гудцкова Т.Н., Мещерякова М.Ю., Базаев А.Л. Клинико-иммуногистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28865> (дата обращения: 07.01.2020).
6. Делекторская В.В. Нэйроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) // *Успехи молекулярной онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 104-108. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-104-108.



7. Goudet P., Murat A., Binquet C., Cardot-Bauters C., Costa A., Ruzsniwski P., Niccoli P., Me'ne'gaux F., Chabrier G., Borson-Chazot F., Tabarin A., Bouchard P., Delemer B., Beckers A., Bonithon-Kopp C. Risk Factors and Causes of Death in MEN1 Disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) Cohort Study Among 758 Patients. *World J. Surg.* 2010. V. 34. P. 249–255. DOI: 10.1007/s00268-009-0290-1.
8. Kamilaris C.D.C., Stratakis C.A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front. Endocrinol.* 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339.
9. Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Кучерова Т.И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей // *Вопросы онкологии.* 2002. Т. 48. № 2. С. 216-222.
10. Лю М.Б., Подобец И.С., Едыгенова А.К., Лю Б.Н. Активные формы кислорода и пероксигенация в инвазии и метастазировании неоплазм // *Успехи современной биологии.* 2004. Т. 124. № 4. С. 329-341.
11. Ray G., Husain S.A. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian J. Exp. Biol.* 2002. V. 40. N 11. P. 1213-1232.
12. Prasad S. Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters.* 2017. V. 387. P. 95-105.
13. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб., 2000. 104 с.
14. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма "Слово", 2006. 556 с.
15. 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.