

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Федорова М. В.

врач-гинеколог, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
г. Москва, Россия
theklazontag@yandex.ru;

Вознесенский В. И.

врач-онколог, к.м.н., Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва
Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия
vlad525@gmail.com

Созарукова М. М.

научный сотрудник, к.б.н.,
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской
академии наук, г. Москва, Россия
s_madinam@bk.ru;

Харченко А.А.

врач-онколог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва
Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия
dr.kharchenko-onco@mail.ru;

Соснова Е.А.

профессор, д.м.н., Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет), г.Москва, Россия
sosnova_e_a@staff.sechenov.ru

Проскурнина Е. В.

главный научный сотрудник, д.м.н., Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова, г. Москва, Россия
proskurnina@gmail.com;

Аннотация. В исследовании принимали участие 48 пациенток с гистологически подтвержденным раком яичников и доброкачественными новообразованиями яичника. Методом активированной кинетической хемилюминесценции были оценены антиоксидантный профиль плазмы крови и окислительная активность нейтрофилов. Показано, что параметры антиоксидантного профиля и активность нейтрофилов оставались в пределах референтных значений во всех исследованных случаях.

Ключевые слова: антиоксидантный профиль; плазма крови; активность нейтрофилов; рак яичников

ANTIOXIDANT POTENTIAL OF BLOOD PLASMA IN OVARIAN CANCER

Fedorova M. V.

*MD, gynecologist, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia
theklazontag@yandex.ru;*

Voznesensky V. I.

*MD, PhD, oncologist, Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
vlad525@gmail.com*

Sozarukova M. M.

*PhD, Senior Researcher, Synthesis of Functional Materials and Mineral Processing Laboratory Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russia
s_madinam@bk.ru;*

Kharchenko, A.A.

*MD, oncologist, Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
dr.kharchenko-onco@mail.ru;*

Sosnova E.A.

*MD, PhD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
sosnova_e_a@staff.sechenov.ru*

Proskurnina E. V.

*MD, PhD, Prof., Chief Researcher, Laboratory of Molecular Biology Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
proskurnina@gmail.com;*

Annotation. *The study involved 48 patients with histologically confirmed ovarian cancer and benign ovarian neoplasms. The method of activated kinetic chemiluminescence was used to evaluate the antioxidant profile of blood plasma and the oxidative activity of neutrophils. It was shown that the parameters of the antioxidant profile and the activity of neutrophils remained within the reference values in all cases studied.*

Keywords: *antioxidant capacity; blood plasma; neutrophil activity; ovarian cancer*

Новообразования яичников занимают лидирующую позицию среди причин смерти от гинекологических заболеваний [1, 2]. Исследования доказывают снижение уровня циркулирующих антиоксидантов и наличие системного окислительного стресса [3, 4] при раке яичников, а также повышенную экспрессию внутри клеток ключевых прооксидантных ферментов, что способствует поддержанию онкогенного фенотипа [5, 6]. В ряде исследований показатели АФК-гомеостаза рекомендуют в качестве прогностического фактора при терапии и прогнозировании рака яичников [7-9].

Задачей исследования явилось изучение антиоксидантного профиля плазмы крови у пациенток с аденокарциномой яичников по сравнению с доброкачественными новообразованиями, а также определение активности нейтрофилов крови как основных источников оксидативного стресса.

Материалы и методы.

В исследовании были участвовали 48 пациенток 25–74 лет с гистологически подтвержденным раком яичников (низкодифференцированная серозная аденокарцинома, умереннодифференцированная светлоклеточная аденокарцинома, серозная папиллярная карцинома, от T1aN0M0 до pT3cNXM1) и доброкачественными новообразованиями яичника (дермоидные кисты, текома, серозно-муцинозная цистаденома) при условии добровольного подписания информированного согласия.

Оперативное лечение пациентов проводили в ГКБ им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Москвы. Гистологическая верификация диагноза с была выполнена в ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ, оперативное вмешательство проведено в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника и лимфаденэктомии.

Материалом для исследования служила плазма крови и цельная кровь, полученные в день операции. Образцы крови транспортировали в вакутейнере с Li-гепарином при температуре +4°C, анализировали не позднее чем через 2 часа после взятия материала.

Регистрацию хемилюминесценции проводили на хемилюминометре «SmartLum 1200» (ООО «ДИСофт», Россия) [10]. Определяли площадь подавления свечения S и разность между начальным и конечным стационарным уровнями свечения ΔI (рис. 1а). Параметр S отражает антиоксидантную емкость водорастворимых антиоксидантов плазмы крови («уратная» емкость), параметр ΔI отражает сохранность тиоловой группы меркаптоальбумина («тиоловая емкость»). Референтный интервал был определен ранее для плазмы крови, усл.ед. ($n = 98$): S [195–405], ΔI [1,0–2,2].

Определение активности нейтрофилов крови проводили по методике, описанной ранее [11] (рис. 1б). Из кривой рассчитывали амплитуду ответа нейтрофилов после двухстадийной стимуляции $A_{\text{ФМЛФ}}$. Референтный интервал для практически здоровых доноров составляет 3,5–9,0 усл.ед. [11].

Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводили с помощью t -критерия. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$.

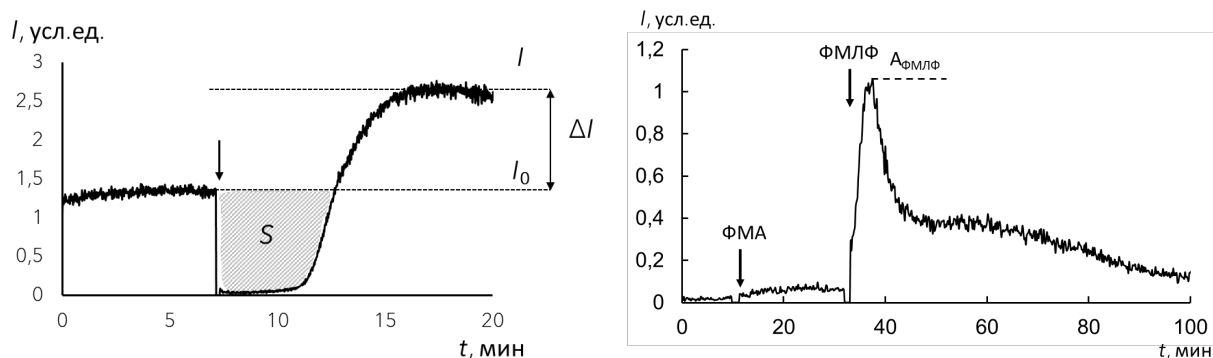


Рисунок 1 – (а) Антиоксидантный профиль плазмы крови пациентки с цистаденомой; S — «уратная» емкость, ΔI — «тиоловая» емкость, стрелкой показан момент добавления плазмы крови, (б) хемилюминограмма развития ответа на двойную стимуляцию нейтрофилов крови пациентки с низкодифференцированной серозной папиллярной аденокарциномой

Результаты и обсуждение. Средние значения «уратной» антиоксидантной емкости плазмы крови S_b для всех исследованных подгрупп находились внутри референтного интервала для практически здоровых доноров и не отличались между собой, в то время как «альбуминовая» емкость ΔI_b имела тенденцию к снижению и была значимо ниже нормы для подгрупп умереннодифференцированных и низкодифференцированных аденокарцином. Активность нейтрофилов $A_{\text{ФМЛФ}}$ в отдельных случаях могла быть выше или ниже пределов референтного интервала, но в среднем соответствовала референтным значениям. Результаты анализа образцов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры антиоксидантного профиля плазмы крови и активность нейтрофилов, приведены среднее и среднее квадратичное отклонение

| Объект исследования, параметры | Плазма крови | | Кровь |
|--------------------------------|--------------|-----------------|------------------------|
| | Группы | S_b , усл.ед. | ΔI_b , усл.ед. |

| | | | |
|---|-----------|--------------|-----------|
| Доброкачественные новообразования ($n = 10$), группа контроля | 376 (73) | 1,16 (0,37) | 5,7 (4,0) |
| Высокодифференцированная аденокарцинома ($n = 6$) | 363 (94) | 1,11 (0,55) | 4,5 (2,6) |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома ($n = 8$) | 318 (136) | 0,85* (0,44) | 4,3 (1,9) |
| Низкодифференцированная аденокарцинома ($n = 24$) | 337 (128) | 0,77* (0,54) | 4,2 (2,7) |

Примечание* — значимые различия с контрольной группой

К основным результатам работы следует отнести тот факт, что в крови даже при самых неблагоприятных с точки зрения дифференцировки опухолях яичников не проявляется ни изменения «уратной» антиоксидантной емкости, ни активации нейтрофилов. Изменения в «альбуминовой» емкости в плазме крови свидетельствуют, что по мере снижения дифференцировки опухоли «альбуминовая емкость» имеет тенденцию к снижению и выходит за рамки референтного интервала для умеренно- и низкодифференцированных опухолей. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об изменении АФК-гомеостаза в других звеньях: измененная активность антиоксидантных ферментов [12] [13], повышение уровня перекисного окисления липидов [14] [13], снижение соотношения восстановленный/окисленный глутатион [15], окислительное повреждение ДНК [13]. Наши результаты оценки «альбуминовой» антиоксидантной емкости подтверждают снижение антиоксидантного резерва в глутатионовом звене, однако оно не было сильно выраженным.

Список литературы

1. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W. G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2019. – Т. 30, № 5. – С. 672-705.
2. Webb P. M., Jordan S. J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2017. – Т. 41. – С. 3-14.

3. Fletcher N. M., Jiang Z., Ali-Fehmi R., Levin N. K., Belotte J., Tainsky M. A., Diamond M. P., Abu-Soud H. M., Saed G. M. Myeloperoxidase and free iron levels: potential biomarkers for early detection and prognosis of ovarian cancer // *Cancer Biomark.* – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 267-75.

4. Hileman E. O., Liu J., Albitar M., Keating M. J., Huang P. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2004. – Т. 53, № 3. – С. 209-19.

5. Jiang Z., Fletcher N. M., Ali-Fehmi R., Diamond M. P., Abu-Soud H. M., Munkarah A. R., Saed G. M. Modulation of redox signaling promotes apoptosis in epithelial ovarian cancer cells // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Т. 122, № 2. – С. 418-23.

6. Malone J. M., Saed G. M., Diamond M. P., Sokol R. J., Munkarah A. R. The effects of the inhibition of inducible nitric oxide synthase on angiogenesis of epithelial ovarian cancer // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Т. 194, № 4. – С. 1110-6; discussion 1116-8.

7. Sun C., Guo E., Zhou B., Shan W., Huang J., Weng D., Wu P., Wang C., Wang S., Zhang W., Gao Q., Xu X., Wang B., Hu J., Ma D., Chen G. A reactive oxygen species scoring system predicts cisplatin sensitivity and prognosis in ovarian cancer patients // *BMC cancer.* – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 1061.

8. Jia W., Chen P., Cheng Y. PRDX4 and Its Roles in Various Cancers // *Technology in cancer research & treatment.* – 2019. – Т. 18. – С. 1533033819864313.

9. Santos I., Ramos C., Mendes C., Sequeira C. O., Tome C. S., Fernandes D. G. H., Mota P., Pires R. F., Urso D., Hipolito A., Antunes A. M. M., Vicente J. B., Pereira S. A., Bonifacio V. D. B., Nunes S. C., Serpa J. Targeting Glutathione and Cystathionine beta-Synthase in Ovarian Cancer Treatment by Selenium-Chrysin Polyurea Dendrimer Nanoformulation // *Nutrients.* – 2019. – Т. 11, № 10.

10. Алексеев А. В., Проскурнина Е. В., Владимиров Ю. А. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис(2-амидинопропана) // *Вестник Московского ун-та, сер.: Химия.* – 2012. – Т. 53, № 3. – С. 187-193.

11. Образцов И. В., Годков М. А., Полимова А. М., Дёмин Е. М., Проскурнина Е. В., Владимиров Ю. А. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминесцентному анализу // *Российский иммунологический журнал.* – 2015. – Т. 9 (18), № 4. – С. 418-425.

12. Kasapovic J., Pejic S., Todorovic A., Stojiljkovic V., Pajovic S. B. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages // *Cell Biochem Funct.* – 2008. – Т. 26, № 6. – С. 723-30.

13. Milonski J., Zielinska-Blizniewska H., Olszewski J., Majsterek I., Mrowicka M. DNA damage and oxidant-antioxidant status in blood of patients with head and neck cancer // *DNA Cell Biol.* – 2015. – Т. 34, № 3. – С. 213-9.

14. Kumar K., Thangaraju M., Sachdanandam P. Changes observed in antioxidant system in the blood of postmenopausal women with breast cancer // *Biochem Int.* – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 371-80.

15. Navarro J., Obrador E., Carretero J., Petschen I., Avino J., Perez P., Estrela J. M. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo // *Free Radic Biol Med.* – 1999. – Т. 26, № 3-4. – С. 410-8.