

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Бельская Л.В.¹, Косенок В.К.², Постнова Т.В.²

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СЛЮНЕ ПРИ ЦЕНТРАЛЬНОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

¹Омский государственный педагогический университет, 644043, Омск;

²Омский государственный медицинский университет, 644099, Омск

Цель исследования - установить закономерности изменения параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого в зависимости от формы роста опухоли (центральный, периферический или медиастинальный рак). В исследовании случай – контроль приняли участие 562 добровольца, которые были разделены на 2 группы: основную (рак легкого, n=347) и контрольную (условно здоровые, n=215). Всем участникам было проведено анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Показано, что при периферическом раке легкого наблюдается статистически достоверное повышение концентрации альбумина ($p < 0,0001$), при центральном – малонового диальдегида ($p = 0,0330$). Содержание вторичных продуктов липопероксидации по сравнению с контролем повышено для всех групп ($p < 0,0001$), однако различия наиболее выражены для медиастинальной формы роста. Уровень среднемолекулярных токсинов и для центрального, и для периферического рака легких статистически достоверно превышает соответствующее значение для контрольной группы ($p = 0,0002$). Таким образом, при периферической форме роста рака легкого в условиях гипоксии процессы липопероксидации выражены в меньшей степени, тогда как процессы эндотоксикоза одинаковы как при центральном, так и при периферическом раке. Для медиастинальной формы роста процесс липопероксидации направлен в сторону образования токсичных оснований Шиффа, а низкий уровень среднемолекулярных токсинов свидетельствует о большей устойчивости белков к окислительному стрессу.

Ключевые слова: слюна, среднемолекулярные токсины, перекисное окисление липидов, рак легкого, гистологический тип, форма роста.

Для цитирования: Бельская Л.В., Косенок В.К., Постнова Т.В. Процессы липопероксидации и эндогенной интоксикации в слюне при центральном и периферическом раке легкого. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (5): 265-270

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-5-265-270>

Bel'skaya L.V.¹, Kosenok V.K.², Postnova T.V.²

THE PROCESSES OF LIPOPEROXIDATION AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN SALIVA IN CENTRAL AND PERIPHERAL LUNG CANCER

¹Omsk State Pedagogical University, Omsk, 644043, Russian Federation;

²Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation

The aim of the study was to establish the patterns of changes in the parameters of endogenous intoxication and lipoperoxidation processes in the saliva of patients with lung cancer, depending on the form of tumor growth (central, peripheral or mediastinal cancer). Materials and methods: in the case - control study was attended by 562 volunteers, who were divided into 2 groups: main (lung cancer, n = 347) and control group (relatively healthy, n = 2015). Questioning, biochemical saliva study and histological verification of the diagnosis carried out to all participants. In peripheral lung cancer, there is a statistically significant increase in the albumin concentration ($p < 0.0001$), with a central MDA ($p = 0.0330$). The content of secondary lipoperoxidation products compared with the control is increased for all groups ($p < 0.0001$), however, the differences are most pronounced for the mediastinal growth form. The level of medium molecular toxins is the same for both central and peripheral lung cancer, and the distribution coefficient has a stable value exceeding the corresponding value for the control group ($p = 0.0002$). Thus, in the peripheral form of lung cancer growth under hypoxic conditions lipoperoxidation processes are less pronounced, while endotoxigenic processes are the same in both central and peripheral cancer. For the mediastinal growth, the process of lipoperoxidation is directed towards the formation of toxic Schiff bases, and the low level of medium-molecular toxins indicates a greater resistance of proteins to oxidative stress.

Key words: saliva, medium-molecular toxins, lipid peroxidation, lung cancer, histological type, form of growth.

For citation: Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Postnova T.V. The processes of lipoperoxidation and endogenous intoxication in saliva in central and peripheral lung cancer. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (5): 265-270 (in Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-5-265-270>

For correspondence: Bel'skaya L.V., PhD in Chemistry, Associate Professor; e-mail: ludab2005@mail.ru

Information about authors:

Bel'skaya L.V., <http://orcid.org/0000-0002-6147-4854>

Kosenok V.K., <http://orcid.org/0000-0002-2072-2460>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 01.04.2019
Accepted 15.04.2019

В настоящее время рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний [1–2]. В связи с чем остаются актуальными проблемы оптимизации методов его диагностики [3]. Рак легкого объединяет группу опухолей, различающихся по течению, морфологическому строению и прогнозу [4]. При этом важно учитывать не только гистологический тип опухоли, но и форму роста опухоли (центральный, периферический или медиастинальный рак), характер ее взаимоотношения с окружающими структурами, в частности особенности лимфодинамики различных регионарных зон [5]. Известны клинические различия между центральным и периферическим раком легкого [4–6], однако детального исследования особенностей биохимического состава биологических жидкостей с одновременным учетом формы роста и гистологического типа опухоли до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования – установление закономерностей изменений параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого в зависимости от формы роста опухоли (центральный, периферический или медиастинальный рак).

Материал и методы. В исследование включены 347 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска больных раком легкого с различными гистологическими типами (плоскоклеточный рак – 116, аденокарцинома – 174, нейроэндокринные опухоли – 57 человек) и формой роста (центральный – 111, периферический – 220, медиастинальный рак – 16 человек). Контрольная группа включала 215 условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Средний возраст больных составил $58,9 \pm 1,1$ года для основной и $57,4 \pm 1,5$ года для контрольной группы. Включение в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения

рассматривались: возраст пациентов 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. Исследование одобрено на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Во всех образцах определяли содержание субстратов для процессов липопероксидации (диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа, малонового диальдегида – МДА), альбумина, уровень среднемолекулярных токсинов (МСМ) [7, 8].

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – 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. Установлено, что на фоне рака легких независимо от гистологического типа опухоли происходит уменьшение уровня МСМ (табл. 1), причем выявленная закономерность характерна как для ароматических (280 нм), так и для неароматических хромофоров (254 нм). Одновременно наблюдается рост статистически достоверный рост коэффициента распределения МСМ 280/254 нм (см. табл. 1).

Показано, что при раке легкого уменьшается содер-

Таблица 1

Показатели липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от гистологического типа рака легких

Параметры	Контроль, n=215	АК, n=174	ПРЛ, n=116	НЭО, n=57
Альбумин, ммоль/л	0,298 [0,199; 0,484]	0,337 [0,183; 0,535]	0,315 [0,178; 0,495]	0,297 [0,172; 0,398]
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,90 [3,79; 4,07]	3,87 [2,99; 4,10]	3,81 [2,82; 4,05]	3,88 [2,85; 4,15]
	-	$p_i=0,0036$	$p_i=0,0001$	-
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,894 [0,828; 0,973]	0,946 [0,836; 1,188]	0,985 [0,827; 1,231]	0,961 [0,797; 1,275]
	-	$p_i=0,0003$	$p_i<0,0001$	$p_i=0,0366$
Основания Шиффа, у.е.	0,543 [0,508; 0,575]	0,556 [0,503; 0,671]	0,579 [0,513; 0,681]	0,563 [0,503; 0,676]
	-	$p_i=0,0420$	$p_i=0,0005$	-
МДА, мкмоль/л	6,75 [5,90; 8,38]	7,18 [5,81; 9,32]	7,52 [5,64; 9,49]	6,92 [5,77; 9,40]
МСМ 254, у.е.	0,287 [0,200; 0,407]	0,267 [0,185; 0,400]	0,244 [0,155; 0,379]	0,255 [0,155; 0,451]
	-	-	$p_i=0,0052$	-
МСМ 280, у.е.	0,248 [0,176; 0,356]	0,242 [0,168; 0,365]	0,216 [0,149; 0,333]	0,200 [0,128; 0,334]
	-	-	$p_i=0,0460$	-
МСМ 280/254	0,852 [0,773; 0,957]	0,913 [0,817; 1,002]	0,907 [0,804; 1,058]	0,899 [0,790; 0,989]
	-	$p_i=0,0012$	$p_i=0,0009$	-

Примечание. p_i – статистически достоверные различия с контрольной группой.

Показатели липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от формы роста рака легких

Параметры	Центральный, n=111	Периферический, n=220	Медиастинальный, n=16
Альбумин, ммоль/л	0,304 [0,158; 0,429]	0,337 [0,192; 0,529]	0,255 [0,159; 0,398]
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,80 [2,71; 4,02] $p_i=0,0010$	3,86 [2,96; 4,09]	3,82 [2,31; 4,15]
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,984 [0,833; 1,257] $p_i<0,0001$	0,938 [0,825; 1,186] $p_i<0,0001$	0,987 [0,797; 1,222] $p_i<0,0001$
Основания Шиффа, у.е.	0,572 [0,524; 0,683] $p_i<0,0001$	0,559 [0,498; 0,671] $p_i<0,0001$	0,586 [0,532; 0,669] $p_i<0,0001$
МДА, мкмоль/л	7,52 [5,90; 9,49] $p_i=0,0330$	6,97 [5,64; 9,32]	6,58 [5,47; 9,66]
МСМ 254, у.е.	0,261 [0,171; 0,418]	0,258 [0,164; 0,396] $p_i=0,0492$	0,189 [0,140; 0,320] $p_i=0,0038$
МСМ 280, у.е.	0,235 [0,161; 0,362]	0,231 [0,150; 0,351]	0,224 [0,115; 0,333]
МСМ 280/254	0,908 [0,820; 1,041] $p_i=0,0002$	0,907 [0,800; 0,996] $p_i=0,0003$	0,909 [0,831; 1,137] $p_i=0,0021$

Примечание. p_i – статистически достоверные различия с контрольной группой.

жение первичных продуктов перекисного окисления липидов, тогда как уровень триеновых конъюгатов и оснований Шиффа растет. Расчет коэффициента корреляции по Спирмену показал, что существует отрицательная корреляционная связь между уровнем диеновых и триеновых конъюгатов ($r=-0,3665$, $r=-0,5532$ и $r=-0,7987$) и положительная корреляционная связь между содержанием триеновых конъюгатов и оснований Шиффа ($r=0,7283$, $r=0,7555$ и $r=0,7717$ для аденокарциномы, плоскоклеточного и нейроэндокринного рака соответственно). Содержание конечного продукта липопероксидации МДА выше при раке легких, однако статистически достоверного увеличения данного показателя выявить не удалось. Дополнительно отмечено увеличение концентрации альбумина при немелкоклеточном раке легких (+13,1% для аденокарциномы, +5,7% для плоскоклеточного рака легких), тогда как для нейроэндокринных опухолей уровень альбумина не превышает значений, характерных для контрольной группы (см. табл. 1).

На следующем этапе исследования проведено сравнение показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от формы роста опухоли (табл.2). Показано, что статистически достоверное повышение концентрации альбумина наблюдается при периферической (+13,1%), а МДА – при центральной форме роста (+11,4%). Уровень МСМ одинаков и для центрального, и для периферического рака легких, при этом коэффициент распределения МСМ 280/254 нм имеет стабильное значение, превышающее соответствующее значение для контрольной группы (+6,6%). Содержание вторичных продуктов липопероксидации по сравнению с контролем повышено для всех групп ($p_i<0,0001$), однако различия наиболее выражены для медиастинальной формы роста (см. табл. 2).

Отдельно стоит остановиться на рассмотрении исследуемых показателей при медиастинальной форме роста, которая наблюдается преимущественно для нейроэндокринных опухолей. Отмечен более низкий уровень фракции МСМ 254 нм, однако коэффициент рас-

пределения МСМ 280/254 нм не отличается от значений, характерных для центрального и периферического рака легких. При этом уровень вторичных продуктов липопероксидации для медиастинальной формы роста выше, в частности наблюдается максимальный уровень токсичных оснований Шиффа, что позволяет говорить о более выраженных явлениях липопероксидации, чем в случае других форм роста, а также других гистологических типов рака легкого. Низкий уровень альбумина в данном случае может быть обусловлен нарушениями процессов детоксикации.

При одновременном учете гистологического типа и формы роста опухоли выявлены особенности динамики показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации (табл.3). Так, при периферической форме роста уровень обеих фракций МСМ выше для немелкоклеточного рака (+11,4 и +5,5% для аденокарциномы, +11,8 и +2,8% для плоскоклеточного рака), для нейроэндокринных опухолей наблюдается обратная тенденция (-44,2 и -38,0% для фракции 254 и 280 нм соответственно). Повышение уровня МСМ может быть связано со снижением транспорта кислорода, более ярко выраженное для периферического рака легких, а также с нарушением элиминации токсинов. Несмотря на разнонаправленное изменение фракционного состава МСМ, коэффициент распределения МСМ 280/254 нм выше для центральной формы роста для всех гистологических типов рака легкого (табл. 2).

Уровень продуктов липопероксидации при переходе от центральной формы роста к периферической меняется неравномерно в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, содержание диеновых конъюгатов растет для аденокарциномы (+3,2%) и плоскоклеточного рака (+3,5%), но уменьшается для нейроэндокринных опухолей (-5,6%). Содержание триеновых конъюгатов напротив снижается в случае периферического немелкоклеточного рака легких (-2,4% и -13,1% для аденокарциномы и плоскоклеточного рака соответственно), однако статистически достоверно растет при нейроэндокринном раке (+12,5%). Динамика

Показатели липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от формы роста и гистологического типа (ГТ) рака легких

Параметр	ГТ	Центральный	Периферический	P-value
Альбумин, ммоль/л	АК	0,264 [0,158; 0,376]	0,358 [0,187; 0,554]	$p_1=0,0267$
	ПРЛ	0,305 [0,158; 0,510]	0,344 [0,198; 0,485]	-
	НЭО	0,340 [0,206; 0,416]	0,257 [0,172; 0,347]	-
Диеновые конъюгаты, у.е.	АК	3,79 [2,71; 4,00]	3,91 [3,16; 4,11]	-
	ПРЛ	3,73 [2,67; 3,92]	3,86 [3,41; 4,09]	$p_1=0,0450$
	НЭО	3,93 [2,89; 4,20]	3,71 [2,85; 4,05]	-
Триеновые конъюгаты, у.е.	АК	0,963 [0,850; 1,133]	0,940 [0,831; 1,190]	-
	ПРЛ	1,073 [0,849; 1,351]	0,932 [0,816; 1,142]	$p_1=0,0321$
	НЭО	0,889 [0,773; 1,182]	1,000 [0,802; 1,504]	$p_1=0,0478$
Основания Шиффа, у.е.	АК	0,554 [0,511; 0,676]	0,557 [0,498; 0,671]	-
	ПРЛ	0,614 [0,540; 0,760]	0,555 [0,499; 0,638]	$p_1=0,0107$
	НЭО	0,550 [0,503; 0,636]	0,563 [0,488; 0,789]	-
МДА, мкмоль/л	АК	8,46 [6,24; 9,49]	6,92 [5,81; 9,32]	-
	ПРЛ	7,18 [5,64; 9,49]	7,52 [5,56; 9,57]	-
	НЭО	7,26 [6,15; 8,72]	6,88 [5,38; 9,23]	-
МСМ 254, у.е.	АК	0,246 [0,190; 0,389]	0,274 [0,185; 0,409]	-
	ПРЛ	0,228 [0,154; 0,385]	0,255 [0,164; 0,390]	-
	НЭО	0,394 [0,198; 0,491]	0,220 [0,155; 0,347]	-
МСМ 280, у.е.	АК	0,238 [0,192; 0,326]	0,251 [0,168; 0,370]	-
	ПРЛ	0,211 [0,145; 0,308]	0,217 [0,162; 0,341]	-
	НЭО	0,316 [0,136; 0,455]	0,196 [0,128; 0,275]	-
МСМ 280/254	АК	0,925 [0,821; 1,007]	0,908 [0,815; 0,997]	-
	ПРЛ	0,922 [0,831; 1,053]	0,896 [0,800; 1,033]	-
	НЭО	0,899 [0,800; 0,989]	0,861 [0,723; 0,962]	-

Примечание. p_1 – статистически достоверные различия с контрольной группой.

уровня оснований Шиффа и концентрации МДА находится в противофазе: рост одного показателя при переходе от центрального рака к периферическому сопровождается уменьшением другого (табл. 3). Отличительной особенностью является уменьшение уровня оснований Шиффа при плоскоклеточном раке легкого. Тогда как концентрация альбумина повторяет описанные выше закономерности для МСМ. Данный факт подтверждается наличием положительной корреляции между концентрацией альбумина и уровнем МСМ ($r=0,4321$ и $r=0,4034$ для фракции 254 и 280 нм соответственно).

Обсуждение. В последние годы широко обсуждается патогенетическая роль свободных радикалов кислорода и инициируемых ими процессов липопероксидации в развитии заболеваний, в том числе онкологических [9]. В частности, в легких окислительный стресс индуцирует модификацию белков, активацию макрофагов и рекрутирование нейтрофилов в центральных и периферических воздухоносных путях, аккумуляцию токсичных продуктов липопероксидации, пероксида водорода, нитрозотиолов и нитратов в мембранах легких и крови, а также в выдыхаемом воздухе [10, 11]. Кроме того, окислительный стресс может провоцировать гиперплазию слизистых оболочек желез и апоптоз эпителиальных клеток бронхов [12]. Комплексные метаболические нарушения и неспецифические клинические проявления, которые сопровождают развитие злокачественного новообразования, характеризуются как синдром эндогенной интоксикации [13].

Изучению показателей эндогенной интоксикации и липопероксидации в слюне посвящен ряд работ, при этом подавляющее большинство исследований ограничиваются оценкой содержания МДА [14, 15]. Однако, несмотря на многочисленные литературные данные, демонстрирующие возрастание уровня МДА в слюне при злокачественных новообразованиях [14, 15], нами было показано, что характер изменения концентрации МДА при раке легкого нелинейно связан с опухолевой прогрессией [16]. В связи с чем для комплексной оценки уровня эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации определение МДА является мало информативным [16, 17].

Тем не менее, установлено, что на фоне рака легкого независимо от гистологического типа наблюдается уменьшение содержания первичных продуктов липопероксидации при одновременном росте содержания вторичных и уменьшении уровня МСМ. Исходя из предположения, что первичным продуктом образования МСМ являются ацилгидроперекиси и фрагменты поврежденных клеточных мембран, то наблюдается смещение равновесия в сторону накопления продуктов липопероксидации, а процессы эндогенного протеолиза на фоне рака легких замедляются.

Известно, что активные формы кислорода и продукты их реакций с другими биомолекулами, в частности липоперекиси, влияют на конформацию альбумина, а следовательно, на его связывающие свойства [18, 19]. Повышение концентрации альбумина может быть связано с

изменением объема транспорта различных метаболитов и, в первую очередь, жирных кислот, что является важным звеном перестройки энергетического метаболизма при росте злокачественной опухоли [13].

Выявленные различия между формами роста рака легкого связаны с тем, что по-видимому, при центральной форме роста выше доля активных форм кислорода, в связи с чем равновесие в процессах липопероксидации сдвинуто в сторону конечного продукта МДА. Для периферического рака легких наоборот, уровень диеновых конъюгатов максимальный, что может являться результатом гипоксии. При этом в большей степени накапливаются продукты протеолиза, что вызывает повышение концентрации альбумина. Молекулы альбумина способны связываться с эндогенными токсинами в комплексные ассоциаты, в виде которых происходит элиминация к органам детоксикации [13, 18]. Вероятно, повышение концентрации альбумина приводит к тому, что уровень МСМ во всех группах больных раком легкого ниже, чем в контрольной группе, а различия данного показателя для периферической формы роста статистически достоверны ($p=0,0492$). Для медиастинальной формы роста отмечен более низкий уровень фракции МСМ 254 нм, что с учетом менее выраженной степени окислительного повреждения белков может быть обусловлено более высокой резистентностью опухолевых клеток к окислительному стрессу [16].

Известно, что клетки плоскоклеточного рака легкого при периферической форме роста проявляют большую пролиферативную активность, тогда как при центральной усиливается межклеточная адгезия [20]. В целом, у пациентов с аденокарциномой процент делящихся клеток значительно ниже, чем у пациентов с плоскоклеточным раком легкого [21, 22]. Уменьшение уровня оснований Шиффа и возрастание концентрации МДА в случае периферического плоскоклеточного рака свидетельствует о более высокой агрессивности опухоли и может являться неблагоприятным прогностическим фактором [23]. Более активный прирост фракции МСМ 254 нм при периферическом раке легкого вызван стимулирующей процессом липопероксидации и иммуногенеза, в связи с чем прирост концентрации альбумина, обладающего детоксицирующими свойствами вполне обоснован. Обратная ситуация на фоне нейроэндокринного рака обусловлена различным механизмом адаптации опухолевых клеток к условиям гипоксии при периферической форме роста. Для нейроэндокринных опухолей характерно уменьшение уровня первичных продуктов липопероксидации при увеличении доли вторичных, однако концентрации МДА снижается. Низкий уровень МСМ также подтверждает, что периферические формы характеризуются преобладанием процессов липопероксидации над протеолизом, как следствие, наблюдается низкая концентрация альбумина. При центральном нейроэндокринном раке преобладают первичные и конечные продукты липопероксидации, а уровень МСМ максимален по сравнению со всеми включенными в исследование группами, концентрация альбумина также повышена. Данный факт может свидетельствовать о наибольшей агрессивности и быстром росте центрального нейроэндокринного рака по сравнению с периферическим.

Заключение. Установлено, что при периферической форме роста рака легкого в условиях гипоксии процессы липопероксидации выражены в меньшей степени, тогда как процессы эндотоксикоза одинаковы как при централь-

ном, так и при периферическом раке. Для медиастинальной формы роста процесс липопероксидации направлены в сторону образования токсичных оснований Шиффа, а низкий уровень МСМ свидетельствует о большей устойчивости белков к окислительному стрессу. Учет гистологического типа опухоли позволяет выявить различия между центральной и периферической формами роста мелкоклеточного рака легкого и нейроэндокринных опухолей. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости учета формы роста опухоли при коррекции явлений эндотоксикоза у больных раком легкого различных гистологических типов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп.1, 3–5, 9, 11–12, 14–15, 17, 19, 22 см. REFERENCES)

- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015: 259–82.
- Соболева Ю.В. Сравнительный анализ взаимодействия процессов пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии при центральном и периферическом плоскоклеточном раке легкого. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 1: 61–2.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989; 1: 127–31.
- Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 2: 13–7.
- Макарова Е.В., Вахламов В.А., Шония М.Л., Меньков Н.В., Соловьева Т.И., Архипова Е.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Выявление предикторов развития воспалительного процесса в бронхах начинающих курильщиков. *Современные технологии в медицине*. 2015; 7(3): 77–83.
- Смолякова Р.М., Прохорова В.И., Жарков В.В., Лаппо С.В. Оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого. *Новости хирургии*. 2005; 13(1–4): 78–84.
- Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. *Вестник РАМН*. 2016; 71(4): 313–22.
- Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015; 14(2): 16–22.
- Соболева Ю.В., Кожемяко О.В. Некоторые биологические различия центральной и периферической форм плоскоклеточного рака легкого. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2008; 3: 47–48.
- Туманский В.А., Шевченко А.И., Колесник А.П., Евсеев А.В., Баранчук С.В. Показатели пролиферативной активности опухоли у больных ранними стадиями мелкоклеточного рака легкого. *Патология*. 2010; 7(2): 81–4.
- Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Жураев Э.Э., Богущ Т.А., Лактионов К.К., Ахмедов Б.Б., Аллахвердиев А.К. Особенности клинического течения и прогноза периферического рака легкого у женщин. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2011; 22(3): 47–54.

REFERENCES

- Siegel R., Ma J., Zou Zh., Jemal Ah. Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64(1): 9–29.
- Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2015: 259–82. (in Russian)

3. Detterbeck F.C., Lewis S.Z., Diekemper R., Addizzo-Harris D.J., Alberts W.M. Diagnosis and management of lung cancer. *Chest*. 2013; 143(5): 7–37.
4. Kanaji N., Sakai K., Ueda Y., Miyawaki H., Ishii T., Watanabe N., Kita N., Kadota K., Kadowaki N., Bandoh S. Peripheral-type small cell lung cancer is associated with better survival and higher frequency of interstitial lung disease. *Lung Cancer*. 2017; 108: 126–33.
5. Park H.S., Harder E.M., Mancini B.R., Decker R.H. Central versus Peripheral Tumor Location influence on survival, local control, and toxicity following stereotactic body radiotherapy for primary non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10(5): 832–37.
6. Soboleva Yu.V. Comparative analysis of the interaction of proliferation, apoptosis and intercellular adhesion in central and peripheral squamous cell lung cancer. *Tichookeanskiy meditsinskiy journal*. 2009; 1: 61–2. (in Russian)
7. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. Comparison of different approaches to the determination of products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1989; 1: 127–31. (in Russian)
8. Gavrilov V.B., Bidula M.M., Furmanchuk D.A., Konev S.V., Aleynikova O.V. Assessment of organism intoxication due to imbalance between accumulation and binding of toxins in plasma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 2: 13–7. (in Russian)
9. Choudhari S.K., Chaudhary M., Gadbaal A.R., Sharma A., Tekade S. Oxidative and antioxidative mechanism in oral cancer and precancer: a review. *Oral Oncology*. 2014; 50(1): 10–8.
10. Makarova Ye.V., Vakhlamov V.A., Shoniya M.L., Men'kov N.V., Solov'yeva T.I., Arkhipova Ye.V., Varvarina G.N., Novikov V.V. Identifying the predictors of the development of the inflammatory process in the bronchi of beginner smokers. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015; 7(3): 77–83 (in Russian)
11. Park H.S., Kim S.R., Lee Y.C. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology*. 2009; 14(1): 27–38.
12. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2010; 7(4): 291–306.
13. Smolyakova R.M., Prokhorova V.I., Zharkov V.V., Lappo S.V. Evaluation of binding ability and transport function of serum albumin in patients with lung cancer. *Novosti khirurgii*. 2005; 13(1–4): 78–84. (in Russian)
14. Shetty S.R., Babu S., Kumari S., Shetty P., Hugde S., Castelino R. Status of salivary lipid peroxidation in oral cancer and precancer. *Indian journal of medical and pediatric oncology*. 2014; 35: 156–8.
15. Hegde N., Kumari S.N., Hegde M.N., Chandra P.M., Nireeksha R. Lipid peroxidation and vitamin C level in saliva of oral precancerous patients – an In-vitro study. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2011; 2(2): 13–8.
16. Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Massard Z., Zav'yalov A.A. Status Indicators of Lipid Peroxidation and Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016; 71(4): 313–22. (in Russian)
17. Hultqvist M., Hegbrant J. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde is markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clinical Nephrology*. 1997; 47(1): 37–46.
18. Sheybak V.M. Transport function of serum albumin: zinc and fatty acids. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 14(2): 16–22. (in Russian)
19. Oettl K., Stauber R.E. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br. J. Pharmacol*. 2007; 151(5): 580–90.
20. Soboleva Yu.V., Kozhemyako O.V. Some biological differences between the central and peripheral forms of squamous cell lung cancer. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 3: 47–8. (in Russian)
21. Tumanskiy V.A., Shevchenko A.I., Kolesnik A.P., Yevseyev A.V., Baranchuk S.V. Indicators of proliferative tumor activity in patients with early stages of non-small cell lung cancer. *Patologiya*. 2010; 7(2): 81–4. (in Russian)
22. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklinska W. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2007; 45(2): 65–74.
23. Davydov M.I., Polotskiy B.Ye., Zhurayev E.E., Bogush T.A., Laktionov K.K., Akhmedov B.B., Allakhverdiyev A.K. Features of the clinical course and prognosis of peripheral lung cancer in women. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo tsentra im. N. N. Blokhina RAMN*. 2011; 22(3): 47–54. (in Russian)

Поступила 01.04.19

Принята к печати 15.04.19