

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Сытов А.В.

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

*В сыворотке крови 93 онкологических больных с различной локализацией злокачественного процесса определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание оксида азота (NO), уровень супероксиддисмутазы (СОД), малоннового диальдегида (МДА) и глутатиона в эритроцитах. 9 больных раком яичников обследованы в процессе химиотерапии (6 курсов), 40 больных раком толстой кишки, ранее оперированных, были со злокачественным поражением печени. У 39 больных с анемией сопоставлены показатели NO с уровнем интерлейкина 6 (ИЛ-6) и гепсидина-25 (ГП-25). В качестве контроля обследованы 60 практически здоровых лиц. Показано, что содержание NO достоверно снижено у 69,7% больных независимо от локализации первичной опухоли. Отмечалось постепенное повышение содержания NO перед каждым курсом химиотерапии. Высокая концентрация NO (более 22 мкмоль/л) была выявлена у 22 больных с функциональным дефицитом железа (ФДЖ) на фоне анемии хронических заболеваний (АХЗ), которая сопровождалась гиперэкспрессией ИЛ-6 ( $27,0 \pm 10,5$  пг/мл) и ГП-25 ( $25,2 \pm 7,1$  нг/мл). Напротив, самые низкие показатели NO (менее 22 мкмоль/л) отмечены у 17 больных с ЖДА. Не вызывает сомнений, что существует определённая взаимосвязь между развитием окислительного стресса с накоплением высокотоксичных продуктов липопероксидации, влияющих на общий гомеостаз организма, и развитием анемического синдрома.*

**Ключевые слова:** онкологические больные; окислительный стресс; оксид азота; химиотерапия; анемия.

**Для цитирования:** Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Сытов А.В. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 401-406.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406>

*Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Sytov A.V.*

### OXIDATIVE STRESS AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN CANCER PATIENTS

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology N.N.Blokhin", under the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

*In the blood serum of 93 patients with various localities of the malignant process, the content of nitric oxide (NO), indicators of lipid peroxidation (POL): superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione in red blood cells were determined. 9 patients with ovarian cancer were examined during chemotherapy (6 courses), 40 patients with colon cancer, previously operated, were with malignant liver damage. In 39 patients with anemia, NO indicators were compared with the level of interleukin 6 (IL-6) and hepcidin-25 (GP-25). As a control, 60 practically healthy individuals were examined. It was shown that the NO content was significantly reduced in 69.7% of patients, regardless of the location of the primary tumor. There was a gradual increase in the NO content before each course of chemotherapy. A high concentration of NO (more than 22  $\mu$ M) was detected in 22 patients with functional iron deficiency (FJ) against the background of anemia of chronic diseases (AHZ), which was accompanied by hyperexpression of IL-6 ( $27.0 \pm 10.5$  pg/ml) and GP-25 ( $25.2 \pm 7.1$  ng/ml). In contrast, the lowest NO values (less than 22  $\mu$ M) were observed in 17 patients with IDA. There is no doubt that there is a certain relationship between the development of oxidative stress with the accumulation of highly toxic lipoperoxidation products that affect the overall homeostasis of the body, and the development of anemic syndrome.*

**Key words:** cancer patients; lipid peroxidation; nitric oxide; oxidative stress; chemotherapy; anemia; nitric oxide.

**For citation.** Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Sytov A.V. Oxidative stress and endogenous intoxication in cancer patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 401-406 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406>

**For correspondence:** Dobrovolskaya Marina Mikhailovna, candidate of biological science, researcher; e-mail [marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru](mailto:marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru)

#### Information about authors:

Dobrovolskaya M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>;

Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>;

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;

Sytov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>.

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 31.03.2021  
Accepted 15.04.2021

В последние годы широко обсуждается патогенетическая роль свободных радикалов кислорода в иницируемых ими процессов перекисного окисления

липидов (ПОЛ) и развитие тяжёлых заболеваний, в том числе онкологических. Окислительно-восстановительные процессы во многом определяют стабиль-

**Для корреспонденции:** Добровольская Марина Михайловна, канд.биол. наук, науч.сотр.; e-mail: [marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru](mailto:marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru)

ность гомеостаза организма. В физиологических условиях ПОЛ протекает на крайне низком уровне, что предохраняет организм от накопления токсических продуктов. В результате нарушения этой системы накапливаются токсичные продукты, что сопровождается активацией деструктивных процессов, приводящих к окислительному стрессу. Он возникает в результате нарушения баланса в системе образования свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты [1-6].

Установлено, что в регуляции свободно-радикальных реакций существенная роль принадлежит оксиду азота (NO). В норме NO осуществляет регуляцию внутри- и межклеточных процессов, участвует в различных биохимических процессах, протекающих в нервной, иммунной, сердечно-сосудистой и других системах [7-10]. NO регулирует тонус кровеносных сосудов, вызывает расслабление гладких мышц, что придаёт этой молекуле особую роль при развитии патологии. Высокая реакционная способность NO обусловлена наличием на его орбите неспаренного электрона (N=O). Поскольку молекула NO содержит неспаренный электрон, т.е. является свободным радикалом, она легко реагирует с другими соединениями, имеющими свободный радикал. Обеспечивая необходимый процесс в жизнедеятельности нормальной клетки, NO в то же время является потенциально токсичным при взаимодействии с супероксидным анионом, образуя токсичный пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), который может продуцировать высокорекреационные гидроксильные радикалы, способствуя развитию окислительного стресса, приводя к разрушению целостности клеточных мембран [11-13]. Одним из часто встречающихся ранних симптомов эндогенной интоксикации организма при опухолевой патологии являются нарушения в системе кроветворения, в частности гемостаза. Поэтому было интересно посмотреть на показатели ПОЛ не только в сыворотке крови, но и в тромбоцитах.

**Материал и методы.** Всего обследованы 60 практически здоровых людей в возрасте 25-60 лет и 93 онкологических больных с различной локализацией злокачественного процесса (рак желудка – 27, толстая кишка – 26, яичники – 24, шейка матки – 10, молочная железа – 6), а также 40 больных со злокачественным поражением печени, ранее оперированных по поводу рака толстой кишки. 9 из 24 больных раком яичников с различными стадиями процесса, которым была произведена операция, были обследованы на фоне последующей химиотерапии. Кровь исследовали при первичном поступлении, на 10-й день после операции (перед 1-м курсом), а также в процессе 6 курсов химиотерапии до и на 3-й день после каждого курса.

Общее содержание нитрита/нитрата (NO<sub>x</sub>) в сыворотке крови определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитрата до нитрита гранулами кадмия в присутствии цинка и измеряли при длине волны 546 нм [7]. Результаты выражали в микромолях на 1 л сыворотки. Метод определения содержания

NO<sub>x</sub> при помощи реактива Грисса относительно простой, хорошо воспроизводимый и наиболее приемлемый как в научных, так и в клинических исследованиях. При этом следует иметь в виду, что реактив Грисса не позволяет определять концентрацию нитрат-иона, поэтому предварительно необходимо восстановить нитрат до нитрита. Для этого в качестве восстановителя используют фермент нитрат-редуктазу, либо гранулированный кадмий или ванадий [9]. Концентрацию нитрита регистрируют по азо-красителю, образующемуся в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. В данной работе при исследовании суммарного содержания метаболитов оксида азота в параллельных опытах были использованы в качестве восстановителя нитрат-редуктаза и гранулированный кадмий. Оба метода хорошо воспроизводимы, полученные результаты практически полностью сопоставимы и не зависят от применённого восстановителя. Содержание супероксиддисмутазы – Cu/ZnSOD – (СОД) определяли с помощью тест-наборов для иммуноферментного анализа, который основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидазным конъюгатом моноклональных антител [14]. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450 нм микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия) и результаты выражали в нг/мл.

У 9 больных раком яичников, исследуемых на фоне химиотерапии, содержание СОД определяли в лизированных тромбоцитах при помощи глюкозо-солевого раствора и измеряли на спектрофотометре при 560 нм в системе ксантин-ксантинооксидаза. За единицу активности принимали количество фермента, которое вызывало 50% торможение реакции на мг белка тромбоцитов. Содержание белка определяли при помощи красителя Кумасси бриллиантового синего G250.

Степень эндогенной интоксикации оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) и глутатиона в эритроцитах. Метод определения содержания МДА основан на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты [15], и измерения его содержания при длине волны 532 нм на спектрофотометре «Beckman DU-650». Результаты представляли в мкмоль/мл сыворотки.

Содержание глутатиона определяли в эритроцитах по реакции с ДТНБ (5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) после 20-минутной инкубации в присутствии глутатионредуктазы и NADPH и измеряли при длине волны 412 нм. Результаты выражали в микромолях на 1 мл эритроцитов [16, 17].

В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostica GmbH» (Германия), гепсидина 25 (ГП-25) с наборами «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)-с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия).

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программы «Статистика 6» непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ производили методом Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования показали, что в сыворотке крови практически здоровых, как мужчин, так и женщин, содержание NOx колебалось от 13,6 до 63,6 мкмоль/л и составило в среднем  $27,8 \pm 0,8$  мкмоль/л, что полностью сопоставимо с данными других авторов, определявших уровень метаболитов оксида азота при помощи реактива Грисса [7-9]. Одновременно установлено, что содержание NOx у большинства обследованных онкологических больных (69,7%) было достоверно ниже по сравнению с нормой, независимо от локализации первичной опухоли ( $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе оказалось, что наиболее существенное снижение содержания NOx (на 36,3% ниже нормы) отмечалось у больных раком яичников ( $17,9 \pm 1,3$  мкмоль/л). Причина этого может заключаться в агрессивном течении данного заболевания, раннем метастазировании и глубоких нарушениях метаболических процессов в организме. Это может быть связано также с интенсификацией сопряжённой реакции NO и супероксид аниона, в результате которой содержание NO может уменьшаться (табл. 1).

Вместе с тем следует обратить особое внимание на результаты обследования группы ранее оперированных больных с обширным злокачественным поражением печени и явлениями печёночной недостаточности, для которых характерным оказалось значительное повышение содержания NOx (на 25-30%) по сравнению с нормой и составило  $35,6 \pm 1,2$  мкмоль/л. Повышенное содержание NOx, возможно, определяет метаболические и функциональные нарушения в клетках печени. Известно, что печень, занимающая центральное место во многих метаболических и иммунных процессах, является одним из основных органов, клетки которого активно генерируют NO при различных патологических состояниях, и инициация окислительного стресса является ведущим механизмом развития печёночной недостаточности.

Главной и начальной преградой на пути образования активных форм кислорода (АФК) является супероксиддисмутаза (СОД). СОД катализирует реакцию дисмутации, т. е. взаимодействие двух супероксидных радикалов ( $O_2^-$ ) друг с другом, превращая токсичный супероксидный радикал в менее токсичную перекись водорода. Снижение активности СОД способствует избытку продукции супероксида, который в этих условиях взаимодействует с NO, образуя крайне токсичный пероксинитрит.

Реакция дисмутации, катализуемая СОД, является ключевой в регуляции скорости всего цикла превращения супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирует тем самым скорость свободно-радикального окисления. У онкологических больных этот показатель оказался у большинства повышен, особенно у больных с метастазами в печени, у которых он оказался выше нормальных значений более, чем в 2 раза ( $105,0 \pm 2,6$  нг/мл) по сравнению с показателями здоровых ( $59,0 \pm 0,7$  нг/мл).

Многочисленные данные указывают на то, что накопление токсических продуктов перекисидации приводит к повышению содержания МДА – промежуточного продукта свободно-радикального окисления, а выявленные корреляции между степенью интоксикации организма и повышением содержания МДА позволило назвать МДА маркером повреждения тканей. По нашим данным, у 75% больных, независимо от локализации первичной опухоли, уровень МДА был в 1,5 – 1,8 раза выше, чем в норме (см. табл. 1). Более того при сравнительном анализе оказалось, что понижение содержания NO сопровождается повышением уровня МДА ( $r = -0,58, p < 0,05$ ), что свидетельствует о накоплении токсичных продуктов перекисидации и повышении степени интоксикации организма. Одной из причин понижения уровня NO может быть образование токсичного пероксинитрита в результате сопряженной реакции NO и супероксида. При этом могут возникать серьёзные нарушения в детоксикационной системе организма онкологического больного.

Особый интерес для оценки степени эндотоксикоза вызывают исследования показателей системы глутатиона. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион непосредственно влияет на развитие окислительного стресса, вы-

Таблица 1

Содержание NO, эндогенная интоксикация у здоровых и больных со злокачественными новообразованиями ( $X \pm m$ )

Показатели	Практически здоровые, n=60	Онкологические больные до лечения, n=93	Рак яичников, n=24	Рак шейки матки, n=10	Рак толстой кишки, n=26	Рак желудка, n=27	Рак молочной железы, n=6	Метастазы рака толстой кишки в печени, n=40
NO, мкмоль/л	$27,8 \pm 0,8$	$22,1 \pm 1,1^*$	$17,9 \pm 1,3^*$	$20,5 \pm 1,7^*$	$21,2 \pm 1,4^*$	$22,4 \pm 1,3^*$	$22,3 \pm 1,2^*$	$35,6 \pm 1,2^*$
СОД, нг/мл	$59,0 \pm 0,7$	$68,1 \pm 2,5^*$	$75,1 \pm 1,8^*$	$63,2 \pm 2,3$	$72,3 \pm 2,8^*$	$69,1 \pm 2,5$	$63,9 \pm 3,1$	$105,6 \pm 2,6^*$
МДА, мкмоль/мл	$4,28 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,5^*$	$4,5 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,2^*$	$5,9 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,5^*$	$6,5 \pm 0,4^*$
Глутатион, мкмоль/мл эритроцитов	$1,19 \pm 0,07$	$1,67 \pm 0,07$	$1,69 \pm 0,08^*$	$1,66 \pm 0,1^*$	$1,86 \pm 0,7^*$	$1,79 \pm 0,07^*$	$1,4 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,05^*$

Примечание. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателями здоровых; n – число больных.



ступая эффективной ловушкой свободных радикалов. Имеются сведения, что глутатион, взаимодействуя с глутатион-S-трансферазой, играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков. В эритроцитах здоровых людей содержание глутатиона колебалось от 0,94 до 1,31 мкмоль/мл эритроцитов и составило в среднем  $1,19 \pm 0,07$  мкмоль/мл эритроцитов. У первично обследованных онкологических больных независимо от локализации злокачественного процесса уровень глутатиона был на 40% выше нормы. Наиболее высокий уровень глутатиона наблюдался у больных раком желудка и раком толстой кишки (см. табл. 1).

По данным литературы, высокий уровень глутатиона характерен для онкологических больных, устойчивых к лечению химиопрепаратами. Эти данные подтверждают, что определение содержания глутатиона в сочетании с оценкой активности глутатион-S-трансферазы может не только иметь прогностическое значение при химиотерапии онкологических больных, но и свидетельствовать о существенной роли антипероксидной системы глутатиона в процессах детоксикации.

В то же время исследование содержания глутатиона у больных с метастазами в печени выявило четкое снижение ( $p < 0,001$ ) содержания глутатиона. Глутатион является субстратом для группы, так называемых, глутатион-зависимых ферментов, тесно взаимодействующих между собой и осуществляющих каждый свою функцию. Изменение концентрации глутатиона отражается на их активности и сопровождается активацией липидной пероксидации. Поскольку основная функция этой группы заключается в инактивации пероксидов, очевидно, что дефицит глутатиона и глутатион-зависимых ферментов отражает глубину угнетения процессов ПОЛ у больных с метастатическим поражением печени. Причина этого может содержаться в агрессивном течении заболевания при метастазировании процесса и, в связи с этим, глубоких нарушениях метаболических процессов в организме. Кроме того, эти явления, по-видимому, отражают изменения, связанные с развитием воспалительных процессов в гепатоцитах. У этих больных повышение содержания СОД всегда сочеталось с высоким содержанием NO, являющимся маркером воспаления.

У 9 больных раком яичников проведено исследование ПОЛ на фоне химиотерапии. Исследование содержания NO в сыворотке крови больных первичным раком яичников до начала химиотерапии выявило снижение его содержания у всех обследованных больных. В среднем содержание NO составило  $19,6 \pm 1,4$  мкмоль/л, что на 29,5% ниже по сравнению показателями здоровых людей. Через 10 дней после удаления опухоли (перед 1-м курсом химиотерапии) содержание NO оказалось повышенным на 12-14% по сравнению с данными до лечения и составило в среднем  $22,9 \pm 0,9$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Одновременно было отмечено повышение активности СОД (на 33%). Содержание МДА при этом не изменялось по сравнению с данными до лечения (табл. 2).

Однако через 3 дня после первого курса химиотерапии наблюдалось снижение содержания NO на 10-13% с одновременным повышением активности СОД в среднем на 10%. Содержание МДА практически оставалось на прежнем уровне. Необходимо отметить, что аналогичная картина наблюдалась при всех последующих курсах химиотерапии и заключалась в повышении содержания NO перед каждым курсом химиотерапии и снижением его содержания через 3 дня после введения препаратов. В то же время при анализе результатов исследования активности СОД и содержания МДА в процессе химиотерапии была выявлена иная динамика. Отмечено постепенное повышение активности фермента как до, так и через 3 дня после введения. Эта закономерность была установлена при всех последующих курсах лечения и имеет, по-видимому, принципиальное значение, поскольку при этом могут быть задействованы конкурентные взаимоотношения СОД и NO за супероксид радикал. Относительно содержания МДА не выявлено изменений по сравнению с данными до лечения. Выявлена достоверная взаимозависимость между активностью СОД и содержанием NO ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,039$ ).

Особо важным результатом исследования явились данные о постепенном повышении содержания NO, определяемого перед каждым курсом лечения, что привело в конце лечения к почти двукратному его увеличению по сравнению данными до лечения. При высокой активности СОД снижается количество  $O_2^-$ , при этом тормозится реакция  $NO + O_2^-$  и образование перок-

Таблица 2

Показатели крови у больных раком яичников в процессе химиотерапии ( $\bar{X} \pm m$ )

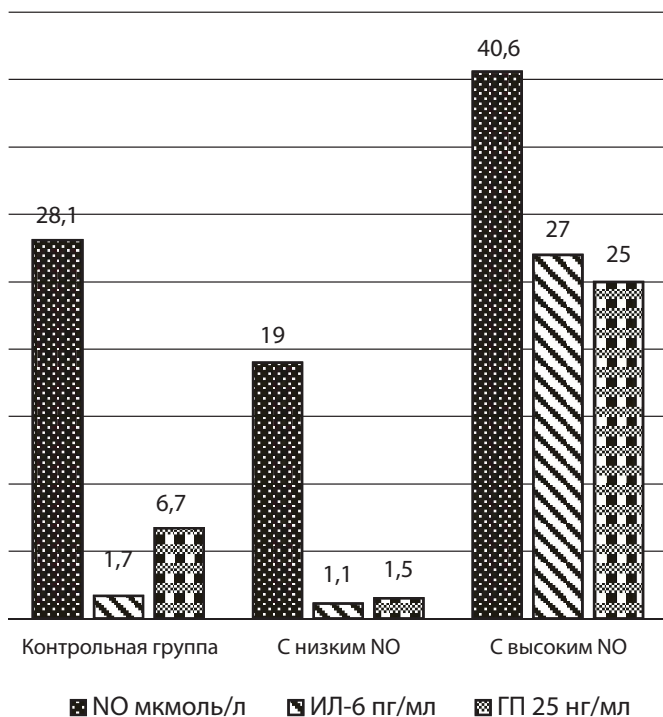
Показатели	Практически здоровые, $n=60$	Рак яичников ( $n=9$ )							
		До лечения	До и после курса ХТ	I курс	II курс	III курс	IV курс	V курс	VI курс
NO, мкмоль/л	$27,8 \pm 0,8$	$19,6 \pm 1,4^*$	перед после	$22,9 \pm 0,9^*$ $19,9 \pm 0,7^*$	$26,9 \pm 0,8$ $22,4 \pm 0,6^*$	$37,5 \pm 0,9^*$ $34,3 \pm 0,7^*$	$38,1 \pm 0,9^*$ $34,6 \pm 1,0^*$	$36,0 \pm 1,0^*$ $34,3 \pm 0,9^*$	$35,3 \pm 1,1^*$ $30,5 \pm 1,1^*$
СОД, нг/мл белка тромбоцитов	$27,5 \pm 1,3$	$32, \pm 1,5^*$	перед после	$42,8 \pm 1,7^*$ $45,0 \pm 1,5^*$	$48,7 \pm 1,6^*$ $56,1 \pm 1,1^*$	$58,7 \pm 0,9^*$ $70,2 \pm 1,7^*$	$64,8 \pm 1,5^*$ $70,2 \pm 1,7^*$	$78,3 \pm 1,2^*$ $80,3 \pm 1,2^*$	$75,0 \pm 1,3^*$ $78,6 \pm 1,2^*$
МДА, мкмоль/мл	$4,28 \pm 0,1$	$4,96 \pm 0,2^*$	перед после	$4,96 \pm 0,2^*$ $5,1 \pm 0,4^*$	$4,9 \pm 0,3^*$ $4,9 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,3$ $5,1 \pm 0,4^*$	$4,8 \pm 0,2^*$ $4,9 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,4^*$ $3,9 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$ $5,0 \pm 0,3^*$

Примечание. \* – показатели в процессе химиотерапии по сравнению со здоровыми, статистически значимы.

Содержание интерлейкина 6, гепсидина-25 и других показателей феррокинетики в группах онкологических больных с анемией с низким (менее 22 мкмоль/л) и высоким содержанием (более 22 мкмоль/л) NO ( $X \pm m$ )

Показатели	ИЛ-6 пг/мл	ГП-25 нг/мл	ФР нг/мл	HGB г/л	MCV фл	MCH пг
Группа с низким содержанием NO ( $n=17$ )	1,1±0,4	1,5±0,4	13,2±3,7	99,3±3,2	76,4±1,2	22,5±0,9
Диапазон	0-4,1	0-1,7	4,7-18,8	70,0-118,0	67,0-80,2	15,3-25,1
Группа с высоким содержанием NO ( $n=22$ )	27,0±10,5*	25,2±7,1*	539,6±122,4**	97±4,0	74,6±1,8	23,5±0,7
Диапазон	8,5-52,4	4,9-100,0	38,8-1596,4	66,0-115,0	66,2-88,1	17,1-24,3

Примечание. \* – показатели ИЛ-6 и ГП-25 по сравнению с больными с низким содержанием NO, статистически значимы.



Показатели ИЛ-6, ГП-25 у онкологических больных с низким и высоким содержанием NO.

синитрита. Отсюда следует, что образование пероксинитрита может явиться тем ключевым моментом, в котором отражаются нарушения одновременно двух процессов – синтеза NO и ферментативной активности СОД. Следует ещё раз подчеркнуть, что NO – потенциально токсическое вещество и его избыток так же, как и дефицит, неблагоприятен для организма. Принимая во внимание участие СОД в первой линии защиты окислительного стресса в большей степени вероятности можно предположить, что именно повышение активности СОД у онкологических больных при интенсивной химиотерапии приводит, в конечном счёте к повышению NO, который, в данном случае, обнаруживает не регуляторное, а цитостатическое/цитотоксическое действие, приводящее к различным патологическими проявлениями. Взаимодействие NO с активными формами кислорода и инициация при этом окислительного стресса во многом определяет токсические эффекты NO.

Учитывая важную роль NO в развитии окислительного стресса и эндогенной интоксикации при опухолевой патологии, необходимо было рассмотреть возможность взаимоотношений в системе кроветворения и активности ПОЛ. Известно, что у онкологических больных, независимо от локализации опухоли, обнаруживаются признаки анемии, чаще это анемия хронических заболеваний (АХЗ). В патогенезе данной формы анемии главную роль играет взаимодействие NO и ИЛ-6. ИЛ-6, воздействуя на костномозговое кроветворение, способствует выработке гепсидина. Установлено, что гиперпродукция интерлейкина-6 способствует повышенному синтезу ГП-25. Циркулируя в плазме, ГП-25 взаимодействует с транспортным белком ферропортином, подавляет всасывание железа в кишечнике, высвобождение его из макрофагов, что приводит к дефициту железа в костном мозге и развитию анемии [18-20]. При том, что количество железа в организме может быть достаточным и даже повышенным, возникает так называемый функциональный дефицит железа.

Было проведено исследований показателей крови и уровня NO у 39 обследованных больных с анемией. По содержанию NO больные были подразделены на 2 группы: с высоким и низким содержанием NO. Оказалось, что у большинства больных с низким содержанием NO (менее 22 мкмоль/л) концентрация гемоглобина составила 99,3±3,2 г/л, отмечался микроцитоз (MCV=76,4±1,2 фл) и гипохромия (MCH=22,5±0,9 пг) эритроцитов. Содержание ферритина (ФР) было снижено (13,2±3,7 нг/мл) по сравнению нормальными показателями (97,9±15,8 нг/мл), что свидетельствовало об истинной железодефицитной анемии. Содержание ИЛ-6 составило 1,1±0,4 пг/мл с колебаниями от 0 до 4,1 пг/мл, ГП-25 был значительно ниже нормы (1,5±0,4 нг/мл). Вторая группа ( $n=22$ ), с высоким содержанием NO, была отнесена к группе больных с АХЗ и функциональным дефицитом железа, которая характеризовалась высокой концентрацией ФР (539,6±122,4 нг/мл). ГП-25 составил 25,2±7,1 нг/мл и ИЛ-6 – 27,0±10,5 пг/мл, что достоверно выше, чем у больных с ЖДА (табл. 3, см. рисунок).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение, что содержание NO и обмен железа в организме два взаимосвязанных процесса. Цитокины, вырабатываемые под влиянием

янием нарушения восстановительно-окислительных процессов, в частности NO, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда, что приводит к укорочению жизни эритроцитов со 120 до 60–90 дней и ограничивают доступное использование железа даже при его достаточном содержании в организме. В результате развивается функциональный дефицит железа, т.е. важным патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушенная мобилизация железа из депо. Не вызывает сомнений, что существует определённая взаимосвязь между развитием окислительного стресса с накоплением высокотоксичных продуктов липопероксидации, влияющих на общий гомеостаз организма, и развитием анемического синдрома.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 12, 14–20 см. REFERENCES)

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука; 2001.
2. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во «АРТА»; 2008.
3. Горожанская Э.Г., Зубрихина Г.Н., Свиридова С.П. Свободнорадикальное окисление и основные механизмы антиоксидантной защиты в норме и при злокачественной патологии: Учебное пособие для врачей. М.: ГОУ МГ ФСО; 2010.
4. Соадаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезни органов дыхания. *Пульмонология*. 2012; 1: 5–10.
5. Герасименко М.Н., Титова Н.М., Зуков Р.А. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы в эритроцитах больных раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 12: 692–4.
6. 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.
7. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO<sub>x</sub>) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004; 50(1):79–85.
8. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестник РАМН*. 2000; 4: 3–5.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; 6: 15–8.
10. Марков Х.М. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца. *Вестник РАМН*. 2009; 92: 40–4.
11. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патологические свойства. *Терапевтический архив*. 2005; 1: 82–7.
13. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. М.: ЛИБРИКОМ; 2011.
20. Нестерова Ю.А., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Интерлейкин-6 в диагностике железодефицитного состояния у онкологических больных. *Медицинский алфавит*. 2017; 26 (323): 46–7.
1. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Mentshchikova E.B., Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects. Moscow: Nauka; 2001. (in Russian)
2. Mentshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk:ARTА;2008. (in Russian)
3. Gorozhanskaya E.G., Zubrikhina G.N., Sviridova S.P. Free radical oxidation and the main mechanisms of antioxidant protection in normal and malignant pathology. [Uchebnoe posobie dlya vrachej]. Moscow: GOU MG FSO; 2010. (in Russian)
4. Soadaeva S.K. Free radical damage mechanisms in respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2012, 1: 5–10. (in Russian)
5. Gerasimenko M.N., Titova N.M., Zukov R.A. Lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in red blood cells of patients with kidney cancer. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 2: 692–4. (in Russian)
6. Mentshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Oxidative stress: prooxidants and antioxidants. Moscow: Fima "Slovo"; 2006. (in Russian)
7. Golikov P.P., Nikolaev N.Yu. Method for determination of nitrite / nitrate (NO<sub>x</sub>) in blood serum. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2004; 50 (1):79–85. (in Russian)
8. Vanin A.F. Nitric oxide in biomedical research. *Vestnik RAMN*. 2000; 4:3–5. (in Russian)
9. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005; 6: 15–8. (in Russian)
10. Markov H.M. Nitric oxide and coronary heart disease. *Vestnik RAMN*. 2009; 92: 40–4. (in Russian)
11. Pokrovsky V.I., Vinogradov N.A. Nitric oxide, its physiological and pathological properties. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005; 1: 82–7. (in Russian)
12. Martin R.D., Eleanor K.C., John W.M. et all. Oxidative damage to extra cellular matrix and its role in human pathologies. *Biology Medicine*. 2008; 44: 1973–2001.
13. Starodubtseva M.N. Peroxynitrite in the physiology and pathology of blood cells. Moscow: LIBRICOM; 2011. (in Russian)
14. Porstmann T., Wietschke R., Schmechta H., Grunow R., Porstmann B., Bleiber R., Pergande M., Stachatt S., von Baehr R. A rapid and sensitive enzyme for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta*. 1998; 171: 1–10.
15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal.Bioch*. 1978; 86 (1): 271–8.
16. Townsend D.M., Tew K.D., Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2003; 57(3, 4): 145–55.
17. Galano A., Alvarez-Idaboy J.R. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defence action against free radicals. *RSC Advances*. 2011; 9 (1): 1763–71.
18. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev. Med* 2011; 62: 347–60.
19. Coyne D. Hepcidin; clinical utility as a diagnostic tool and the therapeutic target. *Kidney Int*. 2011; 3(80): 240–9.
20. Nesterova Yu.A., Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. Interleukin-6 in the diagnosis of iron deficiency in cancer patients. *Medit-sinskiy alfavit*. 2017; 26 (323): 46–7. (in Russian)

Поступила 31.03.21

Принята к печати 15.04.21