

Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Соменова О.В., Елизарова А.Л., Сытов А.В.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ДО И В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

С целью оценки нарушений, связанных с перекисным окислением липидов (ПОЛ), изучены показатели антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови 61 больного колоректальным раком (КРР). Из них 21 первичный больной, не получивший лечение и 40 больных со злокачественным поражением печени, ранее оперированных по поводу КРР. Исследования проведены до операции и в раннем послеоперационном периоде (1-10 сутки). Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей (доноры). В плазме крови определяли суммарное содержание метаболитов оксида азота (NOx), содержание супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА), количество тромбоцитов, содержание фибриногена и Д-димера. Содержание NOx у больных КРР (69,7%) до оперативного вмешательства было достоверно ниже ($24,9 \pm 0,9$ мкмоль/л) по сравнению с показателями контрольной группы ($28,4 \pm 0,9$ мкмоль/л), тогда как в группе ранее оперированных больных КРР с обширным злокачественным поражением печени и явлениями печёночной недостаточности, характерным оказалось значительное повышение содержания NOx ($35,6 \pm 1,2$ мкмоль/л). Повышение содержания NOx даёт основание рассматривать его не только как показатель эндотоксикоза, но и как маркер воспалительного процесса. У больных КРР до операции содержание СОД оказалось повышенным ($91,4 \pm 8,2$ нг/мл) по сравнению с показателями здоровых людей ($61,0 \pm 3,7$ нг/мл) в отличие от больных с метастазами в печени, у которых он был в 2 раза выше нормальных значений ($107,0 \pm 10,0$ нг/мл). У больных с метастатическим поражением печени уровень МДА был повышен до $6,4 \pm 0,4$ мкмоль/мл по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о значительном накоплении токсических продуктов перекисаации в организме. Состояние системы гемостаза у всех больных КРР характеризовалось выраженной гиперкоагуляцией – повышенным содержанием фибриногена (в 1,3-1,5 раза) и Д-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования (в 5-8 раз) и увеличением количества тромбоцитов (в 1,1-1,3 раза).

В раннем послеоперационном периоде состояние показателей антиоксидантного статуса больных КРР, оперированных радикально, характеризовалось дальнейшим сниженным содержанием метаболитов NOx: $24,4$ мкмоль/л на 3-и сутки и $22,3$ мкмоль/л на 10-е сутки после операции. Содержание СОД, как на 3-и сутки ($64,1 \pm 7,9$ нг/мл), так и на 10-е сутки ($75,4 \pm 7,4$ нг/мл) оставалась ниже дооперационного уровня ($91,4 \pm 8,2$ нг/мл). Уровень МДА постепенно снижался и к 10-м суткам нормализовался ($3,9$ мкмоль/мл). Содержание фибриногена в крови на 3-и и 10-е сутки оставалось высоким (488 ± 30 мг/дл и 491 ± 24 мг/дл), значительно выросло содержание в крови Д-димера ($2,66 \pm 0,5$ мкг/мл и $4,35 \pm 0,7$ мкг/мл соответственно). К 10-м суткам значительно увеличилось количество тромбоцитов ($441 \pm 40 \times 10^9$ /л) по сравнению с контролем. У больных КРР с метастатическим поражением печени содержание NOx на 5-е сутки оставалось высоким ($39,3 \pm 2,2$ мкмоль/л). Высокое содержание СОД к 5 суткам снизилось до $84,4 \pm 8,1$ нг/мл. В течение всего периода (на 1-е и 5-е сутки) наблюдения высокое содержание МДА ($7,1-9,9$ мкмоль/мл) указывало на значительное ухудшение детоксикационной функции печени. В системе гемостаза, по-прежнему, была высокая склонность к тромбообразованию: содержание Д-димера до операции составило $1,6 \pm 0,86$ мкг/мл, к 5-м суткам Д-димер увеличился в 5 раз ($7,6 \pm 1,3$ мкг/мл). Активация внутрисосудистого свертывания крови у больных колоректальным раком, нарастающая в послеоперационном периоде, диктует необходимость назначения антикоагулянтной профилактики венозных тромбозэмболических осложнений.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; оксид азота; антиоксидантная защита; система гемостаза; колоректальный рак; операционный период.

Для цитирования: Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Соменова О.В., Елизарова А.Л., Сытов А.В. Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и системы гемостаза до и в раннем послеоперационном периоде у больных колоректальным раком. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (3): DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-146-151>

Для корреспонденции: Добровольская Марина Михайловна, канд.биол. наук, науч. сотр.; e-mail: marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.01.2023

Принята к печати 25.01.2023

Опубликовано 20.03.2023

Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Somonova O.V., Elizarova A.L., Sytov A.B.

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION AND HEMOSTASIS SYSTEM INDICATORS BEFORE AND IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin» the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russian Federation

In order to assess the disorders associated with lipid peroxidation (LPO), the parameters of the antioxidant system (AOS) in the blood plasma of 61 patients with colorectal cancer (CRC) were studied. Of these, 21 primary patients who did not receive treatment and 40 patients with malignant liver disease, previously operated on for CRC. Studies were carried out before surgery and in the early postoperative period (1-10 days). The control group consisted of 60 practically healthy people (donors). In blood

plasma, the following was determined: the total content of metabolites of nitric oxide (NOx), the content of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA), the number of platelets, the content of fibrinogen and D-dimer. The content of NOx in patients with CRC (69.7%) before surgery was significantly lower ($24.9 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$) compared with the control group ($28.4 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$), while in the group of previously operated patients with CRC with extensive malignant liver damage and symptoms of liver failure, a significant increase in the content of NOx ($35.6 \pm 1.2 \mu\text{mol/l}$) was characteristic. An increase in the content of NOx gives reason to consider it not only as an indicator of endotoxemia, but also as a marker of the inflammatory process. In patients with CRC before surgery, the content of SOD was increased ($91.4 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$) compared with healthy people ($61.0 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$), in contrast to patients with liver metastases, in whom it was 2 times higher than normal values ($107.0 \pm 10.0 \text{ ng/ml}$). In patients with liver metastases, the MDA level was increased to $6.4 \pm 0.4 \mu\text{mol/ml}$ compared with the control, which may indicate a significant accumulation of toxic peroxidation products in the body. The state of the hemostasis system in all CRC patients was characterized by severe hypercoagulability – an increased content of fibrinogen (by 1.3-1.5 times) and D-dimer – one of the reliable and sensitive markers of thrombosis (by 5-8 times) and an increase in the number of platelets (by 1.3-1.5 times). 1.1-1.3 times). In the early postoperative period, the antioxidant status of patients with radically operated CRC was characterized by a further reduced content of NOx metabolites: $24.4 \mu\text{mol/l}$ on the 3rd day and $22.3 \mu\text{mol/l}$ on the 10th day after surgery. The content of SOD both on the 3rd day ($64.1 \pm 7.9 \text{ ng/ml}$) and on the 10th day ($75.4 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$) remained below the preoperative level ($91.4 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$). The level of MDA gradually decreased and returned to normal by the 10th day ($3.9 \mu\text{mol/ml}$). The content of fibrinogen in the blood on the 3rd and 10th days remained high ($488 \pm 30 \text{ mg/dl}$ and $491 \pm 24 \text{ mg/dl}$), the content of D-dimer in the blood increased significantly ($2.66 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ and $4.35 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, respectively). By the 10th day, the platelet count significantly increased ($441 \pm 40 \times 10^9/\text{l}$) compared to the control. In CRC patients with liver metastases, the NOx content remained high on the 5th day ($39.3 \pm 2.2 \mu\text{mol/l}$). The high content of SOD decreased to $84.4 \pm 8.1 \text{ ng/ml}$ by day 5. During the entire period (on the 1st and 5th days) of observation, a high content of MDA ($7.1-9.9 \mu\text{mol/ml}$) indicated a significant deterioration in the detoxification function of the liver. In the hemostatic system, there was still a high tendency to thrombosis: the content of D-dimer before surgery was $1.6 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$, by the 5th day D-dimer increased 5 times ($7.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$).

Activation of intravascular blood coagulation in patients with colorectal cancer, increasing in the postoperative period, dictates the need for anticoagulant prophylaxis of venous thromboembolic complications.

Key words: lipid peroxidation; nitric oxide; antioxidant protection; hemostasis; colorectal cancer; surgical period.

For citation: Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Somonova O.V., Elizarova A.L., Sytov A.B. Dynamics of lipid peroxidation, antioxidant protection and hemostatic system before and in the early postoperative period in patients with colorectal cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (3): 146-151 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-146-151>

For correspondence: Dobrovolskaya Marina Mikhaylovna, candidate of biological science, researcher; e-mail: 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>;
Somonova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>;
Elizarova A.L., <https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>;
Sytov A.B., <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 17.01.2023
Accepted 25.01.2023
Published 20.03.2023

Колоректальный рак (КРР) – один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований в развитых странах. В мире и России он занимает третье место по заболеваемости среди мужчин и второе – среди женщин. Печень является наиболее частым органом, в который метастазирует КРР. Одной из основных причин развития токсического синдрома у подавляющего большинства онкологических больных и, в частности, у больных КРР являются нарушения регуляции свободно-радикальных процессов, приводящие к разрушению структурной целостности клеточных мембран и накоплению токсических продуктов, которые снижают качество жизни больного и ухудшают результаты лечения [1]. Для больных КРР проблема операционного стресса особенно актуальна. Наличие злокачественной опухоли приводит к развитию нарушений белкового и углеводного обмена, коагулопатии, усугубляет состояние дисбаланса в системе свободно-радикального окисления и антиоксидантной защи-

ты, что отрицательно сказывается на эффективности проводимого лечения [2-6]. Доказано, что выраженность нарушений свободно-радикального окисления прямо коррелирует с травматичностью операции и тяжестью течения раннего послеоперационного периода, а также с риском развития послеоперационных осложнений. [1,4,7,8-10]. Поддержание стационарного уровня свободно-радикального окисления является важным звеном регуляции трансмембранного транспорта.

Согласно современным представлениям, универсальным регулятором важнейших физиологических и биохимических процессов является оксид азота (NO), обладающий широким спектром биологического действия и обеспечивающий стабильность гомеостаза в организме [11-15]. Нарушение его генерации лежит в основе механизма окислительного стресса и играет существенную роль в патогенезе и течении многих заболеваний, в том числе, и онкологических [16-18].

Отмечена корреляционная зависимость между уровнем оксида азота и концентрацией фибриногена и Д-димера. Имеются работы, подтверждающие представление о взаимодействии процессов перекисного окисления липидов (липопероксидации) и гемостаза [19].

На основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлено, что появление и рост злокачественной опухоли сопровождаются стойкой активацией свертывания крови и увеличением риска развития тромбозов, а дисбаланс в системе гемостаза на фоне опухолевого роста является одной из причин, способствующих прогрессированию новообразования. В клинических исследованиях выявлена связь между активацией системы гемостаза, ростом и метастазированием опухоли [20, 21].

В здоровом организме функционирует полностью сбалансированная система свободно-радикальных реакций. В процессах жизнедеятельности клетки способность свободных радикалов инициировать реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет существенную роль. Важное значение ПОЛ для организма заключается в обновлении мембран клеток и поддержании посредством этого структурного гомеостаза. Свободные радикалы постоянно образуются в процессе жизнедеятельности организма в качестве средств защиты против бактерий, вирусов, чужеродных и опухолевых клеток. В физиологических условиях ПОЛ протекает на крайне низком уровне, что предохраняет организм от накопления токсических продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности. Сохранение нормального стационарного свободно-радикального окисления достигается за счёт согласованной работы системы инициирования и регуляции свободно-радикального окисления липидов [22-24]. В организме человека ПОЛ имеет большое значение для обновления липидов мембран клеток и посредством этого поддержания структурного гомеостаза [25].

Пусковым моментом, способствующим развитию процесса свободно-радикального окисления, является образование супероксид-анион радикала, который атакует липидную основу клеточной мембраны, образуя при этом перекисные соединения с образованием активированных кислородных метаболитов (АКМ) [26, 27].

Главной и начальной преградой на пути образования активных форм кислорода (АФК) является супероксиддисмутаза (СОД). СОД катализирует реакцию дисмутации, то есть взаимодействие двух супероксидных радикалов (O_2^-) друг с другом, превращая токсичный супероксидный радикал в менее токсичную перекись водорода [28]. Напротив, снижение активности СОД способствует избытку продукции супероксида, который в этих условиях взаимодействует с NO, образуя крайне токсичный пероксинитрит.

Накопление токсических продуктов перекисидации приводит к повышению содержания малонового диальдегида (МДА) – промежуточного продукта свободно-радикального окисления. Выявленные кор-

реляции между степенью интоксикации организма и повышения содержания МДА, позволило назвать МДА маркером повреждения тканей [29]. Имеются многочисленные данные, указывающие, что повышение содержания МДА не только указывает на интенсификацию процесса ПОЛ, но и, являясь токсическим продуктом, способствует развитию эндогенной интоксикации организма.

Цель исследования – оценить роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и системы гемостаза у больных колоректальным раком до и после хирургического лечения.

Материал и методы. Исследован 61 больной КРР в возрасте от 25 до 80 лет. Из них: 21 первичный больной, не получавший лечение (группа 1), и 40 больных со злокачественным поражением печени, ранее оперированных по поводу КРР (группа 2). Исследования проведены до операции и в раннем послеоперационном периоде (1-10-е сутки). Контрольную группу (норма) составили 60 практически здоровых людей (доноры). У всех больных КРР в соответствии с целью и задачами исследования в плазме крови определялось суммарное содержание метаболитов оксида азота, содержание супероксиддисмутазы и малонового диальдегида. Для оценки состояния гемостаза определяли количество тромбоцитов, содержание фибриногена и Д-димера.

Общее содержание нитрита/нитрата (NO_x) в плазме крови определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитрата до нитрита гранулами кадмия в присутствии цинка и измеряли при длине волны 546 нм [12]. Метод определения содержания NO_x 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 [30]. 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. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450 нм микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия) и результаты выражали в нг/мл. Степень эндогенной интоксикации

оценивали по содержанию в плазме крови малонового диальдегида (МДА). Метод определения содержания МДА основан на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты [29], и измерении его содержания при длине волны 532 нм на спектрофотометре «Beckman DU-650». Результаты представляли в мкмоль/мл плазмы.

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программы «Статистика 7» непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ производили методом Спирмена.

Все обследуемые дали добровольное, информированное согласие на исследование.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что в плазме крови практически здоровых людей содержание NOx составило в среднем $28,4 \pm 0,9$ мкмоль/л, что полностью сопоставимо с данными других авторов, определявших уровень метаболитов оксида азота при помощи реактива Грисса [12]. Одновременно установлено, что содержание NOx у большинства обследованных больных КРР (69,7%) до оперативного вмешательства было достоверно ниже ($24,9 \pm 0,9$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

В группе ранее оперированных больных КРР с обширным злокачественным поражением печени и явлениями печёночной недостаточности (группа 2) 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. В этом случае проявляется токсическое действие NO, приводящее к воспалительно-некротическим изменениям в печени и развитию синдрома эндогенной интоксикации организма. Это даёт основание рассматривать повышение содержания NO не только как показатель эндотоксикоза, но и как маркер воспалительного процесса. Необходимо иметь в виду, что NO обладает широким спектром биологического действия, а его избыток так же, как и дефицит неблагоприятен для организма. 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 в инициации окислительного стресса, и является ведущим механизмом развития печёночной недостаточности.

Содержание СОД до операции как у больных КРР ($91,4 \pm 8,2$ нг/мл), так и у больных КРР с метастазами в печени ($107,0 \pm 10,0$ нг/мл) оказалось высоким ($p < 0,02$) по сравнению с показателями контрольной группы ($61,0 \pm 3,7$ нг/мл). Таким образом, увеличение СОД можно расценивать как усиление процессов дисмутации со стремлением к нормализации реакции ПОЛ.

У больных КРР с метастатическим поражением печени до оперативного вмешательства (группа 2) уровень МДА был в 1,5 выше нормы (см. табл. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более глубоких повреждениях процессов ПОЛ-АО защиты у больных метастатическим поражением печени, поступивших для хирургического лечения после первично удаленной опухоли КРР. Высокое содержание метаболитов NO в плазме крови больных отражает развитие воспалительного процесса, а высокое содержание СОД в 1,8 раза указывает на нарушение защитных функций АО защиты. Нарушение процессов ПОЛ заключается в достоверном ($p < 0,001$) повышении содержания в крови токсических его продуктов – МДА, что характеризует развитие окислительного стресса и нарастании эндогенной интоксикации в организме.

Состояние системы гемостаза у всех больных КРР характеризовалось выраженной гиперкоагуляцией – повышенным содержанием фибриногена в 1,3-1,5

Таблица 1

Показатели процессов системы ПОЛ-АО защиты и гемостаза у больных КРР до операции и больных КРР до оперативного удаления метастазов в печени

Показатели	Контрольная группа (n=60)	Больные КРР до операции (группа 1) (n= 21)	Больные КРР до оперативного удаления метастазов (группа 2) (n= 40)
NO _x , мкмоль/л			
X±m	28,4±0,9	24,9±0,9*	35,0±1,2***
Медиана	27,8	22,8	35,6
C ₂₅ -C ₇₅	25,6-30,4	20,2-29,1	29,1- 10,2
СОД, нг/мл			
X±m	61,0±3,7	91,4±8,2*	107,0±10,0*
Медиана	59	82,0	105,5
C ₂₅ -C ₇₅	55,6-70,4	52,1-98	93,0-147,0
МДА, мкмоль/мл			
X±m	4,3±0,1	5,1±0,2	6,4±0,4*
Медиана	4,4	4,9	6,5
C ₂₅ -C ₇₅	4,1-4,7	3,6-6,2	5,2-7,4
Фибриноген, мг/дл			
X±m	293±13	459±13,1*	386±30*
Медиана	282	444	334
C ₂₅ -C ₇₅	272-331	356-528	248-513
Д-димер, мкг/мл			
X±m	0,2±0,04	1,03±0,2*	1,6±0,3*
Медиана	0,19	0,69	1,44
C ₂₅ -C ₇₅	0,16-0,3	0,3-1,35	0,59-2,56
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л			
X±m	257±13	340±20*	279±20,4
Медиана	254	316	292
C ₂₅ -C ₇₅	210-315	275-365	210-314

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы; ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателями больных до операции с больными с первично удаленной опухолью до оперативного удаления метастазов в печени.

раза, Д-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования в 5-8 раз и увеличением количества тромбоцитов в 1,3 раза.

До операции у больных КРР, оперированных радикально (группа 1), стандартное обследование не выявило маркеров печеночной недостаточности: синтетическая функция печени до операции была не нарушена.

Состояние показателей антиоксидантного статуса больных КРР, оперированных радикально (группа 1), характеризуется в раннем послеоперационном периоде дальнейшим сниженным содержанием метаболитов NOx до 24,4±2,0 мкмоль/л на 3-и сутки и 22,3±0,9 мкмоль/л на 10-е сутки после операции (табл. 2).

Содержание СОД как на 3-и сутки (64,1±7,9 нг/мл), так и на 10-е сутки (75,4±7,4 нг/мл), оставалась ниже дооперационного уровня (91,4±8,2 нг/мл). Уровень МДА постепенно снижался и к 10-м суткам норма-

лизовался (3,9 мкмоль/мл). Содержание фибриногена в крови на 3-и и 10-е сутки оставалось высоким, не отличаясь от дооперационного периода. Содержание фибриногена в крови на 3-и и 10-е сутки (488±30 мг/дл и 491±24 мг/дл) оставалось высоким. В послеоперационном периоде отмечается дальнейшее увеличение уровня Д-димера (2,66±0,5 мкг/мл и 4,35±0,7 мкг/мл соответственно). К 10-м суткам значительно увеличилось количество тромбоцитов и составило 441±40 x10⁹/л. Несмотря на улучшение детоксикационной функции печени, полученные результаты свидетельствуют о склонности к тромбообразованию.

У больных КРР с метастатическим поражением печени в раннем послеоперационном периоде (группа 2) содержание NOx на 5-е сутки оставалось высоким (39,3±2,2 мкмоль/л) (табл. 3).

Высокое содержание СОД в 1-е сутки составило 141,0±11,1 нг/мл, а к 5-м суткам снизилось до (84,0±8,1 нг/мл). Высокое содержание МДА в течение всего периода наблюдения (7,2-9,8 мкмоль/мл) свидетельствовало о значительном ухудшении детоксикационной функции печени. В системе гемостаза, по-прежнему, обращало на себя внимание высокая склонность к тромбообразованию: содержание Д-димера до операции составило 1,6±0,86 мкг/мл, а к 5-м суткам Д-димер увеличился в 5 раз (7,6±1,3 мкг/мл). Таким образом, активация процессов ПОЛ и накопление в крови токсических продуктов у больных КРР с метастатическим поражением печени в послеоперационный период переходят определенный порог, когда существенно ухудшается внутриклеточный метаболизм, что является серьёзным препятствием для проведения метаболической коррекции, как дополнительной к основному лечению, с целью предупреждения развития тяжёлых послеоперационных осложнений [31, 32].

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено, что существует определенная взаимосвязь между развитием опухолевой патологии и окислительным стрессом. Анализ полученных результатов показал статистически значимое нарушение первичного звена в системе ПОЛ-АО защиты до начала лечения. У больных КРР обнаружен низкий уровень NOx с одновременно повышенным содержанием СОД и МДА, что способствует инициации окислительного стресса и является одной из причин развития эндогенной интоксикации организма. Важным результатом исследования явились данные о высоком уровне NOx у больных со злокачественным поражением печени и явлениями печеночной недостаточности. В этом случае высокий уровень NOx является одной из причин формирования воспалительно-метаболического синдрома, что даёт основание рассматривать оксид азота как маркер воспаления. Предложенные показатели могут быть использованы для оценки степени эндогенной интоксикации организма. Активация внутрисосудистого свертывания крови у больных колоректальным раком, нарастающая в послеоперационном периоде, диктует необходимость назначения антикоагулянтной профилактики венозных тромбозомболических осложнений.

Таблица 2

Показатели процессов системы ПОЛ-АО защиты и гемостаза у больных КРР до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа (n=60)	До операции (группа 1) (n=21)	После операции (n=21)	
			3-и сутки	10-е сутки
NO _x , мкмоль/л				
X±m	28,4±0,9	24,9±0,9*	24,4±2,0*	22,3±0,9*
Медиана	27,8	22,8	24,8	22,5
C ₂₅ -C ₇₅	25,6-30,4	20,2-29,1	18,5-29,2	19,3-23,5
СОД, нг/мл				
X±m	61,0±3,7	91,4±8,2*	64,1±7,9*	75,4±7,4
Медиана	59	82,0	59,5	70
C ₂₅ -C ₇₅	55,6-70,4	52,1-98	46-80	43-94
МДА, мкмоль/мл				
X±m	4,3±0,1	5,1±0,2	4,5±0,4	3,9±0,3**
Медиана	4,4	4,9	4,2	3,4
C ₂₅ -C ₇₅	4,1-4,7	3,6-6,2	3,3-5,7	2,7-4,7
Фибриноген, мг/дл				
X±m	293±13	459±13,1*	488±30*	491±24*
Медиана	282	444	514	500
C ₂₅ -C ₇₅	272-331	356-528	378-590	434-544
Д-димер, мкг/мл				
X±m	0,2±0,04	1,03±0,2*	2,66±0,5**	4,35±0,7**
Медиана	0,19	0,69	1,98	3,97
C ₂₅ -C ₇₅	0,16-0,3	0,3-1,35	1,58-3,36	1,7-6,2
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л				
X±m	257±13	340±20*	312±30	441±40*
Медиана	254	316	322	405
C ₂₅ -C ₇₅	210-315	275-365	248-374	353-501

Примечание. * – p < 0,01 по сравнению с показателями контрольной группы; ** – p < 0,01 по сравнению с показателями больных до операции.

Показатели процессов системы ПОЛ-АО защиты и гемостаза у больных КРР с метастатическим поражением печени до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа (n=60)	До операции (группа 2) (n=40)	После операции (n=40)		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
NO _x , мкмоль/л					
X±m	28,4±0,9	35,0±1,2*	32,2±1,4*	33,5±2,5	39,3±2,2*
Медиана	27,8	22,8	24,8	31,9	32,5
C ₂₅ -C ₇₅	25,6-30,4	20,2-29,1	18,5-29,2	27,8-39,6	31,3-50,2
СОД, нг/мл					
X±m	61,0±3,7	107,0±10,0***	141,0±11,1***	123,0±7,7*	84,0±8,1**
Медиана	59	105,5	121,0	114,5	51,0
C ₂₅ -C ₇₅	55,6-70,4	98,0-147,0	83,0-135,0	109,0-143,0	42,0-70,0
МДА, мкмоль/мл					
X±m	4,3±0,1	6,4±0,4	7,1±0,7*	6,7±1,0*	9,9±1,2***
Медиана	4,4	6,5	6,2	5,9	9,5
C ₂₅ -C ₇₅	4,1-4,7	5,2-7,4	4,9-8,6	4,1-7,9	8,3-12,4
Фибриноген, мг/дл					
X±m	293±13	386±30,0*	287±18	304±29	306±30
Медиана	282	334	282	278	350
C ₂₅ -C ₇₅	272-331	248-513	272-331	259-299	194-361
Д-димер, мкг/мл					
X±m	0,2±0,04	1,6±0,8*	7,2±1,1***	5,2±1,7	7,6±1,3***
Медиана	0,19	1,44	4,51	3,7	5,5
C ₂₅ -C ₇₅	0,16-0,3	0,59-2,56	3,2-9,7	3,6-5,6	3,3-9,7
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л					
X±m	257±13	279±20,4	254±17	208±59	224±39
Медиана	254	292	249	121	243
C ₂₅ -C ₇₅	210-315	210-314	210-298	113-302	142-282

Примечание. * – p < 0,01 по сравнению с показателями контрольной группы; ** – p < 0,01 по сравнению с показателями больных до операции.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6, 9-10, 20-24, 26-29, 31, 32 см. REFERENCES)

- Кит О.И., Набатова О.С., Златник Е.Ю., Павленко С.Г., Нистратова О.В. Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета у больных колоректальным раком в комплексном лечении иммуномодуляторами и антиоксидантами. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 286-9.
- Бритвин Т. А. Клинико-биохимические показатели в оценке течения и прогноза рака толстой кишки. Дис. канд. мед наук. Москва; 1999.
- Васильева Г.Н., Оболенский С.В. Профилактика эндотоксикоза в раннем послеоперационном периоде у больных со злокачественными опухолями толстой кишки. *Вестник хирургии*. 2003; 162(4): 72-5.
- Донскова Ю.С., Осипова Н.А., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Эделева Н.В. Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией. *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 3: 67-70.
- Мальков О.А. Комплексная профилактика тромботических осложнений у больных колоректальным раком на этапах хирургического лечения. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 5: 52-4.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 6(12): 13-9.
- Гавриленко Г.А., Кубышкин В.А., Тарасенко В.С., Белоклоков С.В. Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. *Хирургия*. 1999; 9: 16-21.
- Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестник РАМН*. 2000; 4: 3-5.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004; 50(1): 79-85.
- Соловьёва А.Г., Кузнецова В.П., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободно радикального окисления (обзор). *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 1(53): 228-33.
- Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. Содержание оксидов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 760-5.
- Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патологические свойства. *Терапевтический архив*. 2005; 1: 82-7.

16. Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 4(90): 23-31.
17. Луцкий М.А., Кукова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; 12(1): 24–8.
18. 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.
19. Зотова Ю.Д., Лапина С.Е., Дыдыкина В.Н. Свободно-радикальное окисление липидов в крови больных при злокачественных новообразованиях молочных желёз и головного мозга. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2013; 5(1): 160-3.
25. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Издательство «АРТА»; 2008.
30. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; 6: 15-8.

REFERENCES

1. Kit O.I., Nabatova O.S., Zlatnik E.Yu., Pavlenko S.G., Nistratova O.V. Dynamics of some indicators of cellular immunity in patients with colorectal cancer in complex treatment with immunomodulators and antioxidants. *Meditsinskie nauki. Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7:286-9. (in Russian)
2. Britvin T. A. Clinical and biochemical parameters in assessing the course and prognosis of colon cancer. Diss.... Moscow; 1999. (in Russian)
3. Vasilyeva G.N., Obolensky S.V. Prevention of endotoxemia in the early postoperative period in patients with malignant tumors of the colon. *Vestnik khirurgii*. 2003; 162(4): 72-5. (in Russian)
4. Donskova Yu.S., Osipova N.A., Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Sergeeva T.V., Edeleva N.V. The state of the antioxidant and immune systems in cancer patients at the stages of surgical treatment with intraoperative radiotherapy. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2004; 3: 67-70. (in Russian)
5. Malkov O.A. Complex prevention of thrombotic complications in patients with colorectal cancer at the stages of surgical treatment. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2001; 5: 52-4. (in Russian)
6. Barber M., Ross J.A., Fearon K. Disordered metabolic response with cancer and its management. *World J. Surgery*. 2000; 24(6): 681-9.
7. Vladimirov Yu.A. Free Radicals in Biological Systems. *Sorovskiy obrazovatel'nyi zhurnal*. 2000; 6(12): 13-19. (in Russian)
8. Gavrilenko G.A., Kubyshkin V.A., Tarasenko V.S., Beloklokov S.V. Lipid peroxidation in acute surgical diseases of the abdominal cavity. *Khirurgiya*. 1999; 9: 16-21. (in Russian)
9. Derin N., Izgut-Uysal V.N., Agac A., Aliciguzel Y. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2004; 55(3): 595-606. PMID: 15381830.
10. Mates J.M., Peres-Gomes C., De Gastro I.N. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*. 1999; 32(8): 595-603. DOI: 10.1016/s0009-9120(99)00075-2.
11. Vanin A.F. Nitric oxide in biomedical research. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2000; 4: 3-5. (in Russian)
12. Golikov P.P., Nikolaev N.Yu. Method for determination of nitrite/nitrate (NOx) in blood serum. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2004; 50(1): 79-85. (in Russian)
13. Solovyova A.G., Kuznetsova V.P., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. The role of nitric oxide in free radical oxidation processes. (review). *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 1(53): 228-33.
14. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseevskaya E.S. The content of nitric oxide oxides in the blood plasma of healthy individuals depending on age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(11): 760-5. (in Russian)
15. Pokrovsky V.I., Vinogradov N.A. Nitric oxide, its physiological and pathological properties. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 1: 82-7. (in Russian)
16. Metel'skaya V.A., Oganov R.G., Evsikov E.M., Teplova N.V. The relationship between the level of nitric oxide in peripheral blood and the nature of pathology of the cardiovascular system and internal organs in patients with primary arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2011; 90(4): 23-31. (in Russian)
17. Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Free radical oxidation of lipids and proteins is a universal process of vital activity of the organism. *Uspekhi sovremennogo obrazovaniya*. 2014; 12(1): 24–8. (in Russian)
18. Gerasimenko M.N., Titova N.M., Zukov R.A. Lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in erythrocytes of patients with kidney cancer. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 12: 692-4. (in Russian)
19. Zotova Yu.D., Lapina S.E., Dydykina V.N. Free radical oxidation of lipids in the blood of patients with malignant neoplasms of the mammary glands and brain. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2013; 5(1): 160-3. (in Russian)
20. Pietrantonio F., Di Nicolantonio F., Schrock A.B, Lee J., Tejpar S., Sartore-Bianchi A. et. al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2017; 109(12): 1-10. DOI: 10.1093/jnci/djx089. PMID: 29370427.
21. Aggarwal V, Tuli H.S, Varol A, Thakral F., Yerer M. B., Sak K. et.al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules*. 2019; 13; 9(11): 735. DOI: 10.3390/biom9110735. PMID: 31766246.
22. Olas B. The antioxidant, anti-platelet and anti-coagulant properties of phenolic compounds, associated with modulation of hemostasis and cardiovascular disease, and their possible effect on COVID-19. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1390. DOI: 10.3390/nu14071390.
23. Miller G.J, Bauer K.A., Howarth D.J., Cooper J A., Humphries S E, Rosenberg R D. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J. Thromb. Haemost*. 2004; 2: 2107-14.
24. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2020; 21(7): 363-83. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
25. Mentshchikova E.B., Zhenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA; 2008. (in Russian)
26. Ali S.S, Ahsan H., Zia M.K., Siddiqui T., Khan F. H. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J. Food Biochem*. 2020; 44(3): 13145. DOI: 10.1111/jfbc.13145. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960481.
27. Weidinger A., Kosovo A.V. Biological activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules*. 2015; 5: 472–84.
28. Porstmann T., Wietschke R., Schmechta H. et.al. A rapid and sensitive enzyme for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta*. 1998; 171: 1-10.
29. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem*. 1978; 86(1): 271-8.
30. Metel'skaya 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)
31. Kirtonia A., Sethi G., Garg M. The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cell Mol. Life Sci*. 2020; 77(22): 4459-83. DOI: 10.1007/s00018-020-03536-5. PMID: 32358622.
32. Poole L.P., Macleod K.F. Mitophagy in tumorigenesis and metastasis. *Cell Mol. Life Sci*. 2021; 78(8): 3817-51. DOI: 10.1007/s00018-021-03774-1. PMID: 33580835.