

Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, П.С. Качесова, Т.О. Лаптева, Т.В. Аушева, Л.А. Немашкалова, Л.К. Трепитаки, О.В. Пандова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Александровна Горошинская iagor17@mail.ru

Введение. Доказанная значимость нарушения свободнорадикальных процессов при онкопатологии обуславливает актуальность их изучения при саркомах мягких тканей (СМТ), отличающихся склонностью к рецидивированию и высокой смертностью больных.

Цель исследования – изучение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в лимфоцитах крови при первичных и рецидивных СМТ в зависимости от пола и возраста больных.

Материалы и методы. У 51 больного первичными СМТ, T2bN0M0 (17 мужчин и 34 женщины) и у 34 больных (14 мужчин и 20 женщин) с рецидивами проанализированы уровни продуктов перекисного окисления липидов малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, суммарная пероксидазная активность, уровень восстановленного глутатиона, исследованных спектрофотометрическими методами. Больные распределены по возрасту: ≤45 лет и >45 лет. Группы сравнения (доноры) составили 12 мужчин и 17 женщин, разделенных на такие же возрастные подгруппы.

Результаты. У мужчин >45 лет при первичных саркомах наблюдалось увеличение уровня диеновых конъюгатов в 2,2 раза, при рецидивах – в 2,4 раза, а у молодых мужчин – только при рецидивах в 2,6 раза. Уровень малонового диальдегида у мужчин не изменялся при первичных саркомах, при рецидивах он был снижен в обеих возрастных группах в 2,4–2,6 раза. У женщин с первичными СМТ отмечено повышение большинства изученных показателей в обеих возрастных группах в 1,6–1,9 раза. Наиболее выраженным (более чем в 3 раза) было повышение уровня диеновых конъюгатов и супероксиддисмутазы у пациенток старшей возрастной группы. Активность глутатионпероксидазы при первичных СМТ у молодых женщин увеличилась в 2,3 раза, а в старшей возрастной группе у больных обоего пола было – в 5 раз. При рецидивировании у 50 % женщин, у которых оно развилось не ранее 3 лет после лечения, обнаружены снижение обоих продуктов перекисного окисления липидов в 2,6–3,4 раза и у всех женщин почти 4-кратная активация супероксиддисмутазы и 8-кратная глутатионпероксидазы с увеличением уровня восстановленного глутатиона в 7 раз, что было значительно выше, чем у мужчин. Для женщин старшей возрастной группы при первичных СМТ характерно увеличение соотношения супероксиддисмутазы/суммарная пероксидазная активность почти в 3 раза, при рецидивировании – почти в 5 раз.

Заключение. При первичных СМТ активация перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин. Изменения большинства показателей более характерны для пациентов старших возрастных групп, в которых рецидивирование сопровождалось снижением уровня малонового диальдегида у больных обоего пола и максимальной активацией супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у женщин.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, пол больных, возраст больных, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):21–33. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33

REDOX STATUS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, P.S. Kachesova, T.O. Lapteva, T.V. Ausheva, L.A. Nemashkalova, L.K. Trepitaki, O.V. Pandova

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Irina Aleksandrovna Goroshinskaya iagor17@mail.ru

Introduction. The proven significance of free radical disorders in oncopathology determines the relevance of their study in soft tissue sarcomas (STS), which are characterized by a tendency to recurrence and high mortality of patients.

Aim. To study the indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in blood lymphocytes in primary and recurrent STS, depending on the sex and age of patients.

Materials and methods. In 51 patients with primary STS, T2bN0M0 (17 men and 34 women) and in 34 patients (14 men and 20 women) with relapses, the level of lipid peroxidation products – malondialdehyde and diene conjugates, activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, total peroxidase activity, the level of reduced glutathione were studied by spectrophotometric methods. Patients were divided by age: ≤ 45 years and >45 years. The comparison groups (donors) consisted of 12 men and 17 women divided into the same age subgroups.

Results. In men >45 years old with primary sarcomas, there was an increase in diene conjugates by 2.2 times, with relapses by 2.4 times, and in young men - only with relapses by 2.6 times. The level of malondialdehyde in men did not change with primary sarcomas, with relapses it was reduced in both age groups by 2.4–2.6 times. In women with primary STS, there was an increase in most of the studied parameters in both age groups by 1.6–1.9 times. The increase in diene conjugates level and superoxide dismutase activity was the most pronounced (>3 times) in patients of the older age group. The increase in glutathione peroxidase activity in primary STS in young women was 2.3 times, and in the older age group in patients of both sexes it was 5 times. In half of the women with relapses developed no earlier than 3 years after treatment, a decrease in both lipid peroxidation products by 2.6–3.4 times was found, and in all women almost 4-fold activation of superoxide dismutase and 8-fold glutathione peroxidase with an increase in the level of reduced glutathione by 7 times took place, which was significantly higher than in men. For women of the older age group, a 3-fold increase in the ratio of superoxide dismutase/total peroxidase activity is characteristic for primary STS and almost 5-fold for recurrence.

Conclusion. In primary STS, the activation of lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in women is more pronounced than in men. Changes in most indicators are more typical for patients of older age groups, in which relapse was accompanied by a decrease in malondialdehyde in patients of both sexes and maximum activation of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in women.

Keywords: soft tissue sarcomas, gender and age of patients, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Redox status of blood lymphocytes in patients with soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(3):21–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний мезенхимального происхождения и составляют всего 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых и 7–15 % – у детей [1]. По данным А. Ебраһимоу и соавт., стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости СМТ у взрослых резко увеличивается с возрастом, и его пик наблюдается у людей >65 лет [2]. У мужчин и женщин СМТ встречаются примерно с одинаковой частотой. В 2021 г. в России данная патология выявлена у 1587 мужчин и 1719 женщин, что составляет 2,34 и 2,20 случая на 100 тыс. населения каждого пола соответственно [3]. Несмотря на проводимую терапию, СМТ тканей легко рецидивируют и часто становятся метастатическими при средней или высокой степени злокачественности [4, 5]. Из-за агрессивного биологического поведения, относительной редкости и возможности возникновения практически в любой анатомической области многие подтипы сарком относят к особенно трудно поддающимся лечению опухолям [6].

Общепризнана роль свободнорадикальных процессов при злокачественном росте [7], однако при СМТ они изучены недостаточно, что в значительной

степени связано со сложностью набора репрезентативного числа больных. Предполагается, что в регуляции роста опухоли и метастазирования, усилении агрессивности саркомы наряду с секрецией воспалительных цитокинов и экзосом задействованы метаболиты, которые могут поддерживать необходимый уровень окислительного метаболизма опухолевых клеток [8]. Установлено, что воздействие на транскрипционный фактор SOX6 способствует пролиферации клеток саркомы Юинга, что дает возможность целевого терапевтического воздействия на окислительный стресс [6]. В плазме крови больных СМТ, а также саркомами костей выявлено увеличение показателей окислительного стресса при снижении антиоксидантного статуса [9, 10].

Усиление интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков, сопровождаемое нарушением антиоксидантной защиты, продемонстрировано при прогрессировании злокачественного процесса разных локализаций [11, 12], в том числе в исследованиях, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (Ростов-на-Дону) [13, 14]. Особая роль при онкологической патологии отводится глутатионовой системе. Восстановленный глутатион и глутатионзависимые ферменты защищают опухолевые

клетки от развития окислительного стресса, предотвращают их гибель и тем самым играют большую роль при прогрессировании опухоли [15]. Не менее важна в защите клеток крови и восстановлении оптимального окислительно-восстановительного баланса в организме больных при успешной противораковой терапии антиоксидантная система «глутатиопероксидаза – глутатион – глутатиоредуктаза». При прогрессировании заболевания наблюдается ее нарушение [16–18].

Цель исследования – изучение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в лимфоцитах крови при первичных и рецидивных СМТ в зависимости от пола и возраста больных.

Материалы и методы

У 51 больного (17 мужчин и 34 женщины) первичными СМТ (T2bN0M0) до лечения и 34 (14 мужчин и 20 женщин) – с рецидивами проанализированы уровень продуктов ПОЛ и ряд показателей антиоксидантной системы лимфоцитов крови. Пациенты были распределены по возрасту: мужчины с первичными СМТ ≤45 лет ($n = 9$), >45 лет ($n = 8$) и рецидивом заболевания ≤45 лет ($n = 4$) и >45 лет ($n = 10$); женщины с первичными СМТ ≤45 лет ($n = 12$), >45 лет ($n = 22$) и рецидивами заболевания >45 лет ($n = 20$). Группы сравнения составили 4 мужчины 25–29 лет, 8 мужчин 55–64 лет, 5 женщин 24 и 25 лет и 12 женщин 48–74 лет без онкологических заболеваний (доноры).

Выделение лимфоцитов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколлурографина (ρ равно 1,077 и 1,119 г/см³). После центрифугирования в течение 25 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g) лимфоциты, находившиеся в верхнем кольце, подвергались 2-кратному отмыванию 0,9 % раствором NaCl, и их суспензия использовалась для определения изучаемых показателей. О накоплении молекулярных продуктов ПОЛ судили по уровню наиболее стабильного соединения – малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты при длине волны 540 нм [19] на двухлучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), а также по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) при длине волны 233 нм [20] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и суммарной пероксидазной активности (СПА), отражающих 1-ю линию антиоксидантной защиты, а также по ее глутатионзависимому звену, для этого анализировали содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления

молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [19] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). Суммарную пероксидазную активность оценивали при длине волны 602 нм по образованию окрашенных продуктов при окислении бензида перекисью водорода, образуемой в реакции, катализируемой белками с пероксидазной активностью, на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Активность ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион. Содержание восстановленного глутатиона оценивали по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [19] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были применены реактивы 96–99 % чистоты Sigma-Aldrich (США), AppliChem (Германия) и Fluka (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t -критерию Стьюдента для 2 независимых выборок и непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартилей: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами с учетом поправки Бонферрони. При сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп – при $p < 0,0083$.

Результаты

При сравнении показателей свободнорадикального окисления у относительно здоровых мужчин и женщин (без онкологической патологии – группы доноров) оказалось, что в лимфоцитах содержание наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ – МДА – у мужчин имело тенденцию к превышению относительно женщин в 1,3 раза ($p = 0,0756$), а содержание первичных продуктов – ДК – напротив, было выше в 2 раза у женщин по сравнению с мужчинами ($p = 0,0287$). При этом в обоих случаях наиболее выраженные различия характерны для лиц молодого возраста (≤45 лет): более высокий уровень МДА наблюдался у мужчин (в 1,5 раза выше; $p = 0,0658$) и ДК – у женщин (в 2,9 раза выше; $p = 0,0012$), в то время как в группах лиц старшего возраста (>45 лет), хотя и проявлялась та же направленность, различия не достигали уровня тенденции к статистической значимости ($p > 0,1$) (табл. 1). Ак-

тивность СОД у мужчин была в среднем выше в 1,4 раза, чем у женщин ($p = 0,0412$), а СПА статистически значимо не зависела от пола. Отношение СОД к СПА у мужчин оказалось выше, чем у женщин, а коэффициент СОД/СПА существенно больше в младшей возрастной группе у лиц обоего пола (табл. 2). Статистически значимые возрастные различия выявлены у женщин <45 лет, у которых содержание ДК и активность СОД были выше в 3,3 раза ($p = 0,0000$) и в 1,6 раза ($p = 0,0491$) соответственно, а СПА имела тенденцию к повышению с возрастом у мужчин (в 1,4 раза; $p = 0,0671$).

При первичных СМТ у мужчин изменения были выявлены только в старшей возрастной группе (>45 лет). Наблюдалось увеличение содержания ДК в 2,5 раза ($p = 0,0004$) относительно группы доноров соответствующего

возраста и пола, а также в 1,7 раза ($p = 0,0015$) относительно больных СМТ <45 лет (см. табл. 1).

В отличие от мужчин у женщин с первичными СМТ отмечено повышение большинства изученных показателей свободнорадикального окисления в обеих возрастных группах. У пациенток <45 лет наблюдалось увеличение МДА в 1,9 раза ($p = 0,0001$) относительно доноров; его содержание превысило уровень у мужчин того же возраста с СМТ в 1,3 раза ($p = 0,0515$). Активность СОД имела тенденцию к повышению в 1,6 раза ($p = 0,0799$) у 75 % женщин (у 9 из 12; см. табл. 2), а содержание ДК оказалось ниже в 2,3 раза ($p = 0,0002$) относительно очень высокого уровня в группе здоровых молодых женщин. У пациенток старшей возрастной группы с первичной СМТ наблюдались увеличение уровня обоих продуктов ПОЛ (МДА в 1,4 раза

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов в лимфоцитах крови у больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 1. Characteristics of lipid peroxidation in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension
Доноры Donors	Все All	4,023 ± 0,303; 4,023 [3,395; 4,545] (n = 12)	3,504 ± 0,576; 3,504 [1,500; 5,760] (n = 11)	Все All	3,064 ± 0,303; 3,200 [2,180; 3,840] (n = 17) $p_2 = 0,0756$	7,103 ± 1,186; 4,740 [4,070; 10,670] (n = 17) $p_2 = 0,0287$
	25–29	3,670 ± 0,305; 3,820 [3,245; 4,095] (n = 4)	4,820 ± 0,543; 4,820 [3,880; 5,760] (n = 3)	24–25	2,523 ± 0,400; 2,523 [1,900; 3,200] (n = 5) $p_2 = 0,0658$	13,930 ± 1,143; 13,930 [12,500; 15,170] (n = 5) $p_2 = 0,0012$
	55–64	4,174 ± 0,432; 4,325 [3,395; 4,735] (n = 8)	3,129 ± 0,735; 2,365 [1,475; 4,640] (n = 8)	48–74	3,261 ± 0,391; 3,486 [2,500; 4,095] (n = 12)	4,259 ± 0,448; 4,244 [3,170; 4,870] (n = 12) $p_3 = 0,0000$
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤45 (29–43)	4,859 ± 0,588; 4,700 [3,580; 6,140] (n = 9)	4,569 ± 0,535; 4,860 [3,330; 5,810] (n = 9)	≤45 (26–45)	6,288 ± 0,402; 6,170 [5,120; 7,105] (n = 12) $p_1 = 0,0001$; $p_2 = 0,0515$	6,163 ± 0,913; 6,295 [3,545; 9,060] (n = 12) $p_1 = 0,0002$
	>45 (54–67)	3,908 ± 0,520; 3,790 [2,725; 4,600] (n = 8)	6,961 ± 0,870; 7,220 [4,800; 9,205] (n = 8) $p_1 = 0,0046$; $p_3 = 0,0297$	>45 (47–77)	4,723 ± 0,424; 4,030 [3,460; 4,740] (n = 22) $p_1 = 0,0302$	13,567 ± 1,357; 13,170 [7,67; 19,73] (n = 20) $p_1 = 0,0000$; $p_2 = 0,0065$; $p_3 = 0,0005$

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension
Рецидивы Recurrences	≤45 (27–34)	1,807 ± 0,228; 1,810 [1,410; 2,200] (n = 3) $p_1 = 0,0060$; $p_5 = 0,0162$	12,570 ± 1,339; 12,570 [10,250; 14,890] (n = 3) $p_1 = 0,0058$; $p_5 = 0,0000$	–	–	–
	>45 (50–83)	2,731 ± 0,335; 2,515 [1,900; 3,970] (n = 10) $p_1 = 0,0164$; $p_5 = 0,0660$	7,603 ± 0,776; 8,165 [6,453; 8,870] (n = 8) $p_1 = 0,0009$; $p_3 = 0,0092$	>45 (56–72) (медленное рецидивирование) >45 (56–72) (slow recurrence)	1,271 ± 0,118; 1,275 [1,000; 1,540] (n = 10) $p_1 = 0,0002$; $p_2 = 0,0007$; $p_5 = 0,0000$	1,270 ± 0,090; 1,270 [1,035; 1,505] (n = 8) $p_1 = 0,0000$; $p_2 = 0,0000$; $p_5 = 0,0000$
				>45 (57–72) (быстрое рецидивирование) >45 (57–72) (fast recurrence)	3,256 ± 0,287; 3,030 [2,560; 3,780] (n = 10) $p_4 = 0,0000$ $p_5 = 0,0345$	3,032 ± 0,328; 2,560 [2,310; 3,330] (n = 9) $p_1 = 0,0519$; $p_2 = 0,0000$; $p_4 = 0,0002$; $p_5 = 0,0000$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; $p_5 < 0,0083$. МДА – малоновый диальдегид; ДК – диеновые конъюгаты.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and old individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; at $p_5 < 0.0083$. MDA – malonic dialdehyde; CD – conjugated dienes.

($p = 0,0302$), ДК в 3,2 раза ($p = 0,0000$) и активации СОД у 59 % больных в 3,7 раза ($p = 0,0000$) относительно доноров. При этом содержание ДК и активность СОД статистически значимо превышали их уровни в группах мужчин с СМТ старшего возраста и молодых женщин с СМТ (в 1,7–2,2 раза; $p \leq 0,02$ во всех случаях). Обращает внимание 3-кратное увеличение соотношения СОД/СПА у женщин старшей возрастной группы с первичными СМТ (см. табл. 1 и 2).

При развитии рецидивов СМТ у мужчин обеих возрастных групп наблюдалось снижение содержания МДА и повышение уровня ДК. При этом в обоих случаях изменения были более выражены у пациентов молодого возраста, у которых уровень МДА был снижен в 2 раза ($p = 0,006$), ДК – повышен в 2,6 раза ($p = 0,0058$) относительно соответствующей группы

доноров (25–29 лет). У больных >45 лет (50–83 года) уровень МДА относительно доноров был ниже в 1,5 раза ($p = 0,0164$), а уровень ДК выше в 2,4 раза ($p = 0,0009$); содержание ДК было в 1,65 раза ниже, чем у больных <45 лет ($p = 0,0092$). У молодых мужчин с рецидивами СМТ СПА была увеличена в 2,1 раза ($p = 0,0021$) относительно доноров и превысила данный показатель у мужчин с рецидивами >45 лет в 1,4 раза ($p = 0,0314$). Это привело к разнонаправленному изменению соотношения СОД/СПА, отражающего сбалансированность антиоксидантного статуса, при рецидивировании у мужчин разных возрастных групп.

Что касается рецидивирования у женщин, в наше исследование попали только больные старшей возрастной группы, которых удалось разделить на 2 подгруппы в зависимости от времени развития рецидивов:

медленного рецидивирования (МР), при котором время их возникновения после ранее проведенного комбинированного лечения составило >3 лет, и быстрого рецидивирования (БР), при котором они появились в срок от 1 года до 3 лет. При МР наблюдалось снижение МДА в 2,6 раза ($p = 0,0002$), ДК – в 3,4 раза ($p = 0,0000$), а также увеличение активности СОД в 3,2 раза ($p = 0,0267$) относительно здоровых женщин старшей возрастной группы. При этом содержание обоих продуктов ПОЛ

при МР у женщин было ниже, чем при рецидивировании у мужчин >45 лет: МДА – в 2,1 раза ($p = 0,0007$), ДК – в 6 раз ($p = 0,0000$). При БР у женщин значимого изменения уровня продуктов ПОЛ относительно группы доноров не выявлено; содержание МДА и ДК было выше в 2,6 и 2,4 раза соответственно, чем при МР ($p \leq 0,0002$). Активность СОД превысила уровень доноров в 4,1 раза ($p = 0,0000$), активность фермента в лимфоцитах мужчин с рецидивами – в 1,6 раза ($p = 0,0666$). При этом соот-

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и суммарная пероксидазная активность (СПА) в лимфоцитах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 2. Superoxide dismutase (SOD) activity and total peroxidase activity (TPA) in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men				Женщины Women			
	Возраст, лет Age, years	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA
Доноры Donors	Все All	3,024 ± 0,358; 3,135 [1,972; 3,639] (n = 12)	0,0725 ± 0,0066; 0,0713 [0,0600; 0,0800] (n = 10)	–	Все All	2,125 ± 0,246; 2,125 [1,304; 2,616] (n = 17) $p_2 = 0,041189$	0,1000 ± 0,0189; 0,080 [0,0500; 0,1000] (n = 17)	–
	25–29	3,624 ± 0,595; 3,608 [2,888; 4,361] (n = 4)	0,0567 ± 0,0047; 0,0534 [0,0500; 0,0634] (n = 4)	63,9	24–25	2,908 ± 0,313; 2,908 [2,405; 3,319] (n = 5)	0,0625 ± 0,0153; 0,0625 [0,0300; 0,0800] (n = 5)	46,5
	55–64	2,767 ± 0,445; 3,007 [1,637; 3,626] (n = 8)	0,0820 ± 0,0091; 0,0810 [0,0600; 0,0900] (n = 6) $p_3 = 0,067099$	33,7	48–74	1,841 ± 0,291; 1,391 [1,249; 2,550] (n = 12) $p_2 = 0,084931$; $p_3 = 0,049058$	0,1136 ± 0,0254; 0,0750 [0,0550; 0,1668] (n = 12)	16,2
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤45 (29–43)	4,170 ± 0,618; 3,298 [3,073; 4,249] (n = 9)	0,0746 ± 0,0123; 0,0640 [0,0500; 0,0735] (n = 9)	55,9	≤45 (26–45)	3,849 ± 0,710; 3,755 [2,122; 5,111] (n = 12)* 4,776 ± 0,696; 3,990 [3,660; 6,153] (n = 9)** $p_1 = 0,079961$	0,1006 ± 0,0151; 0,0974 [0,0500; 0,1300] (n = 11)	38,3
	>45 (54–67)	2,789 ± 0,457; 2,928 [1,463; 3,864] (n = 8) $p_3 = 0,099104$	0,0925 ± 0,0135; 0,0925 [0,0800; 0,1100] (n = 6)	32,6	>45 (47–77)	5,701 ± 1,316; 4,311 [0,636; 7,430] (n = 22)* $p_1 = 0,040471$ 6,761 ± 0,899 (n = 13)** $p_1 = 0,000043$; $p_2 = 0,003916$; $p_3 = 0,019355$	0,1129 ± 0,0244; 0,1100 [0,0700; 0,1129] (n = 9)	50,5

Окончание табл. 2
End of table 2

Группа Group	Мужчины Men				Женщины Women			
	Возраст, лет Age, years	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA
Рецидивы Recurrences	≤45 (27–34)	4,085 ± 0,379; 4,270 [3,558; 4,613] (n = 4)	0,1200 ± 0,0113; 0,1201 [0,1062; 0,1339] (n = 4) $p_1 = 0,002073$; $p_4 = 0,046092$	34,0	–	–	–	–
	>45 (50–83)	4,816 ± 0,989; 3,337 [2,921; 6,256] (n = 10)	0,0867 ± 0,0066; 0,0867 [0,0800; 0,0867] (n = 5) $p_3 = 0,031365$	55,5	>45 (56–72) (медленное рецидивирование) >45 (56–72) (slow recurrence)	5,820 ± 2,528; 3,879 [2,500; 5,820] (n = 5) $p_1 = 0,026723$	–	–
	–	–	–	–	>45 (57–72) (быстрое рецидивирование) >45 (57–72) (fast recurrence)	7,634 ± 0,945; 7,740 [7,273; 8,279] (n = 7) $p_1 = 0,000001$; $p_2 = 0,066635$	0,0982 ± 0,0130; 0,0940 [0,0670; 0,1190] (n = 6)	77,7

*Данные для всех обследованных больных. **Данные для больных с повышенной активностью СОД.

*Data for all examined patients. **Data for patients with increased activity of SOD.

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями у мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями у молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$).

Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнениях в группах доноров для p_2 и p_3); p_2 и $p_3 < 0,017$; $p_4 < 0,0083$.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and old individuals; p_4 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2 , and $p_3 < 0.017$; $p_4 < 0.0083$.

ношение СОД/СПА у женщин с БР было почти в 5 раз больше, чем у доноров, и превосходило данный коэффициент в других группах, что свидетельствует о том, что наибольшее нарушение работы ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты характерно именно для БР СМТ у женщин.

С учетом доказанной роли глутатионовой системы в развитии и протекании злокачественного процесса ряда других локализаций мы проанализировали содержание восстановленного глутатиона и активность основного антиоксидантного глутатионзависимого фермента – глутатиопероксидазы (ГПО) – в клетках крови больных СМТ. В ходе сопоставления исследованных показателей в лимфоцитах здоровых мужчин и женщин было выявлено, что как содержание вос-

становленного глутатиона, так и активность ГПО у мужчин были выше, чем у женщин (табл. 3). У мужчин относительно женщин наблюдалось превышение в 1,4 раза содержания глутатиона в общей группе (без разделения по возрасту) ($p = 0,006$), а в старшей возрастной группе – в 1,6 раза ($p = 0,0304$). Активность ГПО у мужчин была выше, чем у женщин в общей группе в 2,7 раза ($p = 0,0000$), в возрасте <45 лет – в 3,9 раза ($p = 0,0000$), в возрасте >45 лет – в 2 раза ($p = 0,0106$). Различия по возрасту выявлены только для ГПО у мужчин, у которых в младшей группе активность фермента оказалась больше в 1,9 раза ($p = 0,0018$).

При первичных СМТ у больных ≤45 лет наблюдалось увеличение в 1,3 раза содержания глутатиона: у мужчин на уровне тенденции ($p = 0,0939$), у женщин –

в 1,8 раза ($p = 0,0078$). Активность ГПО у молодых мужчин была понижена в 1,7 раза ($p = 0,0067$), а у женщин, напротив, – повышена в 2,3 раза ($p = 0,0000$) относительно этих показателей в соответствующих полу и возрасту группах доноров, в результате чего половые различия в активности фермента минимизировались (см. табл. 3).

Для больных старшей возрастной группы с первичными СМТ было характерно резкое увеличение активности ГПО (у женщин – в 4,8 раза и у 2 из 7 мужчин – в 5,1 раза ($p \leq 0,0003$) относительно доноров, при этом в обоих случаях выявлено превышение ферментативной активности по сравнению с молодыми больными:

в 1,8 раза у женщин ($p = 0,0154$) и в 4,6 раза у мужчин ($p = 0,0000$). Содержание восстановленного глутатиона у мужчин >45 лет не отличалось от этого показателя у доноров, а у женщин превышало уровень доноров в 3,1 раза ($p = 0,0032$) и показатель в соответствующей группе больных мужчин – в 1,9 раза ($p = 0,0648$).

При рецидивировании СМТ у молодых мужчин наблюдались увеличение содержания глутатиона в 1,6 раза ($p = 0,0117$) и падение активности ГПО в 3,9 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с этими показателями у доноров. У мужчин в >45 лет при рецидивировании отмечена тенденция к повышению активности ГПО в 1,7 раза ($p = 0,0859$) относительно доноров

Таблица 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО) в лимфоцитах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 3. Glutathione levels and glutathione peroxidase (GPO) activity in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионпер- оксидаза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионпер- оксидаза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein
Доноры Donors	Все All	35,99 \pm 3,48; 35,34 [27,79; 44,42] (n = 12)	227,62 \pm 27,19; 227,62 [149,85; 305,39] (n = 11)	Все All	25,16 \pm 1,49; 25,56 [22,88; 28,88] (n = 14) $p_2 = 0,006008$	85,83 \pm 7,39; 85,83 [61,08; 104,25] (n = 14) $p_2 = 0,000011$
	25–29	35,51 \pm 4,37; 33,31 [31,10; 35,55] (n = 6)	314,28 \pm 6,20; 314,28 [314,28; 321,96] (n = 5)	24–25	28,33 \pm 0,72 28,33 [28,14; 28,88] (n = 5)	92,73 \pm 15,59 92,73 [76,43; 101,32] (n = 5) $p_2 = 0,000001$
	55–64	36,64 \pm 5,84 39,46 [24,47; 46,57] (n = 6)	162,63 \pm 31,12; 162,63 [101,44; 215,23] (n = 6) $p_3 = 0,001850$	48–74	23,57 \pm 2,15; 23,57 [19,22; 27,29] (n = 9) $p_2 = 0,030448$	82,38 \pm 8,15; 83,19 [61,08; 104,25] (n = 9) $p_2 = 0,010558$
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	47,05 \pm 4,31; 52,52 [32,65; 57,46] (n = 9) $p_1 = 0,093865$	179,69 \pm 29,91; 177,95 [108,21; 261,34] (n = 7) $p_1 = 0,006657$	≤ 45 (26–45)	51,46 \pm 4,76; 47,70 [38,66; 64,09] (n = 12) $p_1 = 0,007778$	216,43 \pm 11,43; 209,26 [186,07; 224,27] (n = 11) $p_1 = 0,000024$
	>45 (54–67)	39,30 \pm 3,77; 37,24 [30,91; 52,70] (n = 7)	834,05 \pm 144,25; 834,05 [689,80; 978,30] (n = 2)* $p_1 = 0,000275$; $p_3 = 0,000030$ 201,83 \pm 17,65; 197,84 [179,39; 207,91] (n = 5)**	>45 (47–77)	73,27 \pm 9,76; 62,47 [44,10; 80,83] (n = 22) $p_1 = 0,003229$; $p_2 = 0,064820$	394,01 \pm 48,25; 394,06 [200,06; 519,34] (n = 22) $p_1 = 0,000322$; $p_3 = 0,015398$

Окончание табл. 3
End of table 3

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионперокси- даза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/ мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионперокси- даза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein
Рецидивы Recurrences	≤ 45 (27–34)	57,24 \pm 4,88; 57,24 [51,26; 63,22] (n = 4) $p_1 = 0,011729$	79,74 \pm 2,94; 79,74 [76,14; 83,34] (n = 4) $p_1 = 0,000000$; $p_5 = 0,052630$	–	–	–
	>45 (50–83)	44,95 \pm 5,57; 43,18 [35,96; 51,99] (n = 10)	269,95 \pm 40,56; 277,58 [146,79; 310,94] (n = 10) $p_1 = 0,085916$ $p_3 = 0,013496$ $p_5 = 0,000354$	>45 (56–72) (медленное рецидивиро- вание) >45 (56–72) (slow recurrence)	168,27 \pm 26,58; 166,08 [124,33; 188,80] (n = 6) $p_1 = 0,000014$; $p_2 = 0,000048$; $p_5 = 0,000344$	472,63 \pm 85,50; 470,30 [298,39; 491,24] (n = 6) $p_1 = 0,000081$ $p_2 = 0,0029541$
	–	–	–	>45 (57–72) (быстрое рецидивиро- вание) >45 (57–72) (fast recurrence)	155,23 \pm 20,20; 145,61 [112,34; 196,74] (n = 8) $p_1 = 0,000005$ $p_2 = 0,000027$ $p_5 = 0,000357$	766,82 \pm 71,92; 766,82 [580,41; 969,07] (n = 9) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,000010$ $p_4 = 0,021330$ $p_5 = 0,000222$

*Больные с высокой активностью ГПО. **Больные с низкой активностью ГПО.

*Patients with high GPO activity. **Patients with low GPO activity.

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 – между показателями у мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 – между показателями у молодых и пожилых лиц; p_4 – между показателями при медленном и быстром рецидивировании; p_5 – между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнениях в группах доноров для p_2 и p_3); при p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; при $p_5 < 0,0083$.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 – compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 – between values for men and women in the corresponding group; p_3 – between young and old individuals; p_4 – between slow and fast recurrences; p_5 – between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; at $p_5 < 0.0083$.

и в 3,4 раза ($p = 0,0135$) относительно мужчин ≤ 45 лет с рецидивами. Значимое изменение содержания глутатиона отсутствовало (см. табл. 3).

Другая картина наблюдалась при рецидивировании СМТ у женщин. Независимо от скорости рецидивирования отмечено многократное увеличение как содержания глутатиона, так и активности ГПО. При МР уровень глутатиона был выше в 7 раз ($p = 0,0000$), ГПО – в 5,7 раза ($p = 0,0001$), при БР – в 6,6 раза ($p = 0,0000$) и 9,3 раза ($p = 0,0000$) соответственно. Во всех случаях содержание обоих показателей глутатионовой системы при рецидивировании у женщин статистически значимо (p от 0,003 до 0,0000) превосходило их уровень у мужчин с рецидивами той же возрастной группы (>45 лет).

При БР активность ГПО была в 1,6 раза ($p = 0,0213$) выше по сравнению с МР (см. табл. 3).

Сопоставление результатов больных с первичными опухолями и рецидивами показало, что у мужчин молодого возраста при рецидивах МДА был ниже в 2,7 раза ($p = 0,0162$), а ДК, напротив, – выше в 2,8 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с этими показателями при первичных СМТ (табл. 1). В старшей возрастной группе статистически значимым был лишь более низкий (ниже в 1,5 раза) уровень МДА ($p = 0,0273$). По активности СОД различий не выявлено, а СПА оказалась выше в 1,6 раза ($p = 0,0461$) при рецидивах у молодых мужчин (см. табл. 2). Активность ГПО имела тенденцию к снижению при рецидивах у мужчин обеих возрастных групп по сравнению

с более высоким уровнем этого показателя при первичном процессе (см. табл. 3).

У женщин, в отличие от мужчин, при рецидивах уровень обоих продуктов ПОЛ был значительно ниже, чем при первичных СМТ в старшей возрастной группе: МДА в 3,7 раза ($p = 0,0000$) при МР и в 1,5 раза ($p = 0,0345$) при БР, ДК — в 10,7 и в 4,5 раза соответственно ($p = 0,0000$). При этом значимых различий в активности ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты (СОД и СПА) не наблюдалось, но при рецидивах выявлено увеличение в 2,1–2,3 раза глутатионовой системы по сравнению с первичными СМТ ($p = 0,0003$) (о чем свидетельствовало более высокое содержание восстановленного глутатиона в лимфоцитах) и в 1,9 раза — активности ГПО при БР ($p = 0,0002$). Таким образом, активация глутатион-зависимого звена антиоксидантной защиты коренным образом меняла течение рецидивного процесса у женщин по сравнению с мужчинами, у которых рецидивирование сопровождалось в большинстве случаев ингибированием ГПО (см. табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, у мужчин старшей возрастной группы при первичных саркомах наблюдалось увеличение содержания ДК в 2,2 раза, при рецидивах — в 2,4 раза, а у молодых мужчин — только при рецидивах в 2,6 раза. Уровень МДА у мужчин не изменялся при первичных саркомах, а при рецидивах был ниже в обеих возрастных группах в 2,4–2,6 раза. У женщин с первичными СМТ отмечено увеличение большинства изученных показателей в обеих возрастных группах в среднем в 1,6–1,9 раза. Наиболее выраженным (более чем в 3 раза) было повышение ДК и СОД у пациенток старшей возрастной группы; значимое превышение уровня этих показателей выявлено относительно групп мужчин старшего возраста с СМТ и молодых женщин с СМТ (в 1,7–2,2 раза). Активность ГПО при первичных СМТ у молодых женщин увеличилась в 2,3 раза, а в старшей возрастной группе у больных обоего пола активация фермента была 5-кратной. При рецидивировании у 50 % женщин, у которых оно развивалось в течение 3 лет и менее после лечения, обнаружены снижение обоих продуктов ПОЛ в 2,6–3,4 раза, а у всех женщин — повышение активации СОД почти в 4 раза и ГПО — в 8 раз и уровня ВГ — в 7 раз, что было значительно выше, чем у мужчин. Обращает внимание 3-кратное увеличение соотношения СОД/СПА у женщин старшей возрастной группы с первичными СМТ и почти 5-кратное — при рецидивировании.

Таким образом, анализ показателей, характеризующих уровень свободнорадикальных процессов в лимфоцитах крови и особенно их антиоксидантный статус, показал, что как при первичных СМТ, так и при рецидивах изменения были более выражены у женщин, чем у мужчин. Наиболее значительные нарушения выяв-

лены при рецидивировании у женщин, что проявлялось в многократном повышении активности основных антиоксидантных ферментов СОД и ГПО.

Уменьшение соотношения СОД/СПА у мужчин пожилого возраста с первичными СМТ, обусловленное увеличением СПА при отсутствии изменений СОД, свидетельствует о нарушении 1-й линии антиоксидантной защиты и, по-видимому, способствует более сильному повышению уровня ДК по сравнению с молодыми мужчинами, у которых увеличения СПА при первичных СМТ не наблюдалось.

Наличие у мужчин и женщин существенных различий в метаболизме липидов [21], являющихся важнейшим субстратом окислительных процессов, позволяет предположить возможность их усугубления при злокачественном росте. Резкое снижение обоих продуктов ПОЛ у женщин при рецидивировании СМТ скорее всего связано с усилением процессов катаболизма и уменьшением запаса липидного субстрата, что может способствовать более тяжелому течению заболевания по сравнению с мужчинами. Наряду с другими факторами одной из причин этого является более значительная интенсификация окислительных процессов при первичном развитии СМТ у женщин.

Данные, имеющиеся в литературе, относятся в основном к показателям окислительного стресса и антиоксидантной системы только в плазме крови и лишь при первичных саркомах без разделения больных по полу и возрасту. Так, в исследовании F.M. Nathan и соавт., в которое вошли 27 пациентов с саркомами костей и 20 — с СМТ (всего 28 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 7 до 78 лет, показано увеличение МДА в плазме крови в 3 раза и в моче — в 5,7 раза, а также снижение активности СОД и каталазы в плазме крови в 4,5 и в 1,8 раза соответственно относительно здоровых лиц [9]. В работе V. Dhurree и соавт. (2022) продемонстрировано повышение уровня МДА в 3,1 раза в плазме крови у 14 больных в возрасте от 6 до 62 лет (10 мужчин и 4 женщины) с саркомами костей при снижении активности СОД в 3,8 раза по сравнению со здоровыми лицами. При этом по сравнению с больными доброкачественными опухолями костей при саркомах уровень МДА был увеличен в 1,3 раза, а активность СОД снижена в 1,9 раза [10]. В исследованиях, проведенных ранее в нашем центре, было показано, что среднее значение содержания МДА в эритроцитах крови у 42 больных первичными СМТ до начала лечения превышало уровень доноров в 2,1 раза. При этом наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение активности СОД на 11,8 %, каталазы — на 18,6 % с повышением активности ГПО в 2,1 раза и содержания восстановленного глутатиона на 19,3 % [22]. Таким образом, в исследованиях, проведенных как на цельной плазме, так и на клетках крови при первичных СМТ, продемонстрирована интенсификация

ПОЛ в крови. При этом, согласно нашим данным, более выраженное увеличение продуктов ПОЛ происходит в лимфоцитах женщин при отсутствии изменений у большинства обследованных мужчин. Что касается СОД, статистически значимое (3-кратное) снижение активности фермента в лимфоцитах мы наблюдали только у 41 % женщин (в возрасте 47–77 лет) с первичными СМТ. Как и в эритроцитах [22], в лимфоцитах происходит усиление глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты, более характерное для больных >45 лет.

Следует отметить, что снижение уровня МДА в эритроцитах и нормализация соотношения ферментов антиоксидантной защиты у больных СМТ, у которых химиотерапевтическое лечение предшествовало операции, коррелировали с более чем 2-кратным снижением количества местных рецидивов и/или отдаленных метастазов при 4-летнем наблюдении за пациентами [22]. Исследование активности антиоксидантных ферментов и содержания МДА в тканях, полученных от больных СМТ во время операции, показало формирование в опухоли устойчивости к окислительному стрессу и усиление окислительных процессов в условно интактной ткани [23]. При этом проведение неoadъювантной химиотерапии приводило к 2-кратной активации СОД в ткани опухоли и снижению содержания МДА как в опухоли, так и в окружающих ее тканях.

Выявленные нами увеличение интенсивности ПОЛ при первичных саркомах и его снижение при рецидивах коррелировали с изменениями фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor А, VEGF-A), имеющими ту же направленность в сыво-

ротке крови больных СМТ [24], что подтверждает взаимосвязь системы VEGF и свободнорадикального окисления. В то же время уровни инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (insulin-like growth factor 1, IGF-1 и insulin-like growth factor 1, IGF-2) снижались при первичных саркомах, а при рецидивировании наблюдалось резкое увеличение IGF-2 у женщин, сопровождаемое повышением содержания IGF-связывающего белка-переносчика IGFBP2, выраженность которого отражала степень злокачественности опухоли и была максимальной при БР [25].

Таким образом, комплексное исследование различных факторов роста и свободнорадикальных процессов свидетельствует о сложном взаимовлиянии этих систем при развитии первичных СМТ и об особенностях их изменений при рецидивировании, зависящих в значительной степени от пола и возраста больных.

Заключение

Нарушение большинства показателей свободнорадикальных процессов более характерно для больных старшей возрастной группы, в которой рецидивирование сопровождалось снижением уровня МДА у больных обоего пола и максимальной активацией СОД и ГПО у женщин. Изменения показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты при первичных и рецидивных СМТ в лимфоцитах у женщин выражены в большей степени, чем у мужчин. Наибольшее нарушение сопряженной работы ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты, сопровождаемое усилением ее глутатионзависимого звена, выявлено при БР СМТ у женщин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Saggiaro M., D'Angelo E., Bisogno G. et al. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: where we are. *Front Oncol* 2020;10:76. DOI: 10.3389/fonc.2020.00076
- Ebrahimpour A., Chehrassan M., Sadighi M. et al. Soft tissue sarcoma of extremities: descriptive epidemiological analysis according to national population-based study. *Arch Bone Jt Surg* 2022;10(1):67–77. DOI: 10.22038/ABJS.2021.53750.2676
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):200–29. DOI: 10.3322/caac.21605
- Roszik J., Mustachio L.M., Livingston J.A. et al. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. DOI: 10.3390/cancers13205249
- Grünewald T.G., Alonso M., Avnet S. et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med* 2020;12(11):e11131. DOI: 10.15252/emmm.201911131
- Sarmiento-Salinas F.L., Perez-Gonzalez A., Acosta-Casique A. et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci* 2021;284:119942. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119942
- Bonuccelli G., Avnet S., Grisendi G. et al. Role of mesenchymal stem cells in osteosarcoma and metabolic reprogramming of tumor cells. *Oncotarget* 2014;5(17):7575–88. DOI: 10.18632/oncotarget.2243
- Nathan F.M., Singh V.A., Dhanoa A., Palanisamy U.D. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2011;11:382. DOI: 10.1186/1471-2407-11-382
- Dhupper V., Yadav U., Verma M. et al. Oxidative stress in primary bone tumors: a comparative analysis. *Cureus* 2022;14(5):e25335. DOI: 10.7759/cureus.25335
- Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer* 2019;18(1):65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y
- Perillo B., Di Donato M., Pezone A. et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med* 2020;52(2):192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2
- Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной

- распространенностью и течением заболевания. Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. (Серия: Естественные науки.) 2017; 4-2(196-2):10–9. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
- Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V. et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya VUZ. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki = Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. (Natural Sciences.)* 2017;4-2 (196-2):10–9. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
13. Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И. и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования* 2019;1:3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28440>.
Goroshinskaya I.A., Medvedeva D.E., Surikova E.I. et al. The state of oxidative metabolism in the blood of patients with gastric cancer with different histotype of the tumor. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2019;1:3. (In Russ.). Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28440>.
14. Corso C.R., Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;128:43–57. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
15. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. 284 с.
Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. *Oxidative stress. Pathological conditions and diseases.* Novosibirsk: Siberian University Publ., 2017. 284 p. (In Russ.).
16. Goroshinskaya I., Popova N., Menshenina A. et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *Int J Gynecologic Cancer* 2019;29:A218–9. DOI: 10.1136/ijgc.2019.ESGO.362
17. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М. и др. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. *Исследования и практика в медицине* 2021;8(4):12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1
Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M. et al. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. *Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(4):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1
18. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. С.-Петербург: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.
Arutunyan A.V., Dubinina E.E., Zyбина N.N. *Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines.* St. Petersburg: “Foliant” Publ., 2000. 104 p. (In Russ.).
19. Копылова Т.Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн.: *Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени.* Рига, 1982. 135 с.
Kopylova T.N. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: *Cellular and subcellular experimental pathology of the liver.* Riga, 1982. 135 p. (In Russ.).
20. Lebeck J. Editorial: sexual dimorphism in glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:166. DOI: 10.3389/fendo.2016.00166
21. Качесова П.С., Горошинская И.А., Андрейко Е.А. и др. Состояние свободнорадикальных процессов в эритроцитах больных саркомами мягких тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2014;4:67–70.
Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Andreiko E.A. et al. The state of free radical processes in erythrocytes of patients with soft tissue sarcomas. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research* 2014;4:67–70. (In Russ.).
22. Качесова П.С., Андрейко Е.А., Горошинская И.А. и др. Влияние неoadъювантной комбинированной химиотерапии на аутосредах на состояние антиоксидантной системы опухоли и окружающих неоплазму тканей у больных саркомами мягких тканей. *Фундаментальные исследования* 2013;5-2:291–5
Kachesova P.S., Andreiko E.A., Goroshinskaya I.A. et al. Influence of neoadjuvant combined chemotherapy on autotmedia on the state of the antioxidant system of the tumor and tissues surrounding the neoplasm in patients with soft tissue sarcomas. *Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research* 2013;5-2:291–5. (In Russ.).
23. Каплиева И.В., Жукова Г.В., Сагатыян С.А. и др. Особенности содержания некоторых компонентов системы сосудистых эндотелиальных факторов роста в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. *Современные проблемы науки и образования* 2022;3:96.
Kapljeva I.V., Zhukova G.V., Sagatelyan S.A. et al. Features of some components of the system of vascular endothelial growth factors in the blood of mature and elderly men with primary and recurrent soft tissue sarcomas. *Modern Problems of Science and Education* 2022;3:96 (In Russ.).
24. Горошинская И.А., Каплиева И.В., Сагатыян С.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2022;14(4):44–52. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-4-44-52
Goroshinskaya I.A., Kapljeva I.V., Sagatelyan S.A. et al. Insulin-like growth factors and their transfer protein in the blood of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2022;14(4):44–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-4-44-52

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования;
Е.М. Франциянц: утверждение тематики исследования, редактирование;
П.С. Качесова: редактирование, подбор литературы;
Л.Н. Ващенко, Т.О. Лаптева, Т.В. Аушева, О.В. Пандова: диагностика и лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания;
Л.А. Немашкалова, П.С. Качесова, Л.К. Трепитаки: получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.

Authors' contribution

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kapljeva: development of the concept and design of the study;
E.M. Frantsiyants: approval of the research topic, editing;
P.S. Kachesova: editing, selection of literature;
L.N. Vashchenko, T.O. Lapteva, T.V. Ausheva, O.V. Panova: diagnosis and treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the course of the disease;
L.A. Nemashkalova, P.S. Kachesova, L.K. Trepitaki: obtaining biochemical data, drawing up series for their analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Л.Н. Вашенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>

П.С. Качесова / P.S. Kachesova: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

Т.В. Аушева / T.V. Ausheva: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

Л.А. Немашкалова / L.A. Nemashkalova: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

О.В. Пандова / O.V. Pandova: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.06.2023. **Принята к публикации:** 05.07.2023.

Article submitted: 01.06.2023. **Accepted for publication:** 05.07.2023.