

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006-052:616.45-001.1/3:546.23

© Коллектив авторов

### СЕЛЕН И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Э.Г. Горожанская, С.П. Свиридова, М.М. Добровольская,  
Г.Н. Зубрихина\*, Ш.Р. Кашия*

ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина” РАМН,  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24; тел.: (499)-324-90-15;  
факс: (499)-324-90-15; эл. почта: zubrlab@ronc.ru

С целью выявления особенностей нарушений свободнорадикальных процессов в сыворотке крови 94 нелеченных онкологических больных с различной локализацией опухоли (рак желудка, толстой кишки, молочной железы, яичников, гемобластозы) были определены уровень селена и показатели окислительного стресса (суммарное содержание метаболитов оксида азота – NOx, уровень супероксиддисмутазы – Cu/ZnСОД и малонового диальдегида – МДА, а также активность каталазы). У 40 больных со злокачественным поражением печени и клиническими признаками печёночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде была проведена сравнительная оценка эффективности применения селен-содержащего препарата “Селеназа” (пентагидрат селенита натрия). Было установлено, что уровень селена у онкологических больных на 25-30% ниже нормы и составляет  $73,0 \pm 2,6$  мкг/л при норме 110-120 мкг/л. Обнаружен сниженный уровень NOx у больных при всех локализациях опухолевого процесса ( $22,1 \pm 1,1$  мкМ при норме  $28,4 \pm 0,9$  мкМ). Исключение составили больные с обширным злокачественным процессом в печени, у которых уровень NOx оказался значительно выше нормы ( $p < 0,001$ ). Высокий уровень NOx оказывает токсическое воздействие на гепатоцит, вызывая метаболические расстройства и воспалительно-некротические изменения в печени. Повышенное содержание СОД и МДА при нормальных значениях каталазы было обнаружено у всех обследованных больных. Применение “Селеназы” в послеоперационном периоде больным с опухолями печени повышало уровень селена на 10-12%, что сопровождалось понижением содержания NOx и СОД и более ранним восстановлением детоксикационной и синтетической функции печени. Полученные данные указывают на интенсификацию окислительного стресса и метаболические расстройства при злокачественном процессе, что является основанием для проведения метаболической коррекции.

**Ключевые слова:** селен, оксид азота, окислительный стресс, онкологические больные.

**ВВЕДЕНИЕ.** Согласно современным представлениям, одно из ведущих мест в патогенезе многих заболеваний и патологических состояний принадлежит реактивным кислородным радикалам и связанными с ними нарушениями молекулярных механизмов их детоксикации. Имеется

\* - адресат для переписки

## СЕЛЕН И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

достаточное количество данных, свидетельствующих, что у онкологических больных даже на начальных стадиях злокачественного заболевания возникают нарушения в окислительно-восстановительной системе и разбалансировка системы антиоксидантной защиты, в результате чего в организме накапливаются токсические продукты перекисидации, что значительно усугубляет течение процесса и, кроме того, является серьёзным препятствием для полноценного противоопухолевого лечения [1]. Это обстоятельство является основанием для разработки методов коррекции метаболических расстройств путём использования антиоксидантных препаратов в комплексном лечении онкологических больных, что имеет существенное значение в регуляции процесса свободнорадикального окисления и оказывает влияние на детоксикационные и иммунологические системы организма.

В настоящее время одним из перспективных антиоксидантных средств являются препараты, содержащие селен. Физиологическое значение селена и селенопротеинов, их роль в биологических процессах в норме и при различных патологиях в последние годы активно изучаются [2-4].

Селен – жизненно необходимый микроэлемент, дефицит которого выявляется при многих заболеваниях и критических состояниях [5-8]. Установлено, что селен обладает широким спектром действия, участвует в различных биохимических процессах. Его основная функция заключается в участии в качестве кофактора во многих ферментативных реакциях организма, поддерживая активность селеносодержащих ферментов и селенопротеинов. Он проявляет свои клинические и биохимические эффекты прежде всего благодаря повышению активности ряда ключевых ферментов, а также при взаимодействии с другими неферментными механизмами. Участие селена в окислительных процессах и особенно в работе ферментативных антиоксидантов является основой его антиоксидантных свойств. В этом случае функциональная роль селена как антиоксиданта реализуется путём включения его в качестве кофактора в ферментативную систему глутатиона. Использование селена для синтеза селензависимой глутатионпероксидазы является важным для процесса свободнорадикального окисления, так как этот фермент, разрушающий гидро- и липопероксиды, играет основную роль в механизмах антиоксидантной защиты клетки и активно участвует в метаболических процессах, связанных с детоксикацией. Будучи неотъемлемой частью глутатионпероксидазы (в связанной с белком форме аминокислоты селеноцистеина), селен участвует в защите мембранных липидов и других клеточных компонентов от окислительного повреждения свободными радикалами. В последние годы обнаружена новая функция селеносодержащей глутатионпероксидазы и потенциально других селенопротеинов, содержащих селеноцистеин и селенометионин, которая заключается в защите эндотелия от повреждающего действия пероксинитрита [9]. Токсичный пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), образующийся в результате сопряжённой реакции оксида азота с супероксид анионом, продуцирует высокореакционные гидроксильные радикалы, способствует развитию окислительного стресса, оказывая при этом цитотоксическое действие на клетку. Инактивируя пероксинитрит, селеносодержащая глутатионпероксидаза предотвращает опасные реакции окисления и нитрования, в которые вступает пероксинитрит. В этой реакции, активность которой зависит от уровня восстановленного глутатиона, глутатионпероксидаза функционирует как пероксинитритредуктаза, восстанавливая  $\text{ONOO}^-$  до нитрит-аниона  $\text{NO}_2^-$ . При этом образуется селеновая кислота, которая затем восстанавливается до исходного состояния

двумя молекулами глутатиона [10]. В результате исследований было определено, что селензависимая глутатионпероксидаза не только является частью антиоксидантной системы глутатиона, но и активно участвует в процессах детоксикации, инактивируя наряду с органическим пероксидом (ROOH) и пероксинитрит (ONOOH). Активность этих процессов в значительной степени зависит от уровня селена, поскольку его низкая концентрация уменьшает активность глутатионпероксидазы и других селен-содержащих ферментов, что способствует накоплению токсических продуктов и дальнейшему развитию свободнорадикальных реакций. Учитывая важную роль селензависимых ферментов, обладающих свойствами антиоксидантов, и их непосредственное влияние на процесс инактивации агрессивного пероксинитрита, использование селенсодержащих препаратов может иметь существенное значение в регуляции процесса свободнорадикального окисления и оказать влияние на степень эндогенной интоксикации организма. Особо важное значение эти исследования представляют у онкологических больных с тяжелыми функциональными и метаболическими нарушениями, требующими адекватной коррекции.

**МЕТОДИКА.** В сыворотке крови определяли уровень селена и показатели окислительного стресса (суммарное содержание метаболитов оксида азота – NOx, уровень супероксиддисмутазы – Cu/ZnСОД и уровень малонового диальдегида – МДА, а также активность каталазы).

Для выявления особенностей нарушений течения свободнорадикального окисления в организме при злокачественном процессе были обследованы 94 нелеченных онкологических больных с различной локализацией опухоли (рак желудка – 27, толстой кишки – 22, молочной железы – 10, яичников – 15, гемобластозы – 20). В качестве контроля обследовали 40 практически здоровых людей в возрасте 25-60 лет. Получено информированное согласие практически здоровых и больных на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом РОНЦ.

Кроме того, была произведена сравнительная оценка эффективности применения селен-содержащего препарата “Селеназа” (пентагидрат селенита натрия) у 40 больных со злокачественным поражением печени, ранее оперированных по поводу колоректального рака. Для этого исследования были составлены 2 группы (по 20 больных в каждой группе), сопоставимые по степени распространенности процесса и тяжести клинического состояния. В раннем послеоперационном периоде после расширенной резекции печени у них были отмечены клинические признаки печёночной недостаточности, требующие метаболической коррекции. В связи с этим после операции больным 1-й группы в течение 5 дней дополнительно к стандартной интенсивной терапии внутривенно вводили препарат “Селеназа” по следующей схеме: в 1-е сутки 2 мг и в последующие 4 дня по 1 мг. Больные 2-й группы (группа сравнения) получали только стандартную терапию. Кровь для исследования брали натощак до операции и в 1-е, 3-ьи, 5-е сутки после операции (у больных 1-й группы кровь исследовали до введения Селеназы).

Суммарное содержание метаболитов оксида азота (NOx) определяли при помощи реактива Грисса микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия). Метод определения содержания NOx 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 нитратредуктазу [11], либо гранулированный кадмий [12] или ванадий [13]. Концентрацию нитрита регистрируют по азо-красителю, образующемуся в реакции с реактивом Грисса. В данной работе при исследовании суммарного содержания метаболитов оксида азота в параллельных опытах были использованы в качестве восстановителя нитратредуктаза и гранулированный кадмий. Оба метода хорошо воспроизводимы, полученные результаты практически полностью сопоставимы и не зависят от применённого восстановителя. Конечный продукт регистрировали при длине волны 546 нм, и результаты выражали в мкМ.

Одновременно изучали содержание супероксиддисмутазы – СОД, активность каталазы и уровень малонового диальдегида – МДА. Содержание Cu/ZnСОД измеряли тест-набором для иммуноферментного анализа, который основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидазным конъюгатом моноклональных антител [14]. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450 нм микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr и результаты выражали в нг/мл сыворотки. Содержание МДА определяли общепринятым методом, основанным на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты [15], и измерении его содержания при длине волны 532 нм на спектрофотометре “Beckman DU-650”. Результаты представляли в мкМ. Об активности каталазы судили по скорости утилизации перекиси водорода [16].

Уровень селена определяли методом флуориметрии в НИИ питания РАМН, результаты выражали в мкг/л [17].

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы “Statistica 6” непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ произведен методом Спирмена. Результаты в таблице представлены в виде средних величин ± ошибка средней и медиан ( $C_{25}$ - $C_{75}$ ), на рисунках – в виде медиан.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Установлено, что в сыворотке крови практически здоровых людей ( $n=40$ ) содержание селена составляет 110-120 мкг/л, в то время как у большинства онкологических больных независимо от локализации опухоли, в том числе и у больных с метастатическим поражением печени, уровень селена оказался достоверно ниже нормы на 20-35% и не превышал 75 мкг/л (рис. 1). Аналогичные результаты были получены многими авторами при исследовании больных раком матки, яичников, вульвы [18], молочной железы [19], желудочно-кишечного тракта [20] и при гемобластозах [21]. Исследователи полагают, что гипоселенемия может быть обусловлена перераспределением селена в организме в связи с накоплением его в опухолевых клетках [19, 21], что ещё раз подтверждает ранее описанное свойство опухоли как “ловушки” жизненно важных метаболитов [22]. Предполагают также, что основным механизмом понижения концентрации селена в крови являются изменения его метаболизма в тканях организма, возникающие при развитии патологического процесса, в том числе и злокачественного [5, 21]. В то же время следует отметить, что пониженный уровень селена был обнаружен при многих критических состояниях, особенно при полиорганной недостаточности, септических состояниях, системных воспалительных реакциях и других патологиях [4, 6, 8].

Причины снижения уровня селена многообразны и могут зависеть, в том числе, от анорексии, алиментарного фактора, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и мочевой системы, а также от других причин, которые необходимо учитывать при оценке содержания селена в организме. Вопрос о причине гипоселенемии при опухолевом процессе окончательно не решён. Тем не менее, в любом случае низкий уровень селена в организме онкологических больных играет определённую роль в активации процесса свободнорадикального окисления, поскольку при этом снижается активность селензависимой глутатионпероксидазы, что способствует повышению продукции гидроперекисей и образованию пероксинитрита, обладающего большей реакционной способностью, чем оксид азота или супероксидный радикал, и являющегося одной из причин развития токсического синдрома. Низкий уровень селена и вследствие этого недостаточная активность пероксинитритредуктазы, является одним из факторов усиления окислительного стресса. Образование пероксинитрита является связующим звеном между NO и системой генерации в клетках активированных кислородных метаболитов и играет существенную роль в процессе эндогенной интоксикации организма.

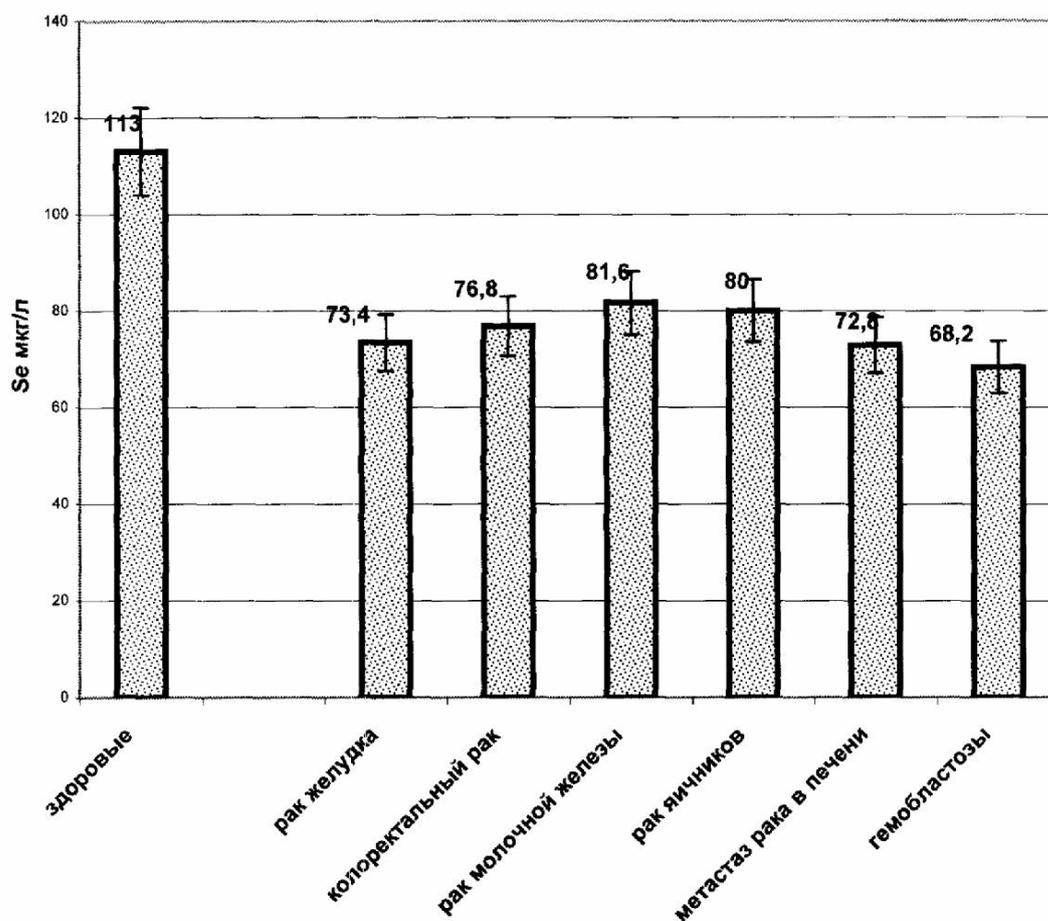


Рисунок 1.

Содержание селена в сыворотке крови в норме и у больных злокачественными новообразованиями.

## СЕЛЕН И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Одним из основных патофизиологических механизмов, играющих важную роль в развитии эндотоксикоза является окислительный стресс, в инициации которого существенную роль играет NO как основной регулятор внутри- и межклеточных процессов, обеспечивающих стабильность гомеостаза организма. В то же время эта молекула потенциально токсична, так как при взаимодействии с супероксид анионом образует агрессивный пероксинитрит, который продуцирует высокореакционноспособные гидроксильные радикалы, приводящие к клеточной интоксикации [23, 24].

Результаты исследования показали, что содержание NOx в плазме крови здоровых людей составляет  $28,4 \pm 0,9$  мкМ (таблица), что полностью сопоставимо с данными других авторов, определявших уровень метаболитов оксида азота при помощи реактива Грисса [12, 13]. Одновременно установлено, что содержание NOx у большинства обследованных онкологических больных (69,7%) было достоверно ниже по сравнению с нормой независимо от локализации первичной опухоли ( $p < 0,01$ ) и не превышало 23,3 мкМ (рис. 2). Понижение концентрации NOx у онкологических больных может быть связано с интенсификацией сопряжённой реакции NO и супероксид аниона, в результате которой содержание NO может уменьшаться. Вместе с тем следует обратить особое внимание на результаты обследования группы больных с обширным злокачественным поражением печени и явлениями печёночной недостаточности, для которых характерным оказалось значительное повышение содержания NOx (на 25-30%) по сравнению с нормой (рис. 2), а у некоторых больных этот показатель оказался выше нормальных значений более, чем в 2 раза. Повышенное содержание NOx отражает, а, возможно, и определяет, метаболические и функциональные нарушения в клетках печени. Известно, что печень, занимающая центральное место во многих метаболических и иммунных процессах, является одним из основных органов, клетки которого активно генерируют NO при различных патологических состояниях, и инициация окислительного стресса является ведущим механизмом развития печёночной недостаточности [25]. Отсюда следует, что повышенный синтез NO и активация свободнорадикального окисления в клетках печени могут оказать существенное влияние на формирование метаболического синдрома, основой которого является нарушение проницаемости мембран, повреждение внутриклеточных органелл и изменение функциональной активности гепатоцита, что проявляется угнетением синтетической и детоксикационной функции печени и повышением активности ферментов, характеризующих цитолитические процессы. В этом случае проявляется токсическое действие NO, приводящее к воспалительно-некротическим изменениям в печени и развитию синдрома эндогенной интоксикации организма. Повышение содержания NOx (на 25%) было обнаружено и у онкогематологических больных при функциональных нарушениях и воспалительных процессах в печени, связанных с лекарственной гепатотоксичностью [26]. Полученные результаты подтверждают, что высокая концентрация NO оказывает токсическое воздействие на гепатоцит, вызывая воспалительно-некротические изменения, что даёт основание рассматривать повышение содержания оксида азота не только как показатель эндотоксикоза, но и как маркёр воспалительного процесса [27]. При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что оксид азота обладает широким спектром биологического действия, а его избыток так же, как и дефицит неблагоприятен для организма.

Таблица. Динамика показателей окислительного стресса в до и послеоперационном периоде у онкологических больных со злокачественным поражением печени при применении селена.

Исследуемые группы показатели	Здоровые люди	Больные до операции	Послеоперационный период				
			1 сутки (до селена)	3 сутки		5 сутки	
				селен +	селен-	селен+	селен-
<b>Селен (мкг/л)</b>							
средняя ± ошибка средней	110±7,0	73,0±2,6*	76,0±2,3	82,0±2,1	74,0±9,0	88,0±3,2	76,0±7,0
медиана	113	72,8	74,1	83,5	84	87,6	78,2
C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	102-120	72-80	73-78	76-87	82-86	80-92	68-85
<b>NOx (мкМ)</b>							
средняя ± ошибка средней	28,4±0,9	35,0±1,2	31,0±1,4	34,9±3,4	33,5±2,5	29,5±1,2	39,3±2,2**
медиана	27,8	35,6	31,0	35,2	31,9	31,3	38,5
C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	25,6-30,4	29,1-40,2	28,6-37,4	28,0-42,6	27,8-39,6	26,3-33,0	31,3-50,2
<b>СОД (нг/мл)</b>							
средняя ± ошибка средней	61,0±3,7	107,0±10*	141,0±11,0	73,0±11	123,0±7,7	84,0±11	59,0±5,8**
медиана	59	105,5	121,0	57,0	114,5	74,0	51,0
C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	55 - 70	93-147	83-135	52-83	109-143	48-107	42-70
<b>МДА(мкМ)</b>							
средняя ± ошибка средней	4,3±0,1	6,4±0,4*	7,2±0,6	5,4±0,6	6,7±1,0	6,4±1,1	9,8±1,2**
медиана	4,4	6,5	6,6	5,1	5,9	6,3	9,5
C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	4,1-4,7	5,2-7,4	5,3-10,2	3,2-7,7	4,1-7,9	4,3-8,9	8,3-12,4

Примечание: \* - p < 0,001 по сравнению с показателями здоровых; \*\* - p < 0,05 по сравнению с больными на 5-тые сутки после операции, получавшими селен.

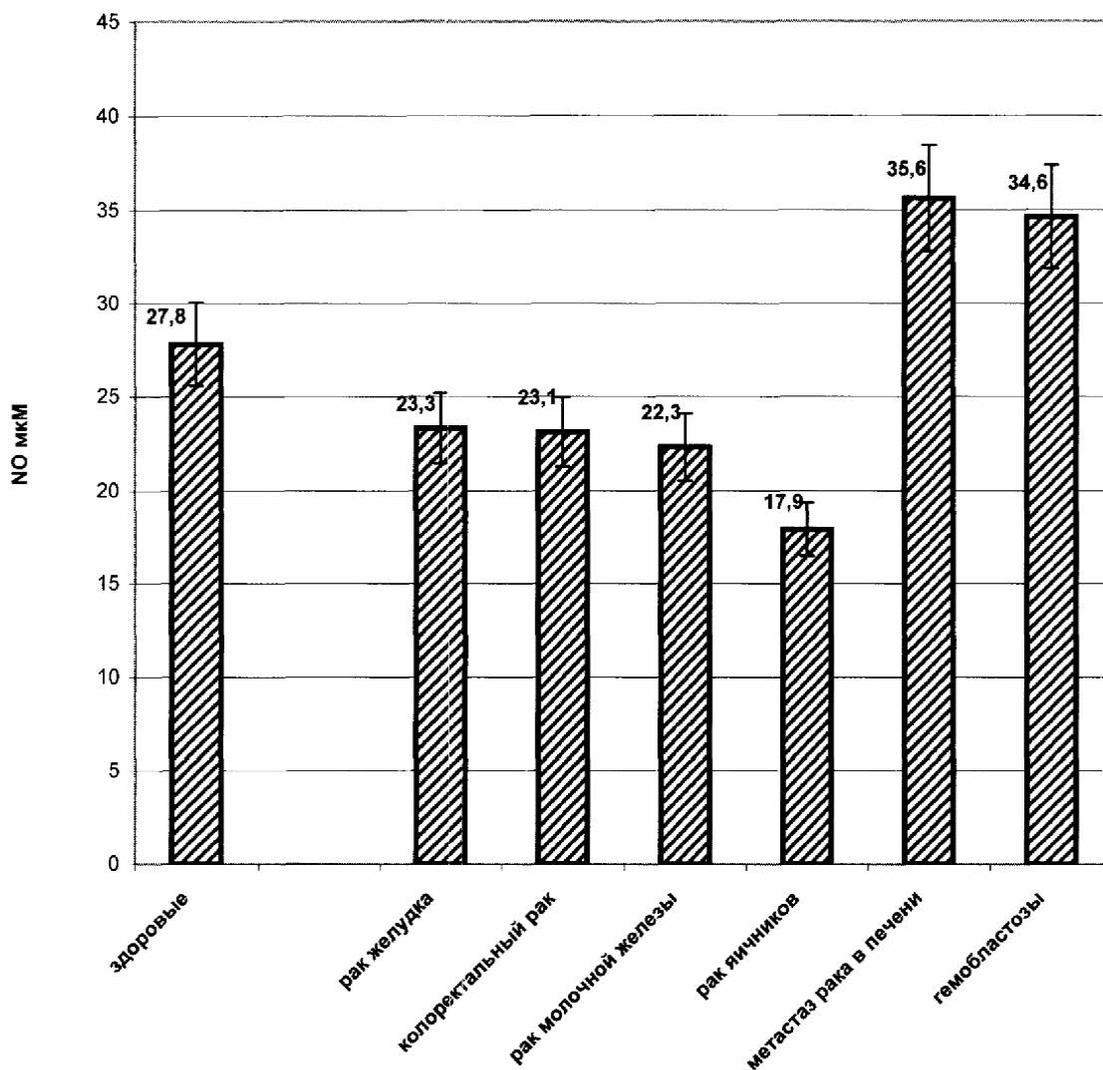


Рисунок 2.

Содержание оксида азота в сыворотке крови в норме и у больных злокачественными новообразованиями.

Сравнительные исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты выявили повышение содержания СОД у всех обследованных больных по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ), в том числе и у больных с печёночной недостаточностью как при злокачественном поражении печени, так и при лекарственной гепатотоксичности у онкогематологических больных, содержание фермента у которых было повышено более, чем в 2 раза (рис. 3). Активность каталазы при этом оставалась в пределах нормы. Обнаруженная корреляционная зависимость между содержанием NO и СОД ( $r=0,59$ ,  $p=0,0057$ ) подтверждает их конкурентные взаимоотношения за супероксид-радикал, что несомненно оказывает влияние на образование токсичного пероксинитрита, инактивация которого зависит от селен-содержащей пероксинитритредуктазы.

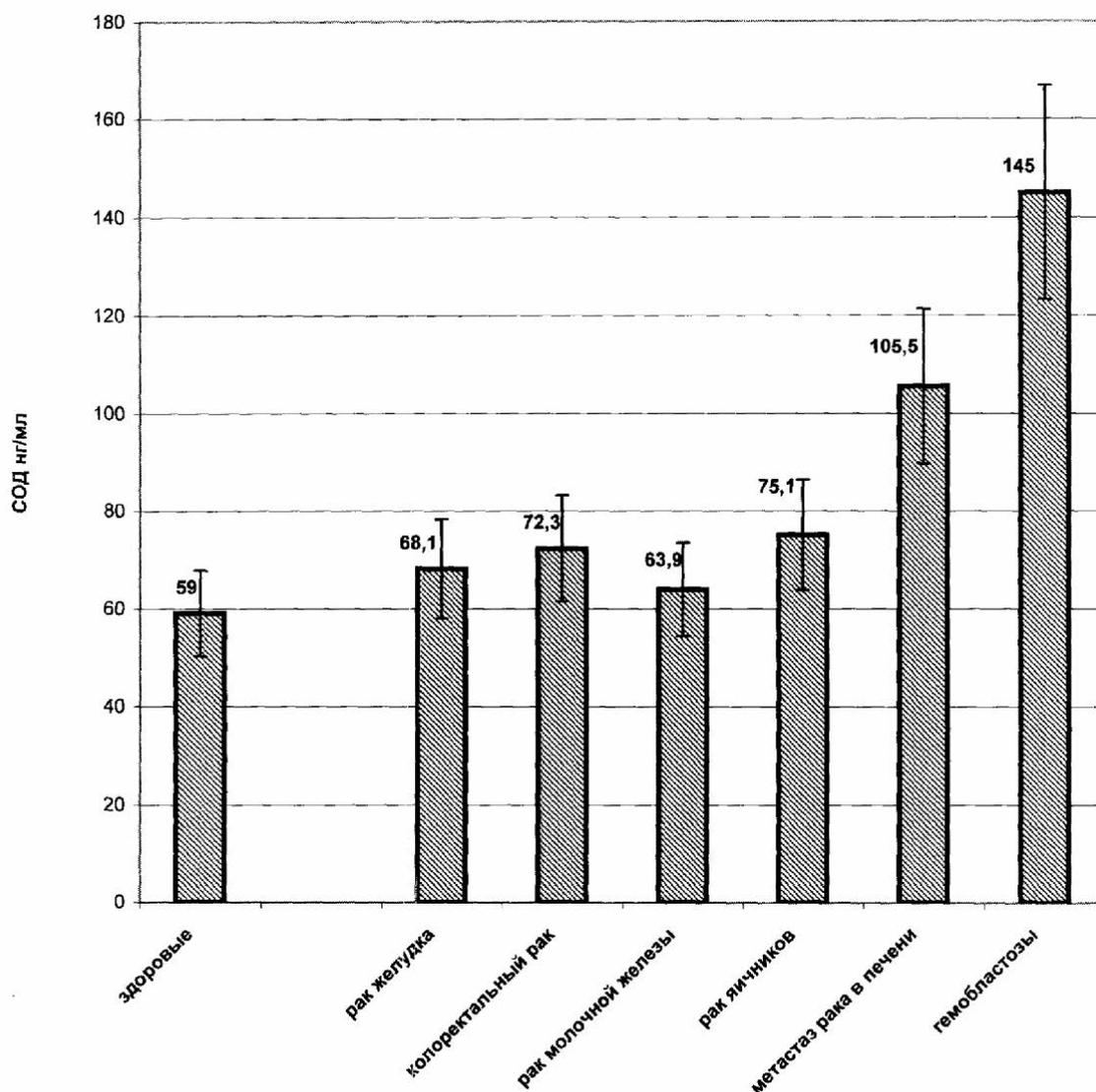


Рисунок 3.

Содержание супероксиддисмутазы в сыворотке крови в норме и у больных злокачественными новообразованиями.

Одним из показателей интоксикации организма является МДА, содержание которого у онкологических больных повышено в 1,5–1,8 раз по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ) независимо от локализации первичной опухоли (рис. 4). Более того, при сравнительном анализе была обнаружена корреляция между понижением содержанием  $\text{NO}_x$  и повышением уровня МДА ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,049$ ). Имеются многочисленные данные, указывающие, что МДА не только отражает степень интенсификации окислительного стресса, но, являясь токсическим продуктом, сам способствует усилению эндогенной интоксикации организма [24]. Выявленные корреляции между повышением уровня МДА и степенью интоксикации организма послужило основанием назвать МДА “маркёром липидной пероксидации и маркёром повреждения тканей” [28], возникающих при окислительном стрессе.

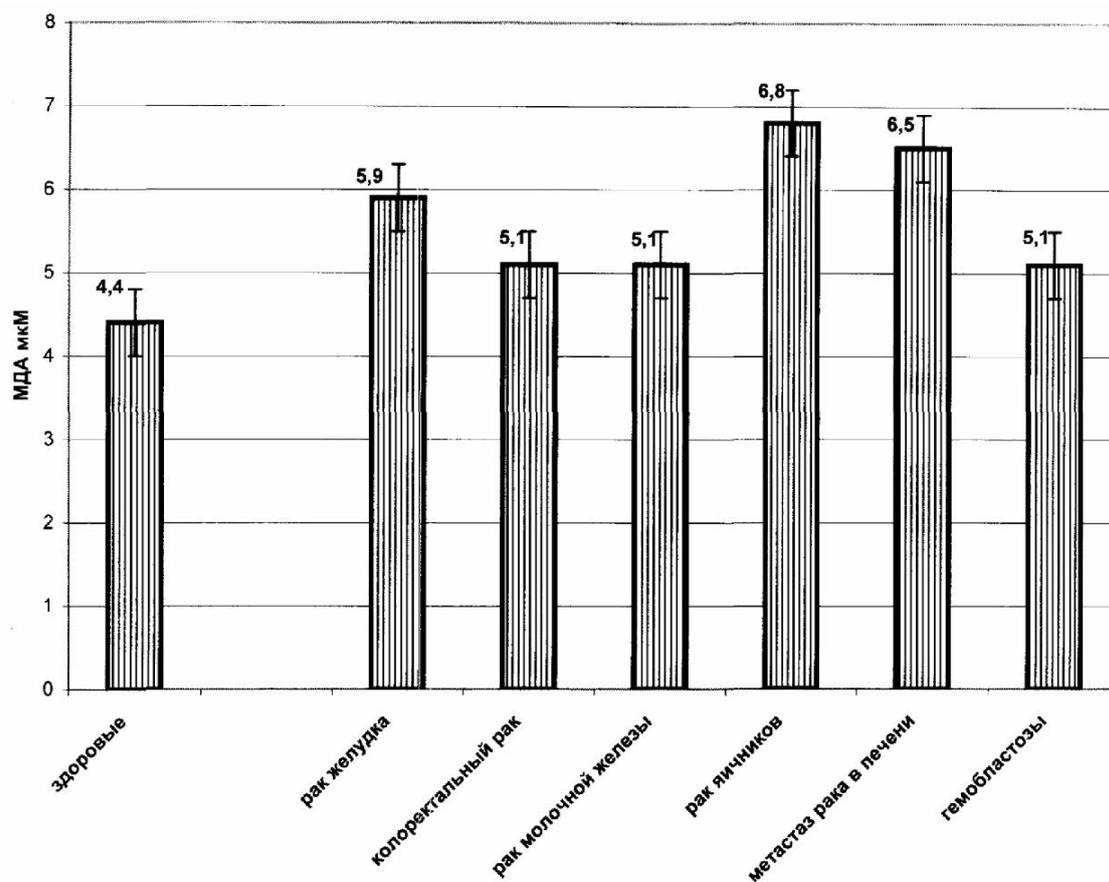


Рисунок 4.

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови в норме и у больных злокачественными новообразованиями.

При изучении показателей окислительного стресса у больных со злокачественным процессом в печени оказалось, что выявленные нарушения в антиоксидантной системе, по-видимому, отражают изменения, связанные с развитием воспалительных процессов в гепатоцитах. У этих больных повышение содержания СОД, определяемое у всех онкологических больных, всегда сочеталось с высоким содержанием NOx, являющимся маркером воспаления [27]. В то время как при опухолях других локализаций наблюдалось низкое содержание NOx.

Поскольку одна из основных причин эндогенной интоксикации у большинства онкологических больных связана с нарушениями регуляции свободнорадикальных процессов и интенсификацией окислительного стресса, было высказано мнение, что применение препаратов со свойствами антиоксидантов могут оказать влияние на степень интоксикации организма, повышая активность детоксикационных и иммунологических систем. Особо актуальна эта проблема у больных злокачественными новообразованиями с обширным метастатическим поражением печени, поскольку метаболические и функциональные нарушения этого органа являются одной из основных причин развития тяжёлых послеоперационных осложнений, в том числе и септических, нередко приводящих к летальному исходу. Нарушения

печёночного метаболизма приводят в послеоперационном периоде к тяжёлым осложнениям, требующим не только интенсивной терапии, но и целенаправленной метаболической коррекции. Одним из перспективных направлений в последние годы являются исследования, связанные с использованием селена. Была показана эффективность препаратов, содержащих селен, при лечении и профилактике системных воспалительных реакций, при развитии сепсиса, полиорганной недостаточности, ожогах и при других критических состояниях [6-8].

Для оценки влияния селена на показатели первичного звена процесса свободно-радикального окисления был использован препарат “Селеназа” (пентагидрат селенита натрия), который был применён в течение 5 дней больным со злокачественным поражением печени в раннем послеоперационном периоде при развитии пострезекционной печёночной недостаточности. Основанием для метаболической коррекции больных со злокачественной патологией печени послужили низкий уровень селена в сочетании с высоким содержанием не только СОД и МДА, но и NOx, что является проявлением токсико-воспалительно-некротического синдрома.

В 1-е послеоперационные сутки у больных обеих групп уровень селена не отличался от его показателей до операции (таблица).

У больных, не получавших препарат (2 группа), уровень селена в течение пяти дней послеоперационного периода практически не изменялся. При этом уровни МДА и NOx повышались к 5-му дню послеоперационного периода соответственно на 53% и 15% по сравнению с исходным уровнем, тогда как содержание СОД было снижено почти в 2 раза.

Применение селенита натрия в комплексной терапии больным 1-й группы в послеоперационном периоде в указанных дозах и режиме введения повышало уровень селена уже к 3-м суткам, и к 5-м суткам его содержание было достоверно выше не только при сравнении со 2-й группой, но и с показателями, полученными до операции ( $p < 0,01$ ), не достигая, однако, нормальных значений. Повышение уровня селена сопровождалось постепенным снижением содержания как оксида азота, так и СОД. Однако уровень МДА практически не изменялся и даже на 5 сутки оставался повышенным, что указывает на сохранение токсических процессов в организме.

Несмотря на то, что представленные результаты указывают на эффективность применения селенита натрия для восстановления нарушенных окислительных процессов в гепатоцитах, очевидно, что дозы, режим и продолжительность введения селенита, применяемые в данном исследовании, недостаточны для окончательного снятия токсико-воспалительного синдрома и нормализации активности свободнорадикальных реакций. Дальнейшие исследования позволят разработать необходимые условия для повышения эффективности селеносодержащих препаратов и существенно улучшить адаптационные возможности организма.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящее время не вызывает сомнений, что существует определённая взаимосвязь между развитием опухолевой патологии и окислительным стрессом. Анализ полученных результатов показал статистически значимое нарушение первичного звена процесса свободно-радикального окисления у онкологических больных, независимо от локализации опухоли. У всех обследованных больных обнаружен низкий уровень NOx с одновременным повышенным содержанием СОД и МДА, а также снижение содержания селена по сравнению с нормой, что способствует

инициации окислительного стресса и является одной из причин развития эндогенной интоксикации организма. Принципиально 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. Показана перспективность применения селенита натрия для коррекции метаболических нарушений, вызванных развитием окислительного стресса. Предполагается, что включение антиоксидантных препаратов в комплексную терапию онкологических больных может иметь существенное значение в регуляции свободно-радикальных процессов, что повысит компенсаторные возможности организма к осложнениям, связанными с противоопухолевым лечением.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Горожанская Э.Г., Зубрихина Г.Н., Свиридова С.П.* (2010) ГОУ МГ ФСО, М., 45с.
2. *Forceville X.* (2006) *Crit. Care*, **10**(6), 180-186.
3. *Reeves M., Hoffmann P.* (2009) *Cell Mol. Life Sci.*, **66**(15), 2457-2478.
4. *Strachan S., Wyncoll D.* (2009). *J. Int. Care Soc.*, **10**(1), 38-43.
5. *Forseville X., Vitoux D., Gauzit R., Combes A., Lahilaire P., Chappuis P.* (1998) *Crit. Care Med.*, **26**(9), 1536-1544.
6. *Angstwurm M., Engelmann L., Zimmerman T., Lehmann C., Spes Ch., Abel P., Strauß R., Meier-Hellmann A., Insel R., Radke J., Schuttler J., Gartner R.* (2007) *Crit. Care Med.*, **35**(1), 1-9.
7. *Berger M., Eggiman P., Heyland D., Chiolerio R., Revelly J.-P., Day A., Raffoul W., Shenkin A.* (2006) *Clin. Care*, **10**(6),:R 153.
8. *Sakr Y., Reinhart K., Bloos F., Marx G., Russwarat S., Bauer M., Brunkhorst F.* (2007) *Brit. J. Anaesth.*, **98**(6), 775-784.
9. *Sies H., Sharov V., Klotz L.-O., Briviba K.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 27812-27817.
10. *Briviba K., Kissner R., Koppenol W., Sies H.* (1998) *Chem. Res. Toxicol*, **11**, 1398-1401.
11. *Verdon C., Burton B., Prior R.* (1995) *Anal. Biochem.*, **224**(2), 502-508.
12. *Голиков П.П., Николаева Н.Ю.* (2004) *Биомед. химия*, **50**, 79-85.
13. *Метельская В.А., Гуманова Н.Г.* (2005) *Клин. лаб. диагн.*, №6, 15-18.
14. *Porstmann T., Wietschke R., Schmechta H., Grunow R., Porstmann B., Bleiber R., Pergande M., Stachat S., von Baehr R.* (1998) *Clin. Chim. Acta*, **171**, 1-10.
15. *Uchiyama M., Mihara M.* (1978) *Anal. Bioch.*, **86**(1), 271-278.
16. *Beers R., Sizer J.* (1952) *J. Biol. Chem.*, **195**, 133-140.
17. *Aelthan G.* (1984) *Analitica Chimica*, **165**, 187-194.
18. *Sundstrom H., Korpeta H., Viniika L., Kauppila A.* (1984) *Cancer Lett*, **24**, 1-10.
19. *Charalabopoulos K., Kotsalos A., Batistatou A., Charalabopoulos A., Vezyrari P., Peschos D., Kalfakakou Y., Evangelou A.* (2006) *Brit. J. Cancer*, **95**, 674-676.
20. *Pawlowicz Z., Zachara B., Trafikowska U., Maciag A., Marchaluk E., Nowicki A.* (1991) *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.*, **5**(4), 275-277.

21. *Stevens J., Waters R., Sieniawska Ch., Kassam Sh., Montoto S., Fitzgibbon J., Rohatiner A., Lister A., Joel S.* (2011) *Brit. J. Haemat.*, **154**, 448-456.
22. *Шанот В.С.* (1975) Биохимические аспекты опухолевого роста. М., 304 с.
23. *Ванин А.Ф.* (2000) Вест. РАМН СССР, №4, 3-5.
24. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* (2006) Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., 553 с.
25. *Герок В., Блюм Х.Е.* (2009) Заболевания печени и желчевыделительной системы (пер. с немецкого) (под общей редакцией акад. РАМН В.Т. Ивашкина и проф. А.А. Шептулина), М., "МЕДпресс-информ", 199 с.
26. *Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О., Матвеева И.И., Добровольская М.М.* (2008) *Клин. персп. гастр., гепат.*, №5, 1-7.
27. *Титов В.Н.* (2007) *Клин. лаб. диагн.*, №2, 23-39.
28. *Hultqvist M., Hegbrant J.* (1997) *Clin. Nephrol.*, **47**(1), 37-46.

Поступила: 12. 04. 2012.

#### SELENIUM AND OXIDATIVE STRESS IN CANCER PATIENTS

*E.G. Gorozhanskaya, S.P. Sviridova, M.M. Dobrovolskaya, G.N. Zubrikhina, S.R. Kashiya*

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences (N.N. Blokhin RCRC), Kashirskoe shosse, 24, Moscow, 115478 Russia; tel.: (499)324-90-15; fax: (499)-324-90-15; e-mail: zubrlab@ronc.ru

In order to identify the features of violations of free-radical processes in blood serum of 94 untreated cancer patients with different localization of the tumor (cancer of the stomach, colon, breast, ovarian, hemoblastoses) were determined selenium levels and indicators of oxidative stress (sum of metabolites of nitrogen - NO<sub>x</sub>, the level of superoxide dismutase - Cu/ZnSOD and malondialdehyde-MDA, and the activity of catalase). In addition, 40 patients with malignant liver disease and clinical signs of liver failure in the early postoperative period was carried out a comparative evaluation of the efficacy of selenium-containing drug "Selenaze" (sodium selenite pentahydrate). It was found that selenium levels in cancer patients by 25-30% below the norm of 110-120 mg/l at a rate of 73.0±2.6 mg/l. Low levels of NO<sub>x</sub> was detected in patients with all tumor localizations (22.1±1.1 μM, with normal range 28.4±0.9 μM). The exceptions were patients with extensive malignant process in the liver, in which the NO<sub>x</sub> levels were significantly higher than normal (p<0.001). The high level of NO<sub>x</sub> has a toxic effect on the hepatocyte, causing metabolic disorders and inflammatory-necrotic changes in the liver. Elevated levels of SOD and MDA in normal values of catalase activity was detected in all patients. The use of "Selenaze" in postoperative patients with tumors of the liver increased selenium levels by 10-12%, which was accompanied by a decrease in the content of SOD and NO<sub>x</sub>, and contributed to earlier recovery of detoxic and synthetic liver function. These findings point to an intensification of oxidative stress and metabolic disorders in the malignant process, which is the basis for metabolic correction.

**Key words:** selenium, nitric oxide, oxidative stress, cancer patients.