

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

©Коллектив авторов

### АКТИВНОСТЬ РЕДОКС-РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ В ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЯХ ВУЛЬВЫ

*Е.И. Сурикова\*, И.А. Горошинская, Е.М. Франциянц, Е.В. Шалашина, Г.А. Неродо,  
И.В. Нескубина, П.С. Качесова, Л.А. Немайкалова, А.В. Чудилова*

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,  
344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; эл. почта: sunsur2000@mail.ru

В образцах опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани, взятой по линии резекции, полученных от 14 больных первичным плоскоклеточным раком вульвы и 13 больных с локальным рецидивом, возникшим в сроки от 3 месяцев до 7 лет, исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (GSH) и малонового диальдегида (МДА). В ткани первичной опухоли выявлено значительное увеличение содержания GSH, активности СОД, ГПО, ГР, ГТ и снижение содержания МДА по сравнению с условно интактной тканью. Аналогичные, но гораздо менее выраженные изменения отмечали и в рецидивной опухоли вульвы. Также были выявлены различия в работе исследованной системы ферментов в перитуморальной зоне при первичном и рецидивном опухолевом процессе. Предполагается, что при прогрессировании онкологического процесса такая динамика активности изученной системы может быть результатом адаптации к изменениям локального биохимического статуса немалигнизированной ткани органа, несущего опухоль, и отражать метаболические особенности рецидивной опухоли.

**Ключевые слова:** рак вульвы, рецидив, окружение опухоли, редокс-баланс, глутатион-зависимая система, антиоксидантные ферменты

**DOI:** 10.18097/PBMC20176304321

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на эффективность многих современных методов противоопухолевой терапии (в том числе и таргетными препаратами) при воздействии на первичную опухоль, сохраняется вероятность рецидивирования опухолевого процесса после периода ремиссии. По современным представлениям, процесс рецидивирования (как и метастазирование) рассматривают как проявление биологических свойств злокачественной опухоли, результат селекции устойчивых к терапии опухолевых клонов, избегающих противоопухолевого воздействия. Такие характерные для опухоли свойства как нестабильность генома и внутриопухолевая гетерогенность (на разных уровнях организации опухоли) способствуют изменению биологических (в том числе и биохимических) характеристик каждой конкретной опухоли в процессе развития онкологической патологии [1].

Результатом длительного изучения природы злокачественных опухолей явилось понимание того, что опухоль является сложной динамической системой, имеющей тесные взаимосвязи с организмом, в котором она возникла и развивается – как с ближайшим её окружением, так и с отдаленными немалигнизированными тканями и органами. Опухолевые клетки находятся под влиянием различных клеточных и гуморальных факторов, а окружение опухоли, в свою очередь, подвергается ответному воздействию со стороны развивающейся опухоли. Одним из результатов такого взаимодействия является адаптация развивающейся опухоли к изменяющимся локальным условиям [2-4].

В основе клеточного гомеостаза лежит баланс окислительно-восстановительных процессов, при нарушении которого осуществляется инициация злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [5]. Функционированию ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем придается большое значение в регуляции процессов, поддерживающих прогрессию опухоли и развитие её резистентности к проводимому лечению (пролиферация, апоптоз, ангиогенез, программы выживания клеток) [6]. Особая роль при этом отводится низкомолекулярному тиолу глутатиону и сопряженной с ним ферментативной системе [7, 8]. Понимание биологии редокс-процессов, лежащих в основе развития онкологической патологии и механизмов их функционирования, имеет большое значение для разработки новых способов терапии устойчивых опухолей, основанных на воздействии на редокс-состояние неоплазмы и окружающих её тканей [9, 10]. Это обуславливает актуальность изучения окислительно-восстановительных характеристик конкретной опухоли и её окружения.

В настоящее время рак вульвы, являясь достаточно редкой злокачественной опухолью женской половой сферы (заболеваемость составляет в среднем 2-3 случая на 100000 населения), продолжает оставаться важной медицинской проблемой, не только онкологической, но и геронтологической. Данное заболевание в основном выявляется у пожилых женщин (чаще всего возникает в возрасте 60-70 лет), находящихся в менопаузе. В связи с анатомо-топографическими особенностями строения наружных половых органов (чрезвычайно богато

\* - адресат для переписки

развитая сеть лимфатических сосудов) рак вульвы является заболеванием весьма агрессивным, обладает выраженной склонностью к быстрому росту, раннему метастазированию и рецидивированию. Отмечается, что по сравнению с первичной опухолью рецидив характеризуется большей злокачественностью и устойчивостью к терапевтическому воздействию, в результате чего значительно чаще, чем неизлеченная первичная опухоль, является причиной смерти больных. По некоторым данным, у 70% больных раком вульвы в сроки до 3 лет после первичного лечения возникает рецидив заболевания [11, 12].

В связи с вышесказанным целью данного исследования было изучение работы системы ферментов СОД, каталазы и глутатионзависимых ферментов в опухоли, перитуморальной зоне и здоровой ткани у больных раком вульвы с первичным и рецидивным опухолевым процессом.

## МЕТОДИКА

В работе исследовали образцы ткани опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани, взятой по линии резекции, полученные при хирургическом лечении 14 больных первичным плоскоклеточным раком вульвы ( $T_{1-2}N_0M_0$ ) и 13 больных с локальным рецидивом рака вульвы ( $T_{1-2}N_0M_0$ ), возникшим в сроки от 3 месяцев до 7 лет. Средний возраст составил в группе первичных больных  $65,9 \pm 3,7$  лет, в группе с рецидивом –  $68,4 \pm 2,2$  лет. Неoadъювантное лечение больные не получали. Больным с рецидивом проведено своевременное комплексное лечение в соответствии со стадией злокачественного процесса. По результатам гистологического анализа операционного материала при первичном раке вульвы у 6 человек выявлена степень дифференцировки G1, у 8 человек – степень дифференцировки G2, при рецидиве рака вульвы у 8 человек выявлена степень дифференцировки G1, у 5 человек – G2. У всех больных было получено добровольное информированное согласие на использование биологического материала для научных исследований.

Активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (GSH) и малонового диальдегида (МДА) определяли в 10% (масса/объем) гомогенатах тканей (0,04 М Трис-HCl буфер, pH 7,4) общепринятыми спектрофотометрическими методами. Содержание белка определяли биуретовым методом. Активность СОД (КФ 1.15.1.1) определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при 545 нм [13]. За единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50% торможение реакции, и выражали в усл. ед./г белка. Активностью каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли методом с использованием молибдата аммония [14] и выражали в микромолях  $H_2O_2$ /мин·г белка.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали спектрофотометрическим методом по накоплению продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных соединений) при 540 нм в пересчете на концентрацию малонового диальдегида (МДА), как наиболее изученного продукта перекисного окисления липидов [15]. Количество МДА выражали в наномоль на 1 г ткани. Содержание GSH определяли по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при 412 нм и выражали в микромолях на г белка. Активность ГР (КФ 1.6.4.2) определяли по скорости окисления NADPH в присутствии окисленного глутатиона при 340 нм. Активность выражали в микромолях окисленного глутатиона/мин·г белка. Активность ГПО (КФ 1.11.1.9) при 412 нм определяли в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата GSH. Активность фермента выражали в микромолях GSH/мин·г белка. Активность ГТ (КФ 2.1.5.18) определяли по скорости образования конъюгатов с 1-хлор-2,4-динитробензолом в присутствии GSH при 340 нм [16] и выражали в микромолях GSH/мин·г белка. В работе были использованы реактивы 96-99% чистоты фирм “Sigma Aldrich” (США), “AppliChem” (Германия), “Fluka” (США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistika 6.0. Значимость различий двух независимых выборок оценивали с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Различия оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ , при  $0,1 > p > 0,05$  считали, что различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были отмечены значительные изменения ряда изученных показателей в ткани первичной опухоли по сравнению с условно интактной тканью (таблица, рисунок). Выявлено статистически значимое увеличение активности СОД на 78,5% ( $p < 0,05$ ), многократное увеличение содержания GSH (в 4,4 раза), активности ГПО – в 2,6 раза, ГР – в 1,9 раза, ГТ – в 4,4 раза ( $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ ). Содержание МДА снижалось на 42,6% ( $p < 0,05$ ).

В перитуморальной зоне статистически значимо была повышена только активность СОД – на 71,0% и ГТ – в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), а также содержание глутатиона – на 72,4% ( $p < 0,05$ ). Активность других ферментов значимо не отличалась от уровня в условно интактной ткани. Следует отметить, что в перитуморальной зоне содержание глутатиона, активность ГПО и ГР были статистически значимо ниже в 2,5 раза, в 2,0 раза и на 33,2% соответственно ( $p < 0,05$ ), а активность ГТ ниже на 71,8% (различия на уровне статистической тенденции  $0,1 > p > 0,05$ ) по сравнению с показателями в ткани первичной опухоли.

Различия, выявленные между тканью рецидивной опухоли и соответствующей условно интактной тканью имели аналогичную направленность, но были

Таблица. Активность ферментов каскада СОД-каталаза и глутатионзависимой системы, содержание восстановленного глутатиона и МДА в опухолевой, перитуморальной и условно интактной тканях (Me±Se)

Группы	СОД у.е./г белка	Каталаза мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин•г белка	Восстановленный глутатион мкмоль/г белка	ГР мкмоль окисл. глутатиона/мин. •г белка	ГПО мкмоль ВГ/мин. •г белка	ГТ мкмоль ВГ/мин. •г белка	МДА наномоль/1 г ткани
Ткань первичной опухоли, n=14	1,91±0,34 p<0,05	7,62±1,09	56,03±9,68 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	15,32±2,71 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	390,69±70,86 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	377,5±61,8 p<0,001 0,1>p <sub>1</sub> >0,05	5,82±0,52 p<0,05
Перитуморальная зона первичной опухоли, n=14	1,83±0,33 p<0,05	8,12±1,37	22,03±3,47 p<0,05	10,24±1,44	196,5±30,6	219,7±63,9 p<0,05	7,64±1,15
Условно интактная ткань вульвы при первичной карциноме, n=14	1,07±0,17	6,17±1,05	12,78±2,35	8,08±1,20	147,6±22,5	86,2±12,3	10,14±1,52
Ткань рецидивной опухоли, n=13	1,25±0,22 p<0,05	5,76±0,92	25,74±3,65 p<0,05 0,1>p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	10,8±1,42 p<0,05	223,6±32,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	84,0±19,5 p <sub>2</sub> <0,01	11,66±1,48 p <sub>2</sub> <0,05
Перитуморальная зона рецидивной опухоли, n=13	0,89±0,14 p <sub>3</sub> <0,05	4,79±0,88	16,32±3,10	7,88±2,18	123,75±29,43	72,5±15,9 0,1>p <sub>3</sub> >0,05	11,34±2,13
Условно интактная ткань вульвы при рецидиве, n=13	0,70±0,12	5,28±0,91	11,86±2,21	5,92±1,05	96,44±21,63	60,6±11,7	11,6±1,49

Примечание: Me - среднее значение, Se - стандартная ошибка; уровень значимости различий p - по сравнению с условно интактной тканью, p<sub>1</sub> - по сравнению с перитуморальной зоной, p<sub>2</sub> - по сравнению с опухолевой тканью первичной опухоли, p<sub>3</sub> - по сравнению с перитуморальной зоной первичной опухоли.

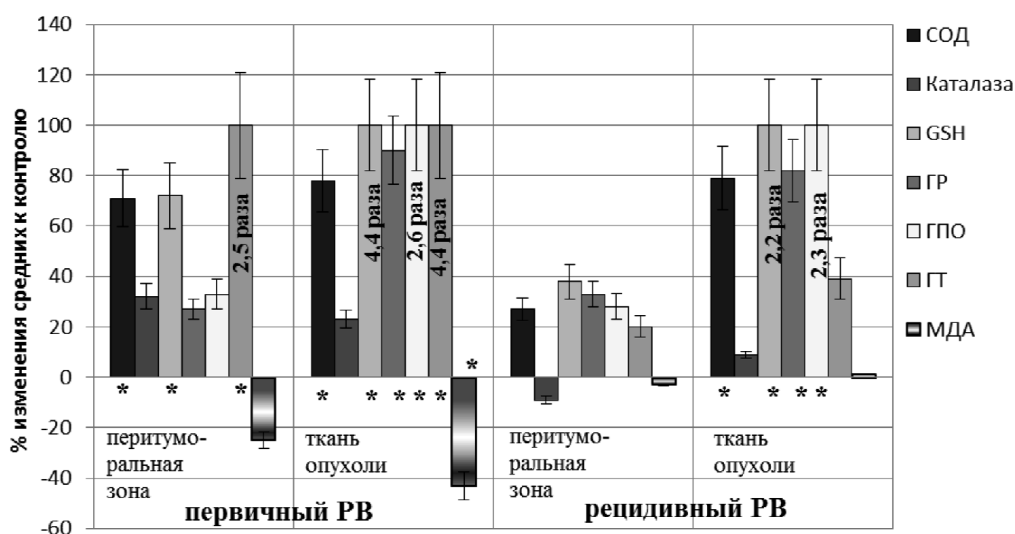


Рисунок. Активность ферментов, содержание восстановленного глутатиона и МДА в перитуморальной зоне и опухолевой ткани при первичном и рецидивном раке вульвы РВ (% изменения средних к контролю). Контроль - величина соответствующего показателя в условно интактной ткани. \* - статистически значимые различия по сравнению с контролем (p<0,05 - p<0,001).

менее выражены, чем при первичном опухолевом процессе. В ткани рецидивной опухоли активность ГПО и ГР была выше в 2,3 раза и на 82,4%, соответственно, содержание глутатиона выше в 2 раза (p<0,05 - p<0,01) по сравнению с условно интактной тканью. Содержание МДА в ткани рецидивной опухоли не отличалось от значений в условно интактной ткани. В перитуморальной зоне рецидивной

опухоли, в отличие от перитуморальной зоны первичной опухоли, не выявлено статистически значимых различий по сравнению с соответствующей условно интактной тканью. При этом активность ГПО была статистически значимо ниже на 44,6% (p<0,05), чем в ткани рецидивной опухоли, а содержание восстановленного глутатиона было ниже на 36,6% (на уровне статистической тенденции 0,1>p>0,05).

Известно, что особенностью опухолей является их способность выдерживать высокий уровень окислительного стресса, усиливая свою антиоксидантную защиту. В частности, в различных типах опухолей наблюдается повышенный уровень GSH, который является важным внутриклеточным антиоксидантным фактором, снижающим уровень активных форм кислорода (АФК), и фактором регуляции различных тиол-зависимых и АФК-зависимых сигнальных путей [7, 8, 17, 18].

В работе Gamcsik и соавт. [8] приведены данные о том, что более высокий уровень глутатиона в опухолевой ткани по сравнению с перитуморальной или здоровой тканями обнаружен при раке яичников, раке молочной железы, опухолях орофарингеальной зоны. В опухолях пищевода, желудка, печени в целом обнаруживался более низкий уровень глутатиона. В наших исследованиях было выявлено более низкое содержание GSH в ткани аденокарциномы желудка и более высокое – в ткани перстневидно-клеточного рака желудка по сравнению с интактной тканью желудка [19]. В опухолях других локализаций разными исследователями был установлен как высокий, так и низкий уровень глутатиона по сравнению с перитуморальной и здоровой тканями [8]. Таким образом, единой направленности изменений содержания GSH в опухолях не выявлено; возможно, это определяется локализацией, гистологической структурой и связанными с этим особенностями метаболизма конкретной опухоли.

В данной работе нами показан значительно повышенный уровень GSH в ткани опухоли (как первичной, так и рецидивной) по сравнению с условно интактной тканью вульвы. Анализируя полученные данные, необходимо отметить тот факт, что при первичном опухолевом процессе, как в ткани опухоли, так и в её перитуморальной зоне одновременно с повышенным уровнем GSH значительно увеличена активность ГТ. В ряде работ было показано, что повышенная экспрессия ферментов семейства глутатионтрансфераз в сочетании с высоким уровнем восстановленного глутатиона в малигнизированной ткани способствуют активной конъюгации и детоксикации химиопрепаратов, уменьшая их эффективность и вызывая развитие химиорезистентности опухоли [8, 20]. Выявленное в нашем исследовании существенное увеличение содержания GSH и активности ГТ в ткани первичной опухоли и в её перитуморальной зоне по сравнению с условно интактной тканью, возможно, объясняет значительную устойчивость карциномы вульвы к химиотерапевтическому воздействию. Этому также может способствовать и увеличенная активность ГПО в ткани опухоли, так как в ряде исследований было установлено, что сверхэкспрессия фермента ГПО 1 обеспечивает защиту опухолевых клеток от окисляющих соединений, образующихся в результате метаболизма противоопухолевых препаратов [21].

Высокий уровень GSH обеспечивает высокую активность важного регуляторного процесса – S-глутатионилирования белков. Глутатионтрансфераза,

осуществляющая не только детоксикацию различных эндо- и экзогенных неполярных соединений, восстановление органических гидроперекисей, также участвует в процессах регуляции клеточной сигнализации за счёт белок-белковых взаимодействий с киназами, активируемыми окислительным стрессом (например JNK1, TRAF2, ASK1) (см. [17] и цит. там литературу). Во многих исследованиях активность процессов S-глутатионилирования тесно связывают с регуляцией программ гибели/выживания клеток, что играет роль в развитии устойчивости опухоли к противоопухолевой терапии и прогрессировании заболевания [22].

С другой стороны, понижение уровня GSH может способствовать увеличению восприимчивости опухолевых клеток к действию активных форм кислорода (АФК), в результате чего могут быть активированы различные внутриклеточные онкогенные пути, изменены супрессорные опухолевые гены, увеличиваться нестабильность генома опухолевых клеток и повышаться внутриопухолевая гетерогенность. Всё это также является частью процессов прогрессирования онкологической патологии [23]. С этим представлением согласуется выявленное нами более чем двукратное снижение уровня GSH в рецидивной опухоли вульвы по сравнению с первичной.

В результате исследования проблемы взаимодействия опухоли и окружающих её тканей сформировалось представление о том, что опухолевое микроокружение, являясь метаболически активной зоной, способствует развитию опухоли и её прогрессии через активацию окислительных процессов в ткани, стимулирующих в формирующейся опухоли пролиферацию, ангиогенез, активацию программ выживания. По мере увеличения размеров опухоли область влияния опухолевой ткани распространяется и на окружающую немалигнизированную ткань, которая становится буфером между патологически измененной и здоровой тканью и с течением времени приобретает сходство с самой опухолью по метаболическим особенностям. При этом ткань перитуморальной зоны не только противостоит воздействию развивающейся неоплазмы, но и в свою очередь подвергается влиянию опухоли [4, 24, 25].

Представленные в работе данные свидетельствуют о том, что в ткани первичной опухоли повышена активность процессов утилизации супероксидного анион-радикала и наработки  $H_2O_2$ /пероксидов (осуществляемые СОД), их утилизации (GSH, ГПО) и восстановления образовавшегося окисленного глутатиона (ГР). В результате скоординированной работы всей этой системы снижается уровень МДА, что может говорить о повышении устойчивости ткани первичной опухоли к процессам ПОЛ. В ткани перитуморальной зоны, как и в первичной опухоли, также активен процесс наработки  $H_2O_2$ /пероксидов (активность СОД сопоставима с уровнем в ткани опухоли), однако активность процессов их утилизации ниже, что можно предположить по более низкой активности ГПО, ГР, более низкому уровню GSH, чем в опухоли. При этом, вероятно, возникает разница

в активности антиоксидантной системы между тканью опухоли, перитуморальной зоной и условно интактной тканью, в которой выявлена наименьшая активность СОД, ГПО, ГТ и минимальный уровень GSH. В совокупности это может создавать в условно интактной ткани вульвы предпосылки к накоплению в ней АФК и к формированию прооксидантной (окислительной) среды по сравнению с опухолевой тканью, в которой снижение интенсивности процессов ПОЛ (на что указывает значимое снижение содержания МДА в ткани опухоли) свидетельствует о лучшем контроле над окислительными процессами.

Наши данные показывают, что в рецидивной опухоли протекают аналогичные процессы – также отмечено усиление активности антиоксидантных ферментов СОД, ГПО, ГТ и повышенное содержание GSH по сравнению с соответствующей условно интактной тканью. Однако обращает на себя внимание то, что по сравнению с первичной опухолью ткань рецидивной опухоли характеризовалась значительно более низким содержанием восстановленного глутатиона – в 2,2 раза ниже ( $p < 0,05$ ), активность ГТ и ГПО была в 4,5 раза ( $p < 0,01$ ) и в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) ниже, при этом содержание МДА было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), что, возможно, свидетельствует о большей активности процессов ПОЛ. Перитуморальная зона при рецидивном процессе характеризовалась отсутствием статистически значимых различий в активности СОД, ГТ и в содержании GSH по сравнению с уровнем в условно интактной ткани, при этом активность СОД и ГТ была значительно ниже по сравнению с уровнем в перитуморальной зоне первичной опухоли.

Сравнение данных по активности изученной системы ферментов в условно интактной ткани при первичном и рецидивном процессах показывает, что уровень активности ферментов СОД, ГПО и ГТ при рецидиве несколько ниже (хотя статистическая значимость данных различий отсутствует). Можно предположить, что при рецидивном опухолевом процессе происходят изменения биохимического статуса не только самой рецидивной опухоли, но и её перитуморальной зоны и, вероятно, условно интактной ткани. Именно эта ткань длительно подвергалась воздействию в процессе терапии первичной опухоли (хирургическое, химическое (различные фармакологические препараты), лучевое), затем в процессе восстановления ткани после первичного лечения и далее находилась под влиянием процессов, в результате которых возникла локальная рецидивная опухоль. Можно предположить, что изменения активности изученной нами системы при развитии локального рецидива являются результатом адаптации к изменениям локального биохимического статуса условно интактной ткани и связаны с метаболическими особенностями рецидивной опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе выявлено, что как в ткани первичной карциномы вульвы, так и в ткани

рецидивной опухоли вульвы значительно повышено содержание глутатиона и активности ферментов СОД, ГПО и ГТ по сравнению с условно интактной тканью. Однако, в рецидивной опухоли эти изменения менее выражены. При этом были выявлены различия в работе исследованной системы ферментов в перитуморальной зоне при первичном и рецидивном опухолевом процессе. Можно предположить, что в процессе прогрессирования онкологического процесса с течением времени как опухолевые клетки, так и немалигнизированные клетки органа, несущего опухоль, претерпевают биохимические изменения, механизмы развития которых нуждаются в дальнейшем тщательном изучении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lovly C.M., Salama A.K., Salgia R. (2016) American Society of Clinical Oncology educational book, ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting., **2016**, 35, e585.
2. Черезов А.Е. (1997) Общая теория рака: тканевой подход, Изд-во МГУ, М., 252 с.
3. Бережная Н.М. (2009) Онкология, **11**(1), 6-17.
4. Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Di Libi F., Todaro M., Stassi G. (2013) Semin. Cancer Biol., **23**(6), Pt.B, 522-532.
5. Dawane J.S., Pandit V.A. (2012) J. Clin. Diagnos. Res., **6**(10), 1796-1802.
6. Nogueira V., Hay N. (2013) Clin. Cancer Res., **19**(16), 4309-4314.
7. Traverso N., Ricciarelli R., Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L., Pronzato M.A. et al. (2013) Oxid. Med. Cell. Longev., **2013**, Article ID 972913. DOI: 10.1155/2013/972913.
8. Gamcsik M.P., Kasibhatla M.S., Teeter S.D., Colvin O.M. (2012) Biomarkers., **17**(8), 671-691.
9. Policastro L.L., Ibáñez I.L., Notcovich C., Duran H.A., Podhajcer O.L. (2013) Antiox. Redox Sign., **19**, 854-895.
10. Castaldo S.A., Freitas J.R., Conchinha N.V., Madureira P.A. (2015) Oxid. Med. Cell. Longev., **2015**, Article ID 8413032.
11. Турчак А.В. (2009) Онкология, **11**(2), 158-160.
12. Неродо Г.А., Иванова В.А., Неродо Е.А. (2013) Современные проблемы науки и образования, **2013**(1).
13. Misra H.P., Fridovich I. (1972) J. Biol. Chem., **247**(10), 3170-3175.
14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. (1988) Лаб. дело, №1, 16-19.
15. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. (1977) в кн.: Современные методы в биохимии, Медицина, М., сс. 66-67.
16. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. (2000) Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Метод. Рекомендации, ИКФ "Фолиант", СПб., 104 с.
17. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. (2014) Успехи биол. химии, **54**, 299-348.
18. Estrela M., Ortega A., Obrador E. (2006) Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., **43**(2), 143-181.
19. Шалашина Е.В., Горошинская И.А., Геворкян Ю.А., Малейко М.Л., Непомнящая Е.М., Качесова П.С. и соавт. (2012) Научные ведомости (Белгородского государственного университета) Медицина. Фармация, **22**(20/2), 74-76.

20. Lo H.W., Ali-Osman F. (2007) Curr. Opin. Pharmacol., 7(4), 367-374.
21. Vibet S., Goupille C., Bougnoux P., Steghens J.P., Gore J., Maheo K. (2008) Free Radic. Biol. Med., 44(7), 1483-1491.
22. Xiong Y., Uys J.D., Tew K.D., Townsend D.M. (2011) Antiox. Redox Sign., 15(1), 233-270.
23. Abdalla M.Y. (2011) Jordan J. Biol. Sci., 4(3), 119-124.
24. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C. et al. (2010) Cell Cycle., 9(16), 3256-3276.
25. Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. (2015) BMC Med., 13(45). DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7.

Поступила: 24. 03. 2017.  
Принята к печати: 15. 05. 2017.

# THE ACTIVITY OF REDOX-REGULATORY SYSTEMS IN THE PRIMARY AND RECURRENCE TUMORS IN VULVAR CANCER

*E.I. Surikova, I.A. Goroshinskaya, E.M. Frantsiyants, E.V. Shalashnaja, G.A. Nerodo,  
I.V. Neskubina, P.S. Kachesova, L.A. Nemashkalova, A.V. Chudilova*

Rostov Research Institute of Oncology,  
63, 14-line, Rostov-on-Don, 344037 Russia; e-mail: sunsur2000@mail.ru

The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), glutathione transferase (GST), the content of reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) were investigated in the samples of the tumor, peritumoral zone and healthy tissue, taken at the line of resection, were obtained from 14 patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva, and 13 patients with local recurrence appeared in the period from 3 months to 7 years. by conventional spectrophotometric methods. The content of GSH and the activity of SOD, GPx, GR, GST were significantly increased, while MDA was decreased in the tissue of the primary carcinoma of the vulva in compared with the healthy tissue. Differences in the functioning of the investigated system of enzymes in the peritumoral zone were also revealed in the primary and recurrent tumoral process. Similar but much less pronounced changes were also observed in the recurrent tumor. It is suggested that such dynamics of activity of the studied system with the progression of cancer process can be the result of adaptation to changes in the local biochemical status of healthy (nonmalignant) tissue of the organ carrying the tumor and reflect the metabolic features of the recurrent tumor.

**Key words:** squamous cell carcinoma of the vulva, recurrence, the environment of the tumor, redox balance, glutathione-dependent system, antioxidant enzymes