

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006.66:577.15

### АКТИВНОСТЬ РЕДОКС-РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ В ОПУХОЛИ И ОКРУЖАЮЩИХ ЕЁ ТКАНЯХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ

*Е.И. Сурикова\*, И.А. Горошинская, Г.А. Неродо, Е.М. Франциянц, М.Л. Малейко, Е.В. Шалашина, П.С. Качесова, Л.А. Немайшкова, А.В. Леонова*

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,  
344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел.: 8(863)295-53-62; тел./факс: 8(863)295-54-41; эл. почта: mloi@list.ru

По современным представлениям злокачественная опухоль – сложная динамическая система, имеющая многочисленные взаимосвязи как с ближайшим окружением, так и с отдаленными немалигнизированными тканями и органами. Изменение редокс-баланса в них может привести к нарушению нормального тканевого контроля. Целью нашей работы было сравнительное изучение активности ферментных систем, влияющих на редокс-состояние в ткани опухоли, перитуморальной зоне и немалигнизированной ткани (взятой по линии резекции) при различных гистологических вариантах опухолей. Выявлен близкий уровень восстановленного глутатиона в тканях аденокарциномы желудка и плоскоклеточной карциномы вульвы, но динамика этого показателя в окружающих опухоль тканях была различна. В отличие от аденокарциномы желудка при карциноме вульвы отмечено многократное увеличение содержания глутатиона в ткани опухоли и усиление активности всех изученных ферментов глутатионовой системы в ткани опухоли и её перитуморальной зоне по сравнению с окружающей немалигнизированной тканью. Результаты свидетельствуют о существовании особенностей функционирования редокс-регулирующих систем в ткани опухоли и окружающих тканях различного гистологического происхождения и локализации, возможно, обусловленных различными механизмами поддержания редокс-баланса во время нормального функционирования исходных немалигнизированных тканей.

**Ключевые слова:** редокс-баланс, глутатион-зависимая система, антиоксидантные ферменты, аденокарцинома желудка, плоскоклеточная карцинома вульвы, окружение опухоли

**DOI:** 10.18097/PBMC20166202187

## ВВЕДЕНИЕ

Результатом длительного изучения природы злокачественных опухолей стало 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, составляющих окружение опухоли, которое, в свою очередь, подвергается ответному воздействию со стороны развивающейся опухоли. Большой интерес вызывают исследования происходящих при этом процессов, а также изучение механизмов влияния опухоли на немалигнизированные ткани организма. По современным представлениям, метаболические изменения в ткани, не затронутой злокачественной трансформацией, могут привести к нарушению нормального тканевого контроля, и, как следствие, к неопластической прогрессии [1, 2].

В основе клеточного гомеостаза лежит баланс окислительно-восстановительных процессов, при нарушении которого осуществляется инициация злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [3-5]. Функционированию ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем придают большое значение в регуляции процессов,

поддерживающих прогрессию опухоли и развитие её резистентности к проводимому лечению [6, 7]. Особая роль при этом отводится низкомолекулярному тиолу глутатиону и сопряжённой с ним ферментативной системе [8, 9].

Понимание биологии редокс-процессов, лежащих в основе развития онкологической патологии, и механизмов их функционирования имеет большое значение для разработки новых эффективных противоопухолевых стратегий, основанных на воздействии на редокс-состояние опухоли и окружающих её тканей. Это обуславливает актуальность изучения окислительно-восстановительных характеристик конкретной опухоли и её окружения [10].

В связи со всем вышесказанным целью нашей работы было сравнительное изучение активности ферментных систем, влияющих на редокс-состояние в ткани опухоли, перитуморальной зоны и немалигнизированной ткани (взятой по линии резекции) при различных гистологических вариантах опухолей. Представлялось важным оценить активность супероксиддисмутазы, каталазы, а также ферментов глутатионзависимой системы в опухолях, характеризующихся близким по значению уровнем восстановленного глутатиона: по результатам наших исследований это аденокарцинома желудка и плоскоклеточная карцинома вульвы ( $50,0 \pm 6,9$  и  $49,13 \pm 6,42$  мкмоль/г белка соответственно).

\* - адресат для переписки

## МЕТОДИКА

Исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (GSH) и малонового диальдегида (МДА) в образцах опухоли, перитуморальной зоны и немалигнизированной ткани, взятой по линии резекции, полученных при проведении операции 23 больным аденокарциномой желудка (10 чел. – II st., 13 чел. – III st.) и 8 больным плоскоклеточным раком вульвы (6 чел. – II st., 2 чел. – III st.). Предоперационную терапию данным больным не проводили. Среди больных раком желудка женщины составили 35% (8 чел.), мужчины – 65% (15 чел.). Средний возраст больных раком желудка –  $63,3 \pm 6,6$  лет, раком вульвы –  $68,4 \pm 3,1$  лет. По результатам гистологического анализа операционного материала среди больных аденокарциномой желудка у 12 человек – G2, у 11 человек – G3 степень дифференцировки, среди больных плоскоклеточной карциномой вульвы у 4 человек – G1, у 4 человек – G2 степень дифференцировки. У всех больных было получено добровольное информированное согласие на использование биологического материала для научных исследований.

Все показатели определяли в 10% 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 [11]. За единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50% торможение реакции и выражали в усл. ед./г белка. Активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) определяли с использованием молибдата аммония [12] и выражали в микромоляр  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мин-г белка. Интенсивность липопероксидации оценивали спектрофотометрическим методом по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных соединений), при 540 нм в пересчёте на концентрацию малонового диальдегида (МДА), как наиболее изученного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Количество МДА выражали в наномоль на 1 г ткани. Содержание GSH определяли по реакции с 5,5-дителибис(2-нитробензойной кислотой) при 412 нм и выражали в микромоляр на 1 г белка. Активность ГР (КФ 1.6.4.2.) определяли по скорости окисления NADPH в присутствии окисленного глутатиона при 340 нм. Активность выражали в микромоляр окисленного глутатиона/мин-г белка. Активность ГПО (КФ 1.11.1.9.) определяли при 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата GSH. Активность фермента выражали в микромоляр GSH/мин-г белка. Активность ГТ (КФ 2.1.5.18) определяли при 340 нм по скорости образования конъюгатов

с 1-хлор-2,4-динитробензолом в присутствии GSH [14] и выражали в микромоляр 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 пакета программ Statistica 6.0, используя критерии Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни для оценки значимости различий двух независимых выборок. Различия оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ , при  $0,1 > p > 0,05$  считали, что различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты, глутатионзависимой системы и содержания МДА приведены в таблице и на рисунке.

Предварительный статистический анализ результатов исследования в группе больных аденокарциномой желудка показал отсутствие значимых гендерных различий в содержании GSH, МДА и активности ферментов в опухолевой ткани, перитуморальной и немалигнизированной зонах.

В ходе исследования в опухолевой ткани аденокарциномы желудка было выявлено, что содержание GSH было на 28,8% ниже ( $0,1 > p > 0,05$ ) по сравнению с уровнем в немалигнизированной ткани, при этом была значительно увеличена активность ГПО – на 58,5% выше ( $p < 0,01$ ). В перитуморальной зоне аденокарциномы желудка отмечалось существенно более выраженное снижение GSH – на 42,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем в немалигнизированной ткани. Различий в активности изученных ферментов обнаружено не было.

При плоскоклеточной карциноме вульвы были выявлены более значительные изменения по сравнению с показателями в немалигнизированной ткани: в опухолевой ткани наблюдалось многократное увеличение содержания глутатиона – в 3,9 раза, активности ГПО – в 3,2 раза, ГР – в 2,3 раза, ГТ – в 4,2 раза ( $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ ), СОД – на 42,2% ( $0,1 > p > 0,05$ ), содержание МДА снизилось на 38,1% ( $p < 0,01$ ). В перитуморальной зоне плоскоклеточной карциномы вульвы выявленные изменения носили аналогичный характер, но были менее выражены, чем в опухолевой ткани, хотя уровень GSH не отличался от данного показателя в немалигнизированной ткани, отмечалась более высокая активность ферментов: ГПО – на 57,6%, ГР – на 56,2% и ГТ – в 2,3 раза ( $p < 0,05$  –  $p < 0,01$ ), содержание МДА было ниже на 36% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями в немалигнизированной ткани вульвы.

Таким образом, в ткани аденокарциномы желудка и в её перитуморальной зоне выявлено уменьшение содержания GSH и увеличение активности ГПО по сравнению с показателями в немалигнизированной ткани желудка. В противоположность этому, в опухолевой ткани карциномы вульвы и в её

Таблица. Активность ферментов каскада СОД-каталаза, глутатионзависимой системы, содержание восстановленного глутатиона и МДА в опухолевой, перитуморальной и немалигнизированной тканях. Представлены средние значения  $\pm$  стандартная ошибка

Группы	СОД ед./г-белка	Каталаза мкмоль/ мин·г белка	GSH мкмоль/ г белка	ГПО мкмоль/ мин·г белка	ГР мкмоль/ мин·г белка	ГТ мкмоль/ мин·г белка	МДА нмоль/ г белка
Опухолевая ткань аденокарциномы желудка n=23	1,213 $\pm$ 0,138	6,69 $\pm$ 0,48	50,0 $\pm$ 6,9 0,1>p>0,05	334,9 $\pm$ 34,6 p<0,01	17,39 $\pm$ 1,47	99,7 $\pm$ 12,8	10,72 $\pm$ 1,31
Перитуморальная ткань желудка при аденокарциноме n=23	0,966 $\pm$ 0,118	5,48 $\pm$ 0,43	40,58 $\pm$ 5,30 p<0,05	262,7 $\pm$ 28,3	14,93 $\pm$ 1,06	108,1 $\pm$ 15,0	13,64 $\pm$ 1,46
Немалигнизированная ткань желудка при аденокарциноме n=23	1,117 $\pm$ 0,121	6,43 $\pm$ 0,62	70,20 $\pm$ 9,3	211,3 $\pm$ 25,9	14,30 $\pm$ 1,54	116,4 $\pm$ 10,7	12,29 $\pm$ 1,33
Опухолевая ткань плоскоклеточной карциномы вульвы n=8	1,65 $\pm$ 0,20 0,1>p>0,05	7,01 $\pm$ 0,67	49,13 $\pm$ 6,42 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	427,0 $\pm$ 62,2 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	16,18 $\pm$ 1,88 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	410,9 $\pm$ 59,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	6,19 $\pm$ 0,44 p<0,01
Перитуморальная ткань плоскоклеточной карциномы вульвы n=8	1,395 $\pm$ 0,175	6,28 $\pm$ 0,54	14,8 $\pm$ 2,67	210,6 $\pm$ 31,1 p<0,05	10,81 $\pm$ 0,16 p<0,05	228,6 $\pm$ 36,4 p<0,01	6,41 $\pm$ 0,95 p<0,05
Немалигнизированная ткань при плоскоклеточной карциноме вульвы n=8	1,16 $\pm$ 0,16	6,18 $\pm$ 0,79	12,62 $\pm$ 2,01 p <sub>2</sub> <0,001	133,6 $\pm$ 17,7 p <sub>2</sub> <0,05	6,92 $\pm$ 0,73 p <sub>2</sub> <0,001	97,3 $\pm$ 10,7	10,0 $\pm$ 0,91

Примечание: Me - среднее значение, Se - стандартная ошибка; уровень значимости различий: p - по сравнению с немалигнизированной тканью, p<sub>1</sub> - по сравнению с перитуморальной зоной, p<sub>2</sub> - по сравнению с немалигнизированной тканью аденокарциномы желудка.

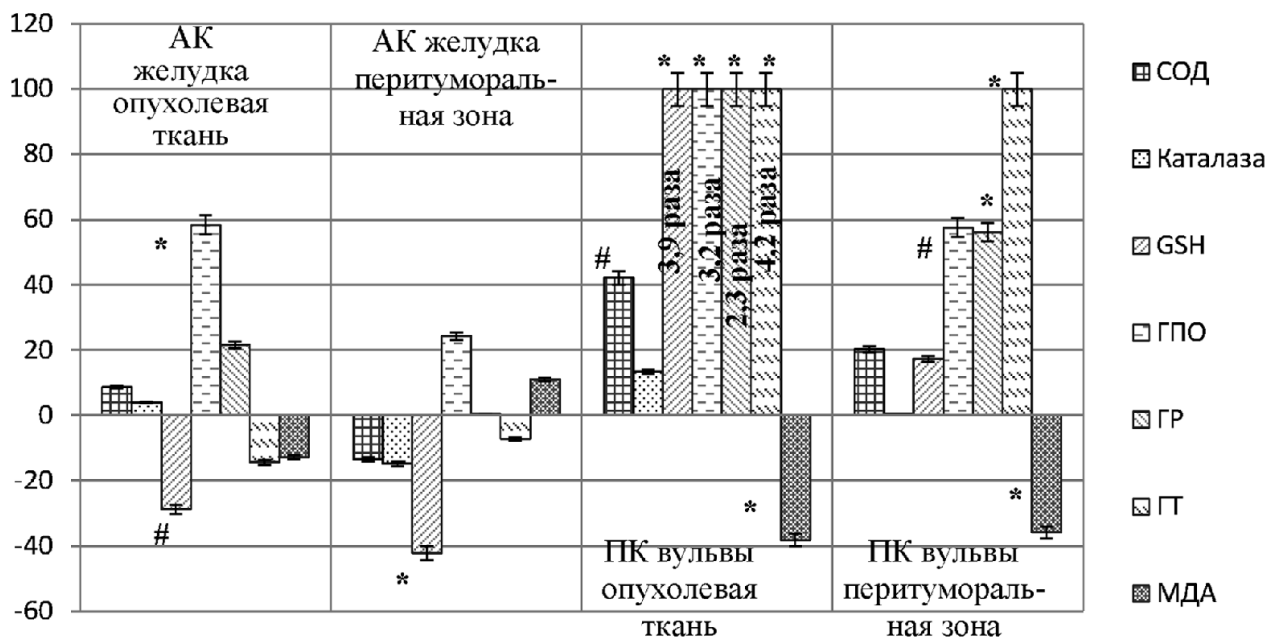


Рисунок 1. Активность ферментов, содержание восстановленного глутатиона и МДА в опухолевой ткани и перитуморальной зоне при аденокарциноме (АК) желудка и при плоскоклеточной карциноме (ПК) вульвы (% изменения к контролю). Контроль - уровень в немалигнизированной ткани. Уровень значимости различий: \* - p<0,05-p<0,001, # - 0,1>p>0,05.

перитуморальной зоне обнаружена активация всей системы глутатионзависимых ферментов, существенное увеличение активности СОД и многократное увеличение содержания GSH в опухоли. Всё это приводит к снижению интенсивности процессов ПОЛ в опухолевой ткани и в ближайшем её окружении по сравнению с немалигнизированной тканью. Об этом свидетельствует более низкое содержание МДА в ткани опухоли и перитуморальной зоны.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию взаимодействия опухоли и окружающих её тканей. Воздействуя на неопухолевое микроокружение (фибробласты, нейроэндокринные клетки, жировые клетки, клетки локальной иммунной системы, сеть кровеносных и лимфатических сосудов, элементы внеклеточного матрикса, сигнальные молекулы), трансформированные клетки вызывают активацию окислительных процессов в ткани, повышая активность ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК), и способствуя созданию прооксидантного окружения. В свою очередь, такое окружение влияет на формирующуюся опухоль, стимулируя в ней процессы пролиферации, ангиогенеза, активацию программ выживания, повышая чувствительность к мутагенным факторам, что приводит к геномной нестабильности, формированию злокачественного фенотипа и выходу из-под иммунного надзора. Опухолевое микроокружение является метаболически активной зоной, формирующей опухоль и способствующей её прогрессии. По мере увеличения размеров опухолевого очага область влияния опухолевой ткани распространяется и на окружающую немалигнизированную ткань, которая приобретает сходство с самой опухолью по метаболическим особенностям и становится буфером между патологически измененной и здоровой тканью. При этом ткань перитуморальной зоны также не только подвергается влиянию опухоли, но и в свою очередь может влиять на дальнейшее её развитие [15-17].

Особенностью опухолевых клеток является их способность выдерживать высокий уровень окислительного стресса, увеличивая уровень своей антиоксидантной защиты. В частности, в различных типах опухолей наблюдается повышенный уровень GSH, который является важным внутриклеточным антиоксидантным фактором, снижающим уровень АФК и участвующим в регуляции различных тиол-зависимых и АФК-зависимых сигнальных путей [4, 8, 9, 18].

Данные литературы [9] свидетельствуют о том, что единой направленности изменений содержания GSH в опухолях различной гистологической структуры и различной локализации нет. При раке яичников, раке молочной железы, опухолях орофарингеальной зоны был обнаружен, как правило, более высокий уровень GSH в опухолевой ткани. В опухолях пищевода, желудка, печени в целом обнаруживался более низкий уровень GSH по сравнению с перитуморальной или здоровой тканями. В наших предыдущих исследованиях

также было выявлено более низкое содержание GSH в ткани аденокарциномы и 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 GSH по сравнению с перитуморальной и здоровой тканями [9].

В настоящей работе мы выявили близкий уровень GSH в тканях опухолей различной локализации и гистологического типа, но динамика изменения этого показателя в окружающих опухоль тканях была различной. При аденокарциноме желудка содержание GSH в ткани опухоли отличалось от его содержания в немалигнизированной ткани лишь на уровне статистической тенденции, а в ткани перитуморальной зоны было значимо ниже. При карциноме вульвы содержание GSH в немалигнизированной ткани и в ткани перитуморальной зоны не различалось, а в ткани опухоли было значительно более высоким. Обращает на себя внимание отсутствие значимых изменений в активности глутатионзависимых ферментов в случае рака желудка (за исключением активности ГПО в ткани аденокарциномы) и в противоположность этому значительное увеличение активности всех изученных ферментов глутатионовой системы в ткани карциномы вульвы и её перитуморальной зоне. Вероятно, важную роль в изменениях содержания GSH и активности глутатионовой системы играет его уровень в немалигнизированной ткани, в которой формируется опухоль.

Содержание GSH в различных тканях организма соответствует разной интенсивности окислительных процессов в этих тканях [20]. Для создания стимулирующего опухоль окислительного окружения в немалигнизированной ткани с низким уровнем GSH и более низкой интенсивностью окислительных процессов опухолевому очагу необходимо активировать окислительные процессы в своем окружении, одновременно повышая собственный уровень GSH (то есть свой восстановительный потенциал). В немалигнизированной ткани с высоким уровнем GSH и более высокой интенсивностью окислительных процессов для создания прооксидантного окружения необходимо понизить содержание антиоксиданта вокруг опухолевого очага, что мы и наблюдаем в перитуморальной зоне аденокарциномы желудка. Более низкий по сравнению с немалигнизированной тканью уровень GSH обнаружен в опухолях мозга (за исключением менингиом), в ткани гепатоцеллюлярной карциномы, то есть в органах с интенсивно протекающими процессами окисления. Результаты, полученные при изучении опухолей лёгких, неоднозначны, их интерпретация затруднена в связи с влиянием фактора курения [9].

Среди ферментов, участвующих в обмене глутатиона в малигнизированных тканях особая роль отводится ферментам семейств глутатионтрансфераз и глутатионпероксидаз.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о существенном влиянии ферментов

семейства глутатионтрансфераз на терапевтический ответ и связанную с ним выживаемость онкологических больных. Повышенная экспрессия ферментов этого семейства в сочетании с высоким уровнем восстановленного глутатиона в малигнизированной ткани способствуют активной конъюгации и детоксикации химиотерапевтических препаратов, уменьшая их эффективность и вызывая развитие химиорезистентности опухоли [9, 21]. Полученные нами данные о многократном увеличении содержания GSH и активности ГТ в ткани карциномы вульвы объясняют значительную её устойчивость к химиотерапевтическому воздействию.

Ферменты семейства глутатионпероксидаз играют важную роль в регуляции перекисного гомеостаза, выполняя антиоксидантную функцию. В последние годы для некоторых представителей этого семейства установлена неоднозначная роль на разных этапах формирования и развития опухолей [22]. Признание того, что органические гидроперекиси являются медиаторами в различных физиологических процессах, приводит к пересмотру роли ГПО в качестве только антиоксидантных, защитных ферментов [22]. Регулируя концентрацию органических гидропероксидов, ГПО участвуют в путях регуляции клеточной пролиферации, выживания клеток, апоптоза. В последние годы активно обсуждается роль фермента ГПО 2 (GPx2), который преимущественно экспрессируется в эпителии желудочно-кишечного тракта и препятствует поглощению экзогенных гидроперекисей. Обнаружена его активация в клетках колоректального рака, плоскоклеточного рака, аденокарциномы лёгких курильщиков [22]. Экспрессия этого фермента находится под регулирующим влиянием нескольких транскрипционных факторов, в том числе фактора Nrf2, который играет важную роль в активации клеточных систем защиты, обеспечивая выживание клеток [23]. В ряде исследований установлено, что сверхэкспрессия фермента ГПО 1 (GPx1) обеспечивает защиту опухолевых клеток от окислителей, образующихся в результате метаболизма противоопухолевых препаратов [24].

Увеличение активности ферментов глутатионовой системы при плоскоклеточной карциноме вульвы способствует формированию значительной разницы в её активности между перитуморальной зоной и немалигнизированной тканью – именно там выявлена наименьшая активность СОД, ГПО, ГР, ГТ и минимальный уровень GSH. Всё это может создавать в немалигнизированной ткани вульвы предпосылки к накоплению в ней активных форм кислорода, таких как  $O^{\bullet-}_2$  и  $H_2O_2$ , и к формированию прооксидантной (окислительной) среды по сравнению с опухолевой тканью и перитуморальной зоной, в которых ослабленная работа антиоксидантных ферментов способствует лучшему контролю над окислительными процессами и приводит к значимому снижению интенсивности липопероксидации. Это позволяет предположить, что карцинома вульвы оказывает влияние на большем удалении от опухолевой ткани в отличие от аденокарциномы желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом исследовании установлено, что плоскоклеточная карцинома вульвы в отличие от аденокарциномы желудка характеризуется большей активностью глутатионзависимой системы в ткани опухоли и перитуморальной зоне по сравнению с немалигнизированной тканью. Это может свидетельствовать о большей значимости системы глутатиона в развитии опухоли при раке вульвы. Результаты исследования показывают, что в опухолях различного гистологического происхождения и локализации существуют особенности в функционировании антиоксидантных редокс-регулирующих систем в ткани опухоли и в окружающих её тканях, что может быть обусловлено особенностями редокс-статуса различных тканей во время их нормального функционирования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Черезов А.Е. (1997) Общая теория рака: тканевой подход, Изд-во МГУ, М., 252 с.
- Бережная Н.М. (2009) Онкология, **11**(1), 6-17.
- Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. (2007) Биохимия, **72**, 158-174.
- Grek C.L., Tew K.D. (2010) Curr. Opin. Pharmacol., **10**, 362-368.
- Dawane J.S., Pandit V.A. (2012) J. Clin. Diagnos. Res., **6**, 1796-1802.
- Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. (2006) Chem. Biol. Interact., **160**, 1-40.
- Nogueira V., Hay N. (2013) Clin. Cancer Res., **19**, 4309-4314.
- 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.
- Gamcsik M.P., Kasibhatla M.S., Teeter S.D., Colvin O.M. (2012) Biomarkers., **17**, 671-691.
- Policastrò L.L., Ibáñez I.L., Notcovich C., Duran H.A., Podhajcer O.L. (2013) Antiox.& Redox Sign., **19**, 854-895.
- Misra H.P., Fridovich I. (1972) J. Biol. Chem., **247**, 3170-3175.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. (1988) Лаб. дело, №1, 16-19.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) Современные методы в биохимии, Медицина, М.
- 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.
- Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C. et al. (2010) Cell Cycle., **9**, 3256-3276.
- Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Di Libi F., Todaro M., Stassi G. (2013) Semin. Cancer. Biol., **23**(6 Pt B), 522-532.
- Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. (2015) BMC Med., **13**:45.
- Estrela M., Ortega A., Obrador E. (2006) Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., **43**, 143-181.
- Шалашина Е.В., Горошинская И.А., Геворкян Ю.А., Малейко М.Л., Непомнящая Е.М., Качесова П.С. и др. (2012) Научные ведомости (Белгородского государственного университета). Медицина. Фармация. **22**(20/2), 74-76.

20. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. (2006) Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты, Фирма "Слово", М., 556 с.
21. Lo H.W., Ali-Osman F. (2007) Curr. Opin. Pharmacol., **7**, 367-374.
22. Brigelius-Flohe R., Maiorino M. (2013) Biochim. Biophys. Acta., **1830**, 3289-3303.
23. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. (2010) Antioxid. Redox Signal., **13**, 1665-1678.
24. Vibet S., Goupille C., Bougnoux P., Steghens J.P., Gore J., Maheo K. (2008) Free Radic. Biol. Med., **44**, 1483-1491.

Поступила: 23. 01. 2015.  
Принята к печати: 16. 09. 2015.

**THE ACTIVITY OF REDOX-REGULATORY SYSTEMS IN THE TUMOR  
AND ITS SURROUNDING TISSUES IN VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES OF TUMOR**

**E.I. Surikova, I.A. Goroshinskaja, G.A. Nerodo, E.M. Frantsiyants, M.L. Malejko, E.V. Shalashnaja,  
P.A. Kachesova, L.A. Nemashkalova, A.V. Leonova**

Rostov Research Oncological Institute,  
63 14-line, Rostov-on-Don, 344037 Russia; tel.: 8(863)295-53-62; tel./fax: 8(863) 295-54-41; e-mail: rnioi@list.ru

According to modern concepts cancer is a complex dynamic system having multiple relationships with both the immediate environment and with remote nonmalignant tissues and organs. Changes in the redox balance in them can result in disruption of the normal tissue control. Understanding of the biology of redox processes in a particular tumor and its surroundings, and of their functioning mechanisms is necessary for the development of new anti-cancer strategies based on the effects on the redox state of the tumor and surrounding tissue. Thus the aim of this work was to investigate activity of enzymatic systems influencing the redox state in the tumor tissue, peritumoral area and nonmalignant tissue (taken along the line of resection) for different histological types of tumors. The data obtained showed a similar level of reduced glutathione (GSH) in tumor tissues of gastric adenocarcinoma and vulvar squamous cell carcinoma, but its dynamics in the tissues surrounding the tumor was different. In contrast to the gastric adenocarcinoma the carcinoma of the vulva had a significant level of GSH and higher activity of glutathione dependent enzymes in the tumor tissue and its peritumoral area compared with the surrounding nonmalignant tissue. The results indicate that there are differences in the functioning of the redox regulatory systems in the tumor tissue and its surrounding tissues of various histological origin and localization, possibly due to different mechanisms involved in maintenance of the redox balance in the originally nonmalignant tissue.

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