

Редокс формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности

Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В.,
Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Маслов А.А.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить уровень восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG соответственно), а также тиоловый статус в опухолях рака желудка (РЖ) различных гистологических типов и разной степени дифференцировки.

Материалы и методы. Показатели определены методами иммуноферментного анализа в образцах опухоли, перитуморальной зоны и визуально интактной ткани. Образцы получены во время операции у 52 больных РЖ, в том числе у 18 – с аденокарциномой (АК) G1-2, 8 – с АК G3, 6 – с перстневидноклеточным раком (ПКР), 14 – с сочетанным поражением желудка (СПЖ) и 6 – с компонентом недифференцированного рака G4.

Результаты. В группах больных с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями содержание GSH в ткани опухоли и перифокальной зоны было выше, чем в группе больных с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. При АК G3 и ПКР уровень GSH в опухолевой ткани значимо превышал уровень в визуально интактной ткани. При этом в визуально интактной ткани больных ПКР содержание GSH было ниже, чем при АК G1-2 и СПЖ. При СПЖ уровень GSH во всех тканях был выше, чем при АК G1-2.

Наиболее низкий уровень GSSG в ткани опухоли отмечен при ПКР: на 27,5% ниже, чем при АК G1-2, и на 30,3% относительно АК G3. При АК G4 наблюдалось самое высокое содержание GSH во всех исследованных тканях: в опухоли – на 29,9%, в перифокальной зоне – на 40,7%, а в визуально интактной ткани не только GSH, но и GSSG на 22,5–25,5% по сравнению со значениями у больных АК G1-2. Для G4 также характерен высокий уровень тиолового статуса в ткани опухоли – на 80,2 и 89,9% выше, чем в визуально интактной ткани и перитуморальной зоне, и он был значимо выше (на 68–96%), чем при АК G1-2, АК G3, ПКР и СПЖ. Наиболее информативным оказалось соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона.

Заключение. При снижении дифференцировки АК (в ряду G1-2, G3, G4) и изменении гистологического типа опухоли (АК, СПЖ и ПКР), т.е. при увеличении агрессивности неоплазмы, происходит усиление восстановительных процессов в опухолевой ткани, о чем свидетельствует статистически значимо более высокий коэффициент GSH/GSSG и уровень тиолового статуса в случае АК G4.

Ключевые слова: рак желудка, различные гистотипы опухоли, ткани опухоли, перитуморальная и визуально интактная зона, восстановленный глутатион, окисленный глутатион, тиоловый статус.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнялось в рамках госзадания НМИЦ онкологии на 2018–2020 гг. № АААА-А18-118072790016-2 «Разработка прогностических алгоритмов на основе выявления новых лабораторных факторов прогноза течения злокачественных опухолей».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено советом по этике Ростовского научно-исследовательского онкологического института (протокол № 11/1 от 03.11.2016).

Для цитирования: Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Маслов А.А. Редокс формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>.

Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees

Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Maslov A.A.

*National Medical Research Centre for Oncology
63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the levels of reduced and oxidized glutathione (GSH and GSSG, respectively), as well as the thiol status in gastric cancer (GC) tumors of various histological types and grades.

Materials and methods. The indicators were determined by ELISA methods in tumor, peritumoral and visually intact tissues obtained during surgery from 52 patients with GC: 18 patients had a G1-2 adenocarcinoma (AC), 8 with G3 AC, 6 with signet ring cell cancer (SRCC), 14 with combined gastric lesions (CGL) – AC with signet ring cell fragments, 6 with patients with a component of undifferentiated cancer, G4.

Results. In the groups of patients with low-differentiated and undifferentiated tumors, the GSH content in the tumor tissue and the peritumoral zone was higher than in the group of patients with well- and moderately-differentiated tumors. Tumor GSH levels in G3 AC and SRCC exceeded the values in visually intact tissues. Moreover, in the visually intact tissue of patients with SRCC, GSH level was reduced relative to G1-2 AC and CGL. GSH in all tissues of patients with CGL was higher than in patients with G1-2 AC. The lowest level of GSSG in the tumor tissue was registered in SRCC: 27.5% lower than in G1-2 AC and 30.3% lower than in G3 AC. Patients with undifferentiated tumors (G4 AC) had the highest GSH content in all studied tissues: by 29.9% in tumor; by 40.7% in peritumoral zone; and in visually intact tissue not only GSH, but also GSSG was increased by 22.5–25.5% in comparison with AC G1-2. G4 AC was also characterized by a sharp increase in the thiol status in tumor tissues by 80.2 and 89.9% higher than in visually intact and peritumoral tissues, and it was statistically higher than in AC G1-2, AC G3, SRCC and CGL. The ratio of GSH and GSSG was the most informative.

Conclusion. Poor AC differentiation (in the row G1-2, G3, G4) and a change of histological tumor type (AC, SPL and SRCC), i.e. an increase in tumor aggressiveness, were accompanied by the enhancement of reductive processes in tumor tissue, as evidenced by the statistically significant increase in the GSH/GSSG coefficient and a sharp increase in the thiol status in G4 AC.

Key words: stomach cancer, various tumor histotypes, tumor tissue, peritumoral and visually intact zones, reduced glutathione, oxidized glutathione, thiol status.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The study was carried out under the state order for the National Medical Research Centre for Oncology (No. № AAAA-A18-118072790016-2).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee under the Rostov Research Institute of Oncology (Protocol No. 11/1 of 03.11.2016).

For citation: Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ), представляющий собой злокачественную опухоль, происходящую из эпителия слизистой оболочки желудка, остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Согласно мировой статистике, РЖ является пятой по значимости причиной смерти от рака и ежегодно поражает около 1 млн человек [1–3].

Основным гистологическим типом РЖ является аденокарцинома, разделяемая по степени дифференциации на высокодифференцированную G1, умеренно дифференцированную G2 и низкодифференцированную аденокарциному G3. Согласно статистике США, заболеваемость аденокарциномой приближается к 90% от всех новообразований желудка [4].

Другим гистологическим типом РЖ является перстневидноклеточный рак (ПКР), частота которого увеличивается [5]. Обычно считается, что ПКР желудка ассоциируется с плохой выживаемостью и низкой эффективностью лечения по сравнению с аденокарциномой желудка. Тем не менее метаанализ показал отсутствие различий в выживаемости между пациентами с ПКР и не-ПКР в общей популяции. Авторы выявили, что ранние стадии ПКР были связаны с лучшим прогнозом, в то время как распространенный ПКР – с худшим [6].

К относительно редким заболеваниям желудка относится недифференцированная карцинома, в Европе заболеваемость составляет около 1 400 случаев в год, смертность достигает 1 250 случаев в год [7]. Это наиболее агрессивная форма заболевания желудка с абсолютно атипичными клетками, неспособными к дифференцировке. Ее характерными особенностями являются стремительные темпы роста с преобладанием инфильтративного рака и метастазирование на ранних стадиях. У 75% выявленных больных недифференцированный рак желудка на начало лечения дает метастазы.

Одной из характерных особенностей раковых клеток, отличающих их от нормальных клеток, является способность продуцировать большое количество активных форм кислорода (АФК), что обуславливает повышенную зависимость опухолевых клеток от системы антиоксидантной защиты [8]. Понимание биологии редокс-процессов, лежащих в основе развития онкологической патологии, и механизмов их функционирования имеет большое значение для разработки новых терапевтических подходов к воздействию на устойчивые опухоли, основанных на изменении редокс-состояния неоплазмы и окружающих ее тканей [9, 10]. Это обуславливает актуальность изучения окислительно-восстановительных характе-

ристик конкретной опухоли и ее окружения, особенно в опухолях желудка.

Центральную роль в защите клеток от окислительного поражения играет глутатион, благодаря чему он является одним из основных активных компонентов патофизиологии рака [11]. Восстановленный глутатион и глутатион-зависимые ферменты имеют большое значение для нормального функционирования интестинального эпителия желудка, относящегося к тканям, которым свойственно непрерывное клеточное обновление, и постоянство структуры эпителия обеспечивается только при координации фаз пролиферации, дифференцировки и апоптоза. При нарушении баланса окислительно-восстановительных процессов возможна инициация злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [12, 13].

В организме человека глутатион присутствует в нескольких окислительно-восстановительных формах, среди которых наиболее важными являются восстановленный глутатион (GSH) и окисленный глутатион (GSSG). Восстановленный глутатион составляет до 98% общего пула глутатиона при нормальных условиях [14]. Концентрация и роль GSH зависят от дифференцировки и типа клеток. GSH является растворимым антиоксидантом, который в высоких клеточных концентрациях (1–10 мМ) присутствует в цитоплазме, митохондриях и ядре. Митохондрии содержат 10% глутатиона клетки [15]. Эритроциты богаты глутатионом и содержат 99% GSH против 1%, присутствующего в плазме [16]. В плазме крови содержится только около 20 мкМ глутатиона с доминирующей формой GSSG [17].

Ранее нами были показаны особенности окислительно-восстановительных систем в опухолевой ткани и окружающих тканях при аденокарциноме желудка [18], а также изменения антиоксидантного статуса крови больных раком желудка [19].

Цель данной работы – сравнение уровня восстановленного и окисленного глутатиона, а также тиолового статуса в опухолях желудка различных гистологических типов. Показатели были изучены в ткани опухоли, перитуморальной зоне и условно здоровой ткани у больных аденокарциномой желудка разной степени дифференцировки, перстневидноклеточным раком и при сочетанном поражении желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены ткани, полученные при операции 52 больных РЖ (28 мужчин и 24 женщины), разделенных в зависимости от гистотипа опухоли на пять групп: аденокарцинома G1-2 – 18 пациентов ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$); аденокарцинома

G3 – 8 пациентов ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$); аденокарцинома с наличием недифференцированных клеток (G3+G4) – 6 пациентов ($T_{2-4}N_{1-3}M_{0-1}$); сочетанное поражение желудка (аденокарцинома G2 или G3 с наличием перстневидных компонентов) – 14 пациентов ($T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$); перстневидноклеточный рак (ПКР) – 6 пациентов ($T_{1-4}N_{1-3}M_{0-1}$). Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (50–84 года). Гистологический контроль был проведен во всех случаях. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на использование биологического материала. В тканях опухоли, перифокальной зоны и условно здоровых тканях, полученных на линии резекции, были изучены содержание восстановленного и окисленного глутатиона (редокс форм глутатиона), а также тиоловый статус методами иммуноферментного анализа (ELISA).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika 6.0 по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Предварительно проводили проверку выборок на соответствие нормальному рас-

пределению по *W*-критерию Шапиро – Уилка для малых выборок. Коррекцию на множественность сравнения проводили с использованием FDR-контроля (False Discovery Rate control: Benjamini, Hochberg, 1995) [20]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости. В таблицах данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Преобладание в нашем исследовании больных с высоко- и умеренно дифференцированной аденокарциномой согласуется с данными, представленными в других исследованиях [21].

Как видно из табл. 1, содержание GSH в опухолевой ткани было выше, чем в условно здоровой ткани желудка во всех группах больных РЖ, однако значимые различия были выявлены только при ПКР. Содержание GSSG при ПКР и у больных со статусом T4 и при IV стадии процесса было значимо ниже в ткани опухоли по сравнению с условно здоровой тканью.

Таблица 1

Содержание восстановленного и окисленного глутатиона в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса, $M \pm m$			
Показатель	Опухоль	Перитуморальная зона	Условно здоровая ткань
Аденокарцинома G1-2, $n = 18$			
GSH, мкг/г ткани	871,04 ± 40,07	790,79 ± 39,64	837,51 ± 21,27
GSSG, нг/г ткани	499,14 ± 22,54	513,73 ± 23,17	473,97 ± 14,71
Аденокарцинома G3, $n = 8$			
GSH, мкг/г ткани	968,46 ± 39,8	942,99 ± 47,87	808,05 ± 66,76
GSSG, нг/г ткани	519,02 ± 28,61	554,12 ± 27,39	456,04 ± 45,91
Сочетанная опухоль (АК + ПКР), $n = 14$			
GSH, мкг/г ткани	983,02 ± 29,9	943,79 ± 32,87, $p < 0,025$	958,51 ± 56,21
GSSG, нг/г ткани	460,48 ± 25,04	464,5 ± 13,71	502,49 ± 19,58
ПКР, $n = 6$			
GSH, мкг/г ткани	810,95 ± 40,6, $p_1 = 0,095$, $p_2 < 0,02$	718,21 ± 16,45, $p_1 = 0,01$, $p_2 < 0,002$	693,01 ± 17,86, $p < 0,002$, $p_2 < 0,03$, $p_{\text{он}} < 0,05$
GSSG, нг/г ткани	361,69 ± 26,46, $p = 0,02$, $p_1 = 0,01$	440,18 ± 37,28	504,72 ± 15,51, $p_{\text{он}} < 0,002$
ПКР и сочетанная опухоль, $n = 20$			
GSH, мкг/г ткани	925,66 ± 30,57	876,11 ± 33,18	878,86 ± 48,14
GSSG, нг/г ткани	430,84 ± 21,53 $p_1 = 0,075$	457,2 ± 14,36	503,16 ± 14,24, $p_{\text{он}} < 0,02$, $p_{\text{пер}} < 0,03$
Недифференцированная опухоль (G3 + G4), $n = 6$			
GSH, мкг/г ткани	1131,16 ± 111,22, $p < 0,075$, $p_3 < 0,07$	1112,53 ± 113,2, $p < 0,02$, $p_2 = 0,095$,	1026,22 ± 29,04 $p < 0,0006$ $p_3 < 0,00001$

Окончание табл. 1

Показатель	Опухоль	Перитуморальная зона	Условно здоровая ткань
GSSG, нг/г ткани	527,52 ± 34,13, $p_3 = 0,01$	512,63 ± 59,58 $p_3 = 0,018$	594,65 ± 11,3 $p < 0,001$
T4 или IV st., $n = 10$ GSH, мкг/г ткани	905,48 ± 56,31	800,98 ± 46,2 $p_2 < 0,035$ $p_4 = 0,010$	812,67 ± 32,93, $p_3 < 0,03$, $p_4 = 0,0006$
GSSG, нг/г ткани	436,2 ± 26,66	459,8 ± 27,5	515,77 ± 15,51, $p_{он} < 0,04$

Примечание. Статистическая значимость различий с коррекцией на множественность по FDR: p – относительно АК G1-2, p_1 – относительно АК G3, p_2 – относительно сочетанного поражения, p_3 – относительно ПКР, p_4 – относительно АК G4, $p_{он}$ – относительно опухолевой ткани, $p_{пер}$ – относительно ткани перитуморальной зоны (здесь и в табл. 2, 3).

В группах больных с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями содержание GSH в ткани опухоли и перитуморальной зоны было выше, чем в группе больных с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. При ПКР уровень GSSG в ткани опухоли был ниже на 27,5% относительно АК G1-2 и на 30,3% относительно АК G3 ($p = 0,01–0,02$). При этом в условно здоровой ткани больных ПКР было снижено содержание GSH на 17,3% относительно АК G1-2 ($p < 0,002$). Для боль-

ных с недифференцированным раком (АК G4) было характерно увеличение содержания GSH во всех исследованных тканях: в опухоли на 29,9%, в перитуморальной зоне на 40,7%, а в здоровой ткани был повышен уровень не только GSH на 22,5%, но и GSSG на 25,5% по сравнению со значениями у больных АК G1-2.

Наиболее информативным оказалось соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона (GSH/GSSG•10-3), представленное в табл. 2.

Таблица 2

Коэффициент соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса			
Показатель	Опухоль	Перитуморальная зона	Условно здоровая ткань
Аденокарцинома G1-2, $n = 18$	1,656 ± 0,081	1,611 ± 0,102	1,815 ± 0,087
Аденокарцинома G3, $n = 8$	1,89 ± 0,094	1,701 ± 0,004	1,83 ± 0,115
Сочетанная опухоль (АК + ПКР), $n = 14$	2,228 ± 0,153 $p < 0,005$	2,058 ± 0,098 $p < 0,015$ $p_1 < 0,05$	1,947 ± 0,136
ПКР, $n = 6$	2,29 ± 0,161 $p < 0,005$	1,689 ± 0,137 $p_{он} = 0,018$	1,383 ± 0,073 $p < 0,05$ $p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,075$ $p_{он} < 0,001$
ПКР и сочетанная опухоль, $n = 20$	2,249 ± 0,113 $p < 0,005$	1,947 ± 0,087 $p < 0,05$ $p_{он} = 0,039$	1,778 ± 0,113 $p_{он} < 0,015$
Недифференцированная опухоль (G3 + G4), $n = 6$	2,246 ± 0,357 $p < 0,05$	2,205 ± 0,09 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	1,728 ± 0,052 $p_3 < 0,01$ $p_{пер} < 0,005$
T4 или IV st., $n = 10$	2,146 ± 0,093 $p < 0,005$	1,755 ± 0,066 $p_4 = 0,001$ $p_{он} = 0,003$	1,596 ± 0,09 $p_{он} < 0,005$

У больных с наличием недифференцированных клеток (G3 + G4) данный коэффициент был выше, чем у больных с G1-2, на 35,6% ($p < 0,05$) в ткани опухоли и на 36,9% в перитуморальной зоне ($p <$

0,02). У больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4), а также при IV стадии процесса этот показатель был выше, чем у больных с G1-2, на 30%

($p < 0,005$). Максимально высокое значение соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона было выявлено в опухоли больных ПКР – выше, чем у больных с G1-2, на 38,3% ($p < 0,005$). При со-

четанном поражении желудка превышение значений у больных с G1-2 составило 34,5%.

Данные по тиоловому статусу представлены в табл. 3.

Таблица 3

Тиоловый статус в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса, мкг/г ткани, $M \pm m$			
Показатель	Опухоль	Перитуморальная зона	Условно здоровая ткань
Аденокарцинома G1-2, $n = 16$	156,62 ± 9,93	132,94 ± 10,04	124,16 ± 11,97
$n = 4$	218,74 ± 5,84	–	–
$n = 12$	125,91 ± 7,41	–	–
Аденокарцинома G3, $n = 8$	91,91 ± 10,75, $p < 0,005$	115,1 ± 9,8	110,88 ± 15,94
Сочетанная опухоль, $n = 14$	128,76 ± 14,78	104,43 ± 5,54	115,76 ± 14,39
ПКР, $n = 6$	129,0 ± 19,58	122,26 ± 15,49	130,69 ± 10,52
ПКР + сочетанная опухоль, $n = 20$	128,83 ± 11,61	109,78 ± 6,09	120,24 ± 10,51
Недифференцированная опухоль (G3 + G4), $n = 6$	217,26 ± 15,71, $p < 0,02$, $p_1 < 0,0001$, $p_2 = 0,09$, $p_3 < 0,02$	114,39 ± 16,91, $p_{оп} < 0,005$	120,58 ± 20,43, $p_{оп} = 0,004$
T4 или IV st., $n = 10$	114,17 ± 20,76, $p = 0,09$	119,23 ± 5,81	115,85 ± 10,13

Как видно из табл. 3, у 4 из 16 больных с высоко и умеренно дифференцированной аденокарциномой наблюдались высокие значения тиолового статуса в опухолевой ткани. В целом по группе он был выше, чем у больных с низкодифференцированной аденокарциномой, на 70,4% ($p < 0,005$). Уровень показателя у больных ПКР и при сочетанном поражении желудка занимал промежуточное положение.

Интересным представляется высокий уровень тиолового статуса в ткани опухоли при аденокарциноме с наличием недифференцированных клеток (G4): на 80,2 и 89,9% выше, чем в условно здоровой ткани и перитуморальной зоне ($p < 0,005$), выше на 38,7% ($p < 0,02$), чем при АК G1-2, на 136,4% ($p < 0,0001$), чем при АК G3, и на 68,6% ($p < 0,02$), чем при ПКР и СПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение уровней редокс-форм глутатиона показало, что содержание GSH в опухолевой ткани было выше, чем в условно здоровой ткани желудка во всех группах пациентов с аденокарциномой желудка, но степень различия зависела от гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. Редокс-статус глутатиона, т.е. соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, в наибольшей степени было нарушено в тканях опухоли при ПКР. Следует отметить, что отношение восстановленный/окисленный глутатион внутри клетки рассматривается в

качестве одного из важнейших параметров, который характеризует уровень окислительного стресса [22].

Высокий уровень GSH у больных низкодифференцированной аденокарциномой, особенно у больных с наличием в опухоли недифференцированных клеток, а также значимо более высокое соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона у больных ПКР, сочетанным поражением и недифференцированной карциномой желудка свидетельствуют о роли восстановленного глутатиона в поддержании способности опухоли расти и прогрессировать.

Помимо того, что восстановленный глутатион является мощным антиоксидантом, он обладает рядом функций, не связанных с защитой от АФК. Он участвует в процессах детоксикации электрофильных соединений (ксенобиотиков), а также в метаболизме простагландинов и лейкотриенов, транспорте аминокислот и во всасывании микроэлементов из кишечника, главным образом железа и селена. Тем не менее доминирующая роль GSH, несомненно, антиоксидантная.

Восстановленный глутатион не только является ловушкой свободных радикалов, но и занимается восстановлением поврежденных клеток. Благодаря наличию тиоловой группы (-SH) в молекуле GSH обладает способностью защищать другие тиоловые группы в белках от окислительного повреждения [14]. В этой связи выявленный нами почти двукратно более высокий тиоловый статус только в опухоли

левой ткани при недифференцированных опухолях желудка представляет интерес для дальнейшего исследования и анализа. Важнейшие функции групп -SH в биологических системах включают образование комплексов с ионами металлов, участие в реакциях окисления и образования тиоловых радикалов и дисульфидов [17]. Как антиоксидант, GSH снижает уровень АФК в ходе ферментативных и неферментативных реакций. Он регенерирует другие окисленные низкомолекулярные антиоксиданты, например витамин С и витамин Е, участвует в восстановлении белковых молекул, нуклеиновых кислот и липидов, поврежденных в процессах перекисного окисления, и в поддержании сульфгидрильных групп белков в восстановленном состоянии, что необходимо для репарации и экспрессии ДНК [23–25]. Окисленная форма, глутатион дисульфид (GSSG), может быть восстановлена до GSH. Следовательно, отношение GSH/GSSG считается важным показателем окислительно-восстановительного баланса в клетках, причем более высокое отношение означает меньший окислительный стресс [26].

Несомненный интерес представляют новейшие исследования *in vitro*, показавшие, что не только восстановленный, но и окисленный глутатион тормозит образование супероксида (O_2^-), ингибируя хиноидное окисление адреналина [27]. Это в еще большей степени усиливает важность дальнейших исследований редокс-форм глутатиона при патологических состояниях и может привести к изменению устоявшихся представлений об исключительной роли восстановленного глутатиона в качестве антиоксиданта и потребовать некоторой корректировки предполагаемых механизмов участия глутатионовой системы в процессах канцерогенеза и противоопухолевых воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных нами данных и приведенной выше информации об особенностях антиоксидантной роли глутатиона способствует пониманию его причастности к злокачественному прогрессированию при опухолях желудка различных гистотипов. Уменьшение дифференцировки аденокарциномы (в ряду G1-2, G3, G4) и изменение гистологического типа опухоли (аденокарцинома, сочетанное поражение желудка, ПКР), т. е. увеличение агрессивности опухоли, сопровождалось усилением процессов восстановления в опухолевой ткани, что подтверждается статистически значимо более высоким соотношением GSH/GSSG и резко повышенным тиоловым статусом в случае недифференцированных опухолей (G4). Возрастающее GSH по мере снижения степени дифференцировки

аденокарциномы, а также более высокий коэффициент соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона у больных ПКР, при сочетанном поражении и недифференцированной карциноме желудка указывают на вероятность участия восстановленного глутатиона в сохранении способности опухоли к росту и прогрессированию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61 (2): 69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J. Clin.* 2015; 65 (2): 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
3. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J.A., Maciejewski R., Polkowski W.P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 239–248. DOI: 10.2147/CMAR.S149619.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
5. Henson D.E., Dittus C., Younes M. et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128 (7): 765–770. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<765:DTITIA>2.0.CO;2.
6. Nie R.C., Yuan S.Q., Li Y.F., Chen Y.M., Chen X.J., Zhu B.Y., Xu L.P., Zhou Z.W., Chen S., Chen Y.B. Clinicopathological characteristics and prognostic value of signet ring cells in gastric carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2017; 8 (17): 3396–3404. DOI: 10.7150/jca.21017.
7. Gatta G., Capocaccia R., Trama A., Martínez-García C.; RARECARE Working Group. The burden of rare cancers in Europe. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 686: 285–303. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_17.
8. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.042.
9. Policastro L.L., Ibañez I.L., Notcovich C., Duran H.A., Podhajcer O.L. The tumor microenvironment: characterization, redox considerations, and novel approaches for reactive oxygen species-targeted gene therapy. *Antiox. & Redox Sign.* 2013; 19: 854–895. DOI: 10.1089/ars.2011.4367
10. Castaldo S.A., Freitas J.R., Conchinha N.V., Madureira P.A. The tumorigenic roles of the cellular redox regulatory systems. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; Article ID 8413032. DOI: 10.1155/2016/8413032.
11. Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.009.
12. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций. *Биохимия*. 2007; 72 (2): 158–175.
13. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagn. Res.* 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.

14. Mironczuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*. 2018; 63 (1): 68–78. DOI: 10.1016/j.advms.2017.05.005.
15. Marí M., Morales A., Colell A., García-Ruiz C., Fernández-Checa J.C. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxid. Redox. Signal.* 2009; 11 (11): 2685–2700. DOI: 10.1089/ARS.2009.2695.
16. Samuelsson M., Vainikka L., Öllinger K. Glutathione in the blood and cerebrospinal fluid: a study in healthy male volunteers. *Neuropeptides*. 2011; 45 (4): 287–292. DOI: 10.1016/j.nepr.2011.05.004.
17. Lushchak V.I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J. Amino Acids*. 2012; 2012: 736837. DOI: 10.1155/2012/736837.
18. Сурикова Е.И., Горошинская И.А., Неродо Г.А., Франциянц Е.М., Малейко М.Л., Шалашная Е.В., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Леонова А.В. Активность редокс-регулирующих систем в опухоли и окружающих ее тканях при различных гистологических вариантах. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (2): 187–192. DOI: 10.18097/PBMC20166202187.
19. Франциянц Е.М., Орловская Л.А., Шалашная Е.В., Мусиенко Н.В., Анапалян В.Х. Изменения антиокислительного статуса крови больных неоперабельным раком желудка после проведения химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 1999; 45 (6): 607–611.
20. Korn E.L., Troendle J.F., McShane L.M., Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. *Journal of Statistical Planning and Inference*. 2004; 124 (2): 379–398. DOI: 10.1016/S0378-3758(03)00211-8.
21. Wang D., Wang B., Wang R., Zhang Z., Lin Y., Huang G., Lin S., Jiang Y., Wang W., Wang L., Huang Q. High expression of EGFR predicts poor survival in patients with resected T3 stage gastric adenocarcinoma and promotes cancer cell survival. *Oncology Letters*. 2017; 13 (5): 3003–3013. DOI: 10.3892/ol.2017.5827.
22. Проскурнина Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018: 221.
23. Aquilano K., Baldelli S., Ciriolo M.R. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 196. DOI: 10.3389/fphar.00196.
24. Alli J.A., Kehinde A.O., Kosoko A.M., Ademowo O.G. Oxidative stress and reduced vitamins C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis. *J. Tuberc. Res.* 2014; 2: 52–58. DOI: 10.4236/jtr.2014.21006.
25. Chatterjee A. Reduced glutathione: a radioprotector or a modulator of DNA-repair activity? *Nutrients*. 2013; 5 (2): 525–542. DOI: 10.3390/nu5020525.
26. Sentellas S., Morales-Ibanez O., Zanuy M., Albertí J.J. GSSG/GSH ratios in cryopreserved rat and human hepatocytes as a biomarker for drug induced oxidative stress. *Toxicol. Vitr.* 2014; 28 (5): 1006–1015. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.04.017.
27. Сирота Т.В. Действие серосодержащих соединений на хиноидный процесс автоокисления адреналина; потенциальные нейропротекторы. *Биомедицинская химия*. 2019; 65 (4): 316–323. DOI: 10.18097/PBMC20196504316.

Вклад авторов

Горошинская И.А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи. Сурикова Е.И. – анализ клинических показателей больных для разделения их на группы, участие в подборе литературы. Франциянц Е.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Нескубина И.В. – проведение определения показателей. Немашкалова Л.А. – подготовка тканей для исследования. Медведева Д.Е. – сбор материала для исследования и предоставление информации по больным. Маслов А.А. – диагностика, определение плана лечения больных, вошедших в исследование, проведение операций.

Сведения об авторах

Горошинская Ирина Александровна, д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0001-6265-8500.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-4318-7587.

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-3618-6890.

Нескубина Ирина Валерьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-7395-3086.

Немашкалова Людмила Анатольевна, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-2713-8598.

Медведева Дарья Евгеньевна, врач-онколог, аспирант, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону.

Маслов Андрей Александрович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 3, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-4902-5789.

✉ **Горошинская Ирина Александровна**, e-mail: iagor17@mail.ru.

Поступила в редакцию 03.09.2019

Подписана в печать 30.04.2020