

# ИНТЕГРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК СРЕДСТВО ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

УДК 577.1:611.018.54:616–006.6–07  
Поступила 6.05.2013 г.

**Е.И. Ерлыкина**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии им. Г.Я. Городисской<sup>1</sup>;  
**Т.В. Копытова**, д.б.н., старший преподаватель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской<sup>1</sup>;  
**А.В. Алясова**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ<sup>1</sup>;  
**Т.Н. Горшкова**, зав. клинико-диагностической лабораторией<sup>2</sup>;  
**И.Г. Терентьев**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ФПКВ<sup>1</sup>;  
**В.Г. Пименов**, к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории аналитической химии высокочистых веществ<sup>3</sup>;  
**И.И. Евдокимов**, младший научный сотрудник лаборатории аналитической химии высокочистых веществ<sup>3</sup>;  
**Л.М. Обухова**, д.б.н., старший преподаватель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Н. Новгород, 603005, Нижне-Волжская набережная, 2;

<sup>3</sup>Институт химии высокочистых веществ им. Г.Г. Девярых РАН, Н. Новгород, 603950, Тропинина, 49

**Цель исследования** — оценка взаимосвязи уровня онкомаркеров, показателей белкового, минерального обменов, свободно-радикального окисления в плазме крови и стадии опухолеобразования при злокачественных процессах в эпителиальных тканях.

**Материалы и методы.** Изучена плазма крови у 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей и у 31 практически здорового человека. Биохимические параметры плазмы крови оценивали с помощью анализаторов: свободно-радикальную активность — методом индуцированной биохемилюминесценции; окислительную модификацию белков — по уровню карбонильных производных; элементный анализ — методом атомно-эмиссионной спектрометрии.

**Результаты.** Показана низкая диагностическая ценность определения онкомаркеров на начальной стадии исследуемых онкологических заболеваний. Изменение биохимических параметров плазмы крови наблюдалось на раннем этапе канцерогенеза: снижение уровня альбумина и повышение содержания мочевины, фракций  $\alpha$ 1- и  $\gamma$ -глобулинов. Выявлено нарушение элементного гомеостаза у больных раком: снижение уровня Na, Fe, Cu, Li, рост содержания K, P, Sr. Отмечена активация свободно-радикального окисления и окислительной модификации белков, обнаружена корреляционная взаимосвязь интенсивности данных процессов с содержанием некоторых элементов в плазме крови. Интегральное исследование биохимических параметров плазмы крови увеличивает диагностическую ценность определения опухолевых маркеров при выявлении злокачественных опухолей эпителиальных тканей.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования; опухолевые маркеры; рак эпителиальных тканей; макроэлементы; микроэлементы; белковые фракции; свободно-радикальное окисление.

## English

### Integral Analysis of Blood Plasma Biochemical Parameters as an Optimizing Diagnostic Technique of Epithelial Tissue Malignant Neoplasms

**E.I. Erykina**, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya<sup>1</sup>;  
**T.V. Kopytova**, D.Bio.Sc., Senior Teacher, the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya<sup>1</sup>;  
**A.V. Alyasova**, D.Med.Sc., Professor, the Oncology Department, the Faculty of Doctors' Advanced Training<sup>1</sup>;  
**T.N. Gorshkova**, Head of the Clinicodiagnostic Laboratory<sup>2</sup>;  
**I.G. Terentiev**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Oncology Department, the Faculty of Doctors' Advanced Training<sup>1</sup>;  
**V.G. Pimenov**, PhD, Leading Research Worker, the Laboratory of Analytical Chemistry of High-Purity Substances<sup>3</sup>;  
**I.I. Evdokimov**, Junior Research Worker, the Laboratory of Analytical Chemistry of High-Purity Substances<sup>3</sup>;  
**L.M. Obukhova**, D.Bio.Sc., Senior Teacher, the Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya<sup>1</sup>

Для контактов: Обухова Лариса Михайловна, тел. моб. +7 951-914-55-45; e-mail: ObukhovaLM@yandex.ru

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

<sup>2</sup>Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, Nizhne-Volzhskaya naberezhnaya St., 2, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

<sup>3</sup>G.G. Devyatikh Institute of Chemistry of High-Purity Substances of the Russian Academy of Sciences, Tropinin St., 49, Nizhny Novgorod, 603950

**The aim of the investigation** was to assess the interaction of tumor marker level, the indices of protein and mineral metabolism, free radical oxidation in blood plasma and the tumor-forming stage in malignant processes in epithelial tissues.

**Materials and Methods.** Blood plasma of 73 patients with epithelial tissue malignant neoplasms and 31 apparently healthy people were studied. Blood plasma biochemical parameters were assessed using the analyzers: free-radical activity — by induced biochemiluminescence; oxidative protein modification — by the level of carbonyl derivatives; elemental analysis — using atomic emission spectrometry.

**Results.** Low diagnostic value of the determination of oncomarkers at early stage of the studied oncological diseases was shown. We observed the change of blood plasma biochemical parameters at early carcinogenesis stage: the albumin level reduction and the concentration increase of urea,  $\alpha$ 1- and  $\gamma$ -globulin fractions. Cancer patients were found to have impaired element homeostasis: Na, Fe, Cu, Li level decrease, K, P, Sr increase. We revealed the activation of free-radical oxidation and oxidative protein modification, the correlation of the intensity of these processes with the content of some elements in blood plasma. Integral analysis of blood plasma biochemical parameters increases diagnostic value of the determination of tumor markers in the detection of malignant tumors of epithelial tissues.

**Key words:** malignant neoplasms; tumor markers; epithelial cancer; macroelements; microelements; protein fractions; free-radical oxidation.

В настоящее время для предварительной диагностики солидных злокачественных новообразований все чаще определяют известные опухолевые маркеры в плазме крови или других биологических жидкостях [1]. Опухолевые маркеры, или онкомаркеры, — это сложные вещества, которые определяются в значительно более высоких концентрациях в злокачественно-трансформированных клетках по сравнению с нормальными или продуцируются организмом в ответ на наличие злокачественных клеток и обнаруживаются в крови и/или моче онкологических пациентов [2]. Однако данный метод имеет ряд недостатков. Различные нарушения функции печени и почек способны вызвать ложное повышение уровня онкомаркеров. Для простатспецифического антигена (ПСА) ложно-высокие уровни могут временно выявляться после пальпации простаты, урологических манипуляций, длительной задержки мочи или у курящих пациентов. Также следует учитывать зависимость содержания некоторых онкомаркеров от возраста обследуемого. Кроме того, невысокая чувствительность метода при выявлении ранних стадий канцерогенеза вызывает сомнения в целесообразности определения опухолевых маркеров в качестве скринингового исследования [3]. Так, при злокачественных новообразованиях молочной железы повышенные уровни онкомаркера СА 15-3 обнаруживаются в 9% случаев в I стадии, в 19% случаев — во II стадии, в 38% случаев — в III и в 75% — в IV. Повышенные уровни этого маркера встречаются у 5–6% здоровых женщин. Таким образом, с помощью маркера СА 15-3 можно выявить опухоль только у 76 пациентов из 400, а на 1 результативное исследование приходится 66 бесполезных.

С другой стороны, изменение биохимических параметров плазмы крови зачастую является достаточно ранним чувствительным диагностическим критерием при различных патологических состояниях. Известно, что развитие злокачественной опухоли вызывает специфические изменения в составе белков плазмы крови, например снижение уровня альбумина [4].

**Цель исследования** — оценка взаимосвязи уровня онкомаркеров, показателей белкового, минерального обмена, свободно-радикального окисления в плазме крови и стадии опухолеобразования при злокачественных процессах в эпителиальных тканях.

**Материалы и методы.** Исследовалась плазма крови 73 больных, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению: 46 мужчин (47–74 года) и 27 женщин (34–67 лет). Рак почки диагностирован у 16 человек (22%), рак мочевого пузыря — у 12 (16%), рак простаты — у 16 (22%), рак яичников — у 14 (19%), рак гортани — у 7 (10%), рак кишечника — у 3, рак тела матки — у 2, рак поджелудочной железы — у 2, рак желчного пузыря — у 1. I стадия установлена у 18% пациентов, II стадия — у 18%, III стадия — у 46%, IV стадия — у 18%. Контролем служила плазма крови 31 практически здорового человека: 12 мужчин (24–74 года) и 19 женщин (25–65 лет).

Биохимические параметры плазмы крови оценивали с помощью анализаторов «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Опухолевые маркеры: простатспецифический антиген (ПСА), СА 125, СА 19-9, раково-эмбриональный антиген (РЭА),  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) — определяли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Liaison (Италия). Оценку свободно-радикальной активности проводили методом индуцированной биохемилюминесценции [5] на биохемилюминиметре БХЛ-06, сопряженном с компьютером IBM, оценку окислительной модификации белков (ОМБ) — по уровню карбонильных производных [6]. Элементный анализ осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программ BIOSTAT.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что при раке предстательной железы уровень ПСА (сериновой протеазы, экскреторного продукта

простаты) статистически значимо повышается начиная со II стадии (рис. 1). В 33% случаев при III стадии и в 25% случаев при IV стадии его значение не превышало 4,5 нг/мл — верхней границы нормы. Содержание АФП (гликопротеина, подъем концентрации которого отмечается при гепатоцеллюлярном раке и тератокарциномах яичка и яичников) также значимо возрастало со II стадии. Можно предположить, что выявленное увеличение концентрации АФП обусловлено зрелым возрастом пациентов, входящих в данные группы, поскольку при старении происходит рост содержания этого белка. Концентрации РЭА (имеющего диагностическую ценность при выявлении рака толстой и прямой кишки) и СА 19-9 (являющегося маркером карциномы поджелудочной железы) статистически значимо не отличались от уровня здоровых людей.

В плазме крови у больных раком яичников не выявлено значимых отличий от показателей практически здоровых людей уровня СА 125 (гликопротеина семейства муцинов, являющегося избирательным маркером опухолей яичников) при I и II стадиях заболевания: 12,93 и 8,33 Ед/л соответственно. Значимые отличия наблюдались начиная с III стадии (274,79 Ед/л), причем уровни маркера выше верхней границы референсного интервала наблюдались в 86% случаев. Полученные нами результаты подтверждают данные об отсутствии повышения уровня СА 125 более чем в 50% случаев при I стадии рака яичников [7].

При раке почки и мочевого пузыря значения изучаемых маркеров статистически значимо не превышали таковые в контрольной группе.

На начальных стадиях канцерогенеза у больных раком гортани не наблюдалось значимых различий в уровнях онкомаркеров с контрольной группой. От значений контрольной группы отличался лишь уровень СА

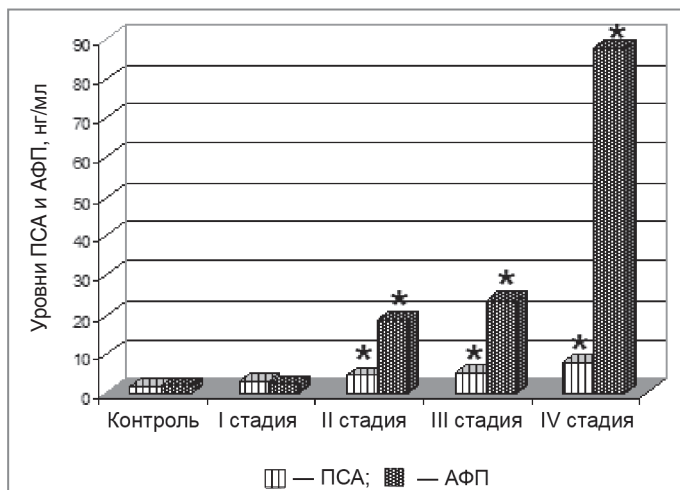


Рис. 1. Уровни ПСА и АФП в плазме крови больных раком предстательной железы: \* — различия значений с показателями контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$

19-9 при III и IV стадиях, однако он не превышал верхней границы нормы (37 Ед/мл).

В силу малочисленности групп пациентов с раком кишечника, матки, поджелудочной железы и желчного пузыря анализ уровней маркеров по стадиям для них не проводился, но можно отметить повышение содержания СА 125 в 50% случаев при раке тела матки (III и IV стадии), СА 19-9 в 100% случаев при раке поджелудочной железы (IV стадия) и желчного пузыря (IV стадия).

При изучении белкового гомеостаза плазмы крови не выявлено значимых различий значений изучаемых показателей в зависимости от типа злокачественных новообразований эпителиального генеза, поэтому приводим данные этих показателей, полученные при различных стадиях заболевания (табл. 1).

Выявлено статистически значимое снижение уровня альбумина плазмы крови при всех стадиях опухолевого

Таблица 1

Показатели белкового гомеостаза плазмы крови при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей (M±m)

Показатели	Практически здоровые люди (контрольная группа)	Онкологические больные			
		I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Общий белок, г/л	70,59±2,41	73,25±2,56	74,73±3,01	72,39±1,79	72,27±2,13
Альбумины, %	59,71±1,36	56,36±1,42*	54,80±2,74*	53,83±4,12*	51,26±3,35*
α1-глобулины, %	3,53±0,11	4,22±0,41*	3,69±0,10*	4,27±0,39*	4,77±0,62*
α2-глобулины, %	10,08±1,48	8,76±2,21	10,63±1,78	10,09±1,13	9,28±2,67
β-глобулины, %	12,13±0,93	10,92±2,14	11,50±1,59	11,75±2,68	10,99±1,74
γ-глобулины, %	13,89±1,98	19,07±2,37*	17,31±1,21*	18,82±2,46*	19,29±3,15*
IgA, г/л	2,89±0,37	3,51±0,22*	3,83±0,49*	4,07±0,76*	3,76±0,33*
IgG, г/л	14,17±2,15	12,72±2,13	12,30±1,77	15,33±3,09	13,02±1,79
IgM, г/л	1,69±0,34	1,25±0,48	1,13±0,53	1,38±0,76	0,92±0,64*
Мочевина, ммоль/л	4,81±0,97	7,24±1,11*	6,88±0,97*	8,28±1,59*	7,20±0,85*
Креатинин, мкмоль/л	83,88±8,15	87,92±2,34	95,63±5,14	110,14±12,43	86,42±3,76

\* — различия с показателями контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$ .

процесса, не выходящее, однако, за нижнюю границу референсного интервала (48–65%). Значимое повышение уровня мочевины в плазме крови при отсутствии такового для креатинина подтверждает версию активации процессов катаболизма белков у онкологических больных [8]. Установленное повышение уровня фракций  $\alpha_1$ -глобулинов при злокачественных опухолях эпителиальных тканей (см. табл. 1), к которым относятся  $\alpha_1$ -антитрипсин и кислый  $\alpha_1$ -гликопротеин, являющиеся ингибиторами тканевых протеаз, по всей вероятности, имеет компенсаторное значение. Также выявлено статистически значимое увеличение при канцерогенезе содержания  $\gamma$ -глобулинов, причем при I и IV стадиях процесса их уровень превышает верхнюю границу нормы (на 10–19%), а при II и III стадиях находится на ее уровне, что обусловлено стрессовой воспалительной реакцией организма на опухоль.

Увеличение содержания иммуноглобулинов в плазме крови происходит в основном за счет IgA, что может быть обусловлено спецификой изучаемого заболева-

ния — злокачественными опухолями эпителиальных тканей.

Исследование свободно-радикальной активности плазмы крови ( $I_{max}$ , мВ) показало значимое повышение ее у всех групп онкологических больных по сравнению с контрольной группой уже с I стадии канцерогенеза — в 3 раза (рис. 2, а). Развитие бластоматозного процесса сопровождается повышением уровня супероксидного анион-радикала и других активных форм кислорода (АФК), развитием в организме состояния окислительного стресса [9]. Считается, что накопление супероксидного анион-радикала на ранних стадиях опухолевого роста способствует повреждению ДНК, росту числа мутаций, экспрессии некоторых генов и малигнизации клеток, изменению физико-химических свойств мембран, в том числе ядерной. Существует гипотеза, предполагающая участие активных форм кислорода, в частности супероксидного радикала и пероксида водорода, в регуляции пролиферации клеток [10, 11].

При метастазировании активность свободно-радикального окисления плазмы крови еще более возрастала, что выражено в статистически значимой зависимости между двумя параметрами: наличием отдаленных метастазов и  $I_{max}$  ( $r=0,394$ ). Известно, что в процессах метастазирования значительная роль принадлежит матриксным металлопротеиназам — семейству внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [12]. Регуляция активности этих ферментов осуществляется в том числе и активными формами кислорода [13].

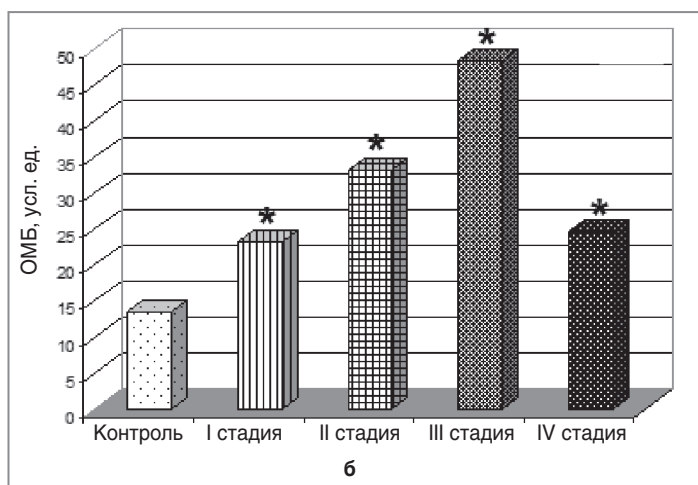
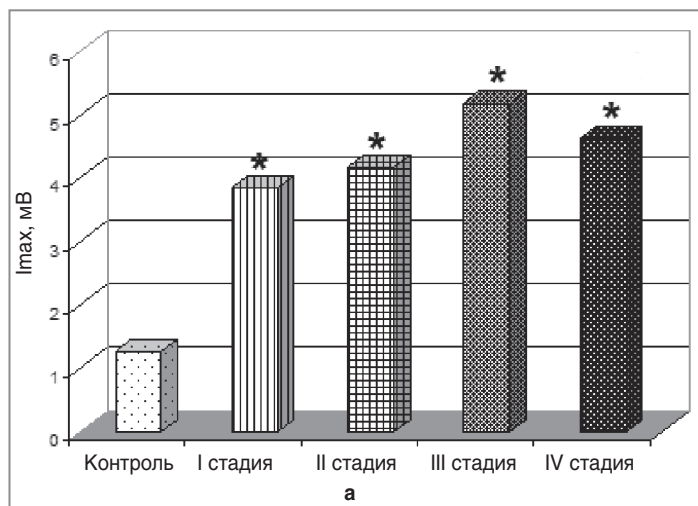
При злокачественных опухолях эпителиальных тканей у всех больных наблюдалась также значительная активация окислительной модификации белков, о чем свидетельствует увеличение содержания карбонильных производных белков в плазме начиная с I стадии заболевания — на 71, 146, 259 и 82% соответственно (рис. 2, б).

При анализе минерального гомеостаза уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено снижение уровня Na в плазме крови (около 15%), увеличение K (на 17%) и P (на 20–58%) по сравнению с показателями практически здоровых людей (табл. 2). Содержание Ca, Cl, Mg значимо не отличалось.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь активности свободно-радикального окисления с содержанием K ( $r=-0,438$ ) и Na ( $r=0,488$ ) в плазме крови. Подобная зависимость может быть обусловлена способностью избыточных концентраций АФК вызывать угнетение активности  $Na^+/K^+$  АТФазы и, соответственно, разбалансировку уровней натрия и калия [14].

Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Fe (30–40%), Cu (18–40%), Li (в 3–7 раз), рост содержания Sr (90%) (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость между параметрами



**Рис. 2.** Свободно-радикальная активность (а) и уровень окислительной модификации белков (б) плазмы крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей; \* — различия значений с показателями контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$

Таблица 2

Содержание макроэлементов в плазме крови больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей (M±m)

Макроэлементы	Практически здоровые люди (контрольная группа)	Онкологические больные			
		I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Na, ммоль/л	145,78±2,33	137,70±5,10*	137,72±4,17*	139,43±3,59*	140,76±2,47*
K, ммоль/л	3,80±0,22	4,43±0,33*	4,39±0,27*	4,33±0,17*	4,38±0,24*
Ca, ммоль/л	2,28±0,35	1,88±0,22	2,06±0,36	2,20±0,28	2,22±0,12
Cl, ммоль/л	103,10±2,89	109,67±4,35	104,00±2,76	105,00±4,29	104,67±3,28
Mg, ммоль/л	0,81±0,08	0,87±0,17	1,07±0,19	0,86±0,15	0,69±0,10
P, ммоль/л	1,07±0,08	1,28±0,09*	1,22±0,07*	1,69±0,15*	1,38±0,07*

\* — различия значений с контрольной группой статистически значимы, p<0,05.

Таблица 3

Содержание микроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, мкг/мл (M±m)

Микроэлементы	Практически здоровые люди (контрольная группа)	Онкологические больные			
		I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Fe	1,24±0,12	0,93±0,13*	0,79±0,21*	0,88±0,19*	0,975±0,10*
Cu	1,36±0,09	0,85±0,23*	0,92±0,30*	1,12±0,28	1,05±0,15*
Zn	0,88±0,13	0,72±0,21	0,83±0,12	0,85±0,16	0,59±0,09*
Li	0,007±0,001	0,001±0,0007*	0,002±0,001*	0,002±0,001*	0,001±0,001*
Ba	0,007±0,002	0,007±0,003	0,009±0,003	0,011±0,003	0,009±0,002
Sr	0,043±0,008	0,074±0,014*	0,082±0,017*	0,061±0,03	0,079±0,002*

\* — различия с контрольной группой статистически значимы (p<0,05).

свободно-радикальной активности и содержанием таких элементов, как Mg (r=0,381), Zn (r=-0,660), Cu (r=0,273). Предположительно подобная взаимосвязь для цинка и меди обусловлена участием этих микроэлементов в работе антиоксидантных ферментов, например супероксиддисмутазы. Ранее Л.П. Смирновой и И.В. Кондаковой [15] обнаружена низкая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) в опухолевых клетках, которые находятся в фазе логарифмического роста.

Данные по литию подтверждают имеющиеся сведения о его роли в снижении процессов перекисного окисления липидов за счет торможения синтеза ненасыщенных жирных кислот [16]. В зависимости от концентрации литий может оказывать прямо противоположное действие на апоптоз и пролиферацию клеток [17]. Он также обладает свойством влиять на уровень натрия и калия за счет изменения мембранного потенциала в малигнизированных клетках.

**Заключение.** Противоопухолевые маркеры не всегда позволяют диагностировать стадию и прогноз онкологических заболеваний. Наиболее ценные в этом плане результаты дает определение ПСА при карциноме простаты, но они недостоверны на начальной стадии заболевания. ПСА, РЭА, АФП, СА 19-9, СА 125 не имеют диагностической ценности при выявлении рака

почки и мочевого пузыря. Статистически значимое повышение уровня СА 19-9 выявляется только на терминальных стадиях рака гортани, поджелудочной железы и желчного пузыря и не может быть использовано для ранней диагностики данных заболеваний. То же самое можно сказать и про СА 125 при выявлении рака тела матки. Проведенные исследования биохимических параметров плазмы крови позволяют сделать вывод об изменении белкового и минерального обменов уже на начальной стадии канцерогенеза. Поэтому интегральное исследование показателей белкового обмена, включая процессы окислительной модификации белков и свободно-радикального окисления, а также содержания макро- и микроэлементов, существенно повысит диагностическую ценность определения опухолевых маркеров при выявлении злокачественных опухолей эпителиальных тканей.

**Литература**

1. Порханова Н.В. Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей (на примере рака яичников и рака молочной железы). Практическая онкология 2011; 12(4): 155–165.
2. Шелепова В.М., Кадагидзе З.Г. Опухолевые маркеры в современной клинической практике. Вестник Московского онкологического общества 2007: 1: 2–3.
3. Buys S.S., Partridge E., Black A., et al. Effect of screening on

ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(22): 2295–2303.

4. Григорович Н.А., Сержан Т.А. Биохимический способ скрининга злокачественных новообразований. А.с. 20030143. Республика Беларусь, ВУ 7458 С1 2005.12.30.

5. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Шенникова М.К. Применение индуцированной биохемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов. Горький; 1983; 179–183.

6. Дубинина Е.И., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии 1995; 41(1): 24–25.

7. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников. Практическая онкология 2000; 4: 19–22.

8. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных. Практическая онкология 2009; 1: 49–57.

9. Sanchez-Perez Y., Carrasco-Legleu C., Garcia-Cuellar C., et al. Oxidative stress in carcinogenesis. Correlation between lipid peroxidation and induction of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2005; 217: 25–32.

10. Burdon R.H. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Rad/Biol Med* 1995; 18: 775–795.

11. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008; 284 с.

12. Chakraborti S., Mandal M., Das S., Mandal A., Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269–285.

13. Browatzki M., Larsen D., Pfeiffer C.A., Gehrke S.G., Schmidt J., Kranzhofer A., Katus H.A., Kranzhofer R. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. *J Vasc Res* 2005 Sep–Oct; 42(5): 415–423.

14. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. М: Маик Наука/Интерпериодика; 2001; 343 с.

15. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Тип тканевой организации опухоли в определении активности антиоксидантных ферментов. Сибирский онкологический журнал 2002; 1: 65–69.

16. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2004; 368 с.

17. Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (mcf-7). *Biol Trace Elem Res* 2012; 150(1–3): 477–486.

## References

1. Porkhanova N.V. Znachenie biomarkerov dlya formirovaniya grupp riska i ranney diagnostiki opukholey (na primere raka yaichnikov i raka molochnoy zhelezy) [The significance of biomarkers for risk group formation and early tumor diagnosis (by the example of ovarian carcinoma and breast cancer)]. *Prakticheskaya onkologiya — Practical Oncology* 2011; 12(4): 155–165.

2. Shelepova V.M., Kadagidze Z.G. Opukholevye markery v sovremennoy klinicheskoy praktike [Tumor markers in modern clinical practice]. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva — Bulletin of Moscow Oncological Society* 2007; 1: 2–3.

3. Buys S.S., Partridge E., Black A., et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(22): 2295–2303.

4. Grigorovich N.A., Serzhan T.A. *Biokhimicheskiy sposob skrininga zlokachestvennykh novoobrazovaniy* [Biochemical screening method of malignant neoplasms]. А.с. 20030143. Republic of Belarus, BY 7458 С1 2005.12.30.

5. Kuz'mina E.I., Nelyubin A.S., Shchennikova M.K. Primenenie indutsirovannoy biokhemilyuminesstentsii dlya otsenki svobodnoradikal'nykh reaktsiy v biologicheskikh substratakh. V kn.: *Mezhvuzovskiy sbornik biokhimii i biofiziki mikroorganizmov* [The use of induced bioluminescence for the assessment of free-radical reactions in biological substrates. In: Interacademic collected works on biochemistry and biophysics of microorganisms]. Gorky; 1983; 179–183.

6. Dubinina E.I., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human blood serum proteins, and the method of its determination]. *Voprosy meditsinskoj khimii — Medical Chemistry Issues* 1995; 41(1): 24–25.

7. Zhordania K.I. Nekotorye aspekty khirurgicheskogo lecheniya raka yaichnikov [Some aspects of surgical management of ovarian cancer]. *Prakticheskaya onkologiya — Practical Oncology* 2000; 4: 19–22.

8. Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manzyuk L.V., Sel'chuk V.Yu. Nutritivnaya nedostatochnost' i metody ee lecheniya u onkologicheskikh bol'nykh [Nutritional insufficiency and its treatment modalities in oncological patients]. *Prakticheskaya onkologiya — Practical Oncology* 2009; 1: 49–57.

9. Sanchez-Perez Y., Carrasco-Legleu C., Garcia-Cuellar C., et al. Oxidative stress in carcinogenesis. Correlation between lipid peroxidation and induction of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2005; 217: 25–32.

10. Burdon R.H. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Rad/Biol Med* 1995; 18: 775–795.

11. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., et al. *Okislitel'nyy stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress: pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: ARTA; 2008; 284 p.

12. Chakraborti S., Mandal M., Das S., Mandal A., Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269–285.

13. Browatzki M., Larsen D., Pfeiffer C.A., Gehrke S.G., Schmidt J., Kranzhofer A., Katus H.A., Kranzhofer R. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. *J Vasc Res* 2005 Sep–Oct; 42(5): 415–423.

14. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Okislitel'nyy stress* [Oxidative stress]. Moscow: Maik Nauka/Interperiodika; 2001; 343 p.

15. Smirnova L.P., Kondakova I.V. Tip tkanevoy organizatsii opukholy v opredelenii aktivnosti antioksidantnykh fermentov [The type of tissue organization in the determination of anti-oxidant enzyme strength]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal — Siberian Oncological Journal* 2002; 1: 65–69.

16. Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. *Klinicheskaya biokhimiya mikroelementov* [Clinical biochemistry of microelements]. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 368 p.

17. Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (mcf-7). *Biol Trace Elem Res* 2012; 150(1–3): 477–486.