

# УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ИНДЕКС АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

УДК 612.015.11+612.014.4:61-006-036.1

Поступила 25.10.2013 г.



Т.Г. Щербатюк, д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии<sup>1</sup>;  
Д.В. Давыденко, старший лаборант кафедры биологии<sup>1</sup>;  
В.А. Новикова, онколог-химиотерапевт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603000, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>2</sup>Нижегородский областной онкологический диспансер, Н. Новгород, 603126, ул. Родионова, 190, корп. 5

**Цель исследования** — оценка роли экологического неблагополучия и параметров окислительного гомеостаза в прогнозировании продолжительности жизни онкологических больных на территориях с разным уровнем антропогенной нагрузки.

**Материалы и методы.** Группу онкологических больных составили 80 мужчин с опухолями орофарингеальной зоны (полости рта, ротоглотки) III–IV стадии. Средний возраст — 58,63±0,68 года. По клиническим и морфологическим характеристикам заболевания и по социально-адаптивным критериям все больные относились к однородной группе. Группа контроля включала 10 мужчин из различных районов проживания без онкологического заболевания в анамнезе.

**Результаты.** Установлено, что компоненты про-, антиоксидантной системы являются маркерами скрытой неоднородности в группе пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии. В крови пациентов с одинаковыми клинико-морфоанатомическими характеристиками заболевания уровень окислительного стресса различен. По результатам регрессионного анализа установлено, что продолжительность жизни пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии ассоциирована с индексом антропогенной нагрузки района проживания, активностью супероксиддисмутазы эритроцитов, максимальной интенсивностью хемилюминесценции, концентрацией ФНО- $\alpha$ , уровнем кетондинитрофенилгидразонов при индуцированном окислении и концентрацией малонового диальдегида в плазме крови.

**Заключение.** Проведенные исследования впервые показали взаимосвязь экологического фактора окружающей среды и параметров окислительного гомеостаза и их комплексное влияние на продолжительность жизни онкологических больных.

**Ключевые слова:** опухоли орофарингеальной зоны; окислительный стресс; окислительная модификация белков.

## English

## Oxidative Stress Level and Anthropogenic Load Index as Prognostic Criteria of Disease Outcome in Patients with Oropharyngeal Cancer

T.G. Stcherbatyuk, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Biology<sup>1</sup>;  
D.V. Davydenko, Senior Laboratory Technician, the Department of Biology<sup>1</sup>;  
V.A. Novikova, Oncologist, Chemotherapist<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Oncological Hospital, Rodionova St., 190, Block 5, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603126

**The aim of the investigation** was to assess the role of ecological problems and oxidative homeostasis parameters in life expectancy prognosis of oncology patients in the territories with different anthropogenic load level.

Для контактов: Щербатюк Татьяна Григорьевна, тел. моб. +7 910-383-22-91; e-mail: ozone\_stg@mail.ru

**Materials and Methods.** A group of oncology patients included 80 males with oropharyngeal tumors (III–IV stage tumors of oral and oropharyngeal cavity), mean age being  $58.63 \pm 0.68$ . According to clinical and morphological characteristics of the disease, and social and adaptation criteria all the patients were referred to a homogeneous group. A control group consisted of 10 men from different territories with no oncology in past history.

**Results.** Pro-antioxidant system components were found to be the markers of latent inhomogeneity in a group of patient with III–IV stage oropharyngeal tumors. Oxidative stress level in blood of patients with similar clinicopathologic and anatomical characteristics appeared to be different. Regression analysis findings showed the life expectancy in patients with III–IV stage oropharyngeal tumors to be associated with anthropogenic load index of residence place, red blood cell superoxide dismutase activity, maximum chemiluminescence intensity, TNF- $\alpha$  concentration, ketondinitrophenylhydrazine level in induced oxidation and malondialdehyde concentration in blood plasma.

**Conclusion.** The study has demonstrated for the first time the relationship of environmental factor and oxidative homeostasis parameters, and their integrated effect on life expectancy of oncology patients.

**Key words:** oropharyngeal tumors; oxidative stress; protein oxidative modification.

В настоящее время с новым интересом обсуждаются проблемы онкологической экологии и персонализированной медицины [1, 2]. Первое направление связано с исследованием воздействия канцерогенных факторов, антропогенной нагрузки и образа жизни на процессы малигнизации, второе — на поиск молекулярных и биохимических маркеров прогнозирования исхода заболевания и подбора индивидуального лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Биомедицина располагает обширными знаниями о роли продуктов свободно-радикального окисления как важных медиаторов межклеточных взаимодействий, реализующих адаптационные механизмы в конкретных экологических условиях [3], а также при этиопатогенезе злокачественных новообразований [4–6]. Сообщается, что при канцерогенезе тела матки наблюдается увеличение в крови пациентов продуктов липидной перекисидации, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [7], при раке шейки матки — снижение содержания восстановленного глутатиона, витаминов А и Е, а также активности супероксиддисмутазы (СОД) [8]. У больных с метастатическим раком молочной железы, составляющих клинически однородную группу, выявили прогностическую вариабельность, основанную на интерпретации комплекса биохимических параметров сыворотки крови, включающих уровень активности аутокринного фактора подвижности, концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, относительное содержание стеариновой кислоты, концентрацию общего холестерина сыворотки крови [9]. Разную выживаемость после лечения больных раком молочной железы объясняют генетическим полиморфизмом ферментов антиоксидантной системы [10].

Нашим коллективом ранее было установлено [11], что среди больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта и глотки, формально относящихся к одной прогностической группе, существует скрытая неоднородность, связанная с интенсивностью хемилуминесцентного свечения плазмы крови и содержанием малонового диальдегида (МДА). Необходимость дальнейшего изучения проблемы послужила мотивацией исследования активности свободно-радикальных процессов белков и липидов крови онкологических больных, проживающих на территориях с

разным уровнем антропогенной нагрузки, а также установления роли экологического неблагополучия и параметров окислительного гомеостаза в прогнозировании продолжительности их жизни.

**Цель исследования** — оценка роли экологического неблагополучия и параметров окислительного гомеостаза в прогнозировании продолжительности жизни онкологических больных на территориях с разным уровнем антропогенной нагрузки.

**Материалы и методы.** Группу онкологических больных составили 80 мужчин, проживающих в различных районах Нижегородской области и поступивших в Нижегородский областной онкологический диспансер с опухолями орофарингеальной зоны (полости рта, ротоглотки) III–IV стадии. Морфологический вид новообразований — ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный рак. Средний возраст больных —  $58,63 \pm 0,68$  года. Основными критериями для формирования группы служили следующие показатели: отсутствие отдаленных метастазов; удовлетворительные гематологические и биохимические показатели; отсутствие специфического лечения по поводу данного заболевания. Все пациенты страдали хроническим бронхитом курильщиков. На момент исследования курили 100% обследованных (табл. 1). Таким образом, по клиническим и морфологическим характеристикам заболевания и по социально-адаптивным критериям все больные относились к однородной группе. Сроки наблюдения составляли от 12 до 45 мес, в среднем — 21 мес. В качестве основного критерия эффективности лечения был выбран показатель общей выживаемости.

Группа контроля включала 10 мужчин из различных районов Нижегородской области, не имеющих в анамнезе онкологического заболевания (средний возраст —  $56,21 \pm 0,93$  года), страдающих бронхитом курильщиков, которые обратились в поликлиническое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко по поводу хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. По социально-адаптивным критериям волонтеры были сопоставимы с онкологическими больными (см. табл. 1).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц

Показатели	Онкологические больные	Волонтеры
Возраст, лет	58,63±0,68	56,21±0,93
Стаж курения, лет	41,15±3,10	37,00±1,82
Количество сигарет в сутки, шт.	20–40	
Сопутствующие патологии	Бронхит курильщиков, воспалительные процессы верхних дыхательных путей	

2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Экологические условия районов проживания больных оценивали по индексу антропогенной нагрузки (Jan), разработанному в 2003 г. профессором Д.Б. Гелашвили и соавт. [12]. Данный показатель учитывает основные факторы, деформирующие окружающую среду, и характеризует состояние социо-эколого-экономических систем. По значению этого индекса районы Нижегородской области были разделены на четыре кластера: кластер А — относительно удовлетворительная ситуация ( $Jan < 0,6$ ); кластер В — умеренно напряженная ( $0,6 < Jan < 1,1$ ); кластер С — напряженная ( $1,1 < Jan < 1,7$ ); кластер D — критическая экологическая ситуация ( $Jan > 1,7$ ).

Районы проживания исследуемых больных мы сопоставили с кластерным делением по индексу антропогенной нагрузки. На основании экологического зонирования всех обследуемых пациентов разделили на четыре группы: 1-я — относительно удовлетворительная обстановка ( $n=20$ ), 2-я — умеренно напряженная ( $n=19$ ), 3-я — напряженная ( $n=21$ ), 4-я — критическая ( $n=20$ ).

Методом индуцированной перекисью водорода и сульфатом железа хемилюминесценции в плазме крови оценивали интегральные показатели свободно-радикальной активности:  $I_{max}$  (мВ) — максимальную интенсивность хемилюминесценции исследуемых проб и показатель  $1/S$  (отн. ед.), обратно пропорциональный светосумме хемилюминесценции за 30 с измерения — общую антиоксидантную активность (ОАА) [13]. Измерения проводили на биохемилуминометре БХЛ 06-М (Россия) [14]. В плазме крови определяли содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), МДА, концентрацию которых выражали в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов. Общие липиды определяли с помощью стандартного набора реактивов Lachema (Чехия). В плазме крови измеряли степень окислительной модификации белков по уровню карбонильных производных, основанному на реакции взаимодействия окисленных альдегидных и кетонных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов (при спонтанном и металл-индуцированном окислении соответственно: АДНФГсп, АДНФГинд и

КДНФГсп, КДНФГинд) [15, 16]. Оптическую плотность образовавшихся соединений регистрировали при длинах волн 270 и 363 нм, выражали в единицах оптической плотности, отнесенных к 1 г белка. Общий белок определяли с помощью набора реагентов ф. Vital diagnostic (Россия) спектрофотометрически (Genesis-10UV; Thermo Scientific, США). Активность СОД выявляли по реакции с нитросиним тетразолием, каталазы — по скорости разрушения  $H_2O_2$  в нейтральной среде в эритроцитах крови. Результаты представлены в единицах активности, отнесенной к 1 мг гемоглобина в минуту (ед. акт./мг Hb в минуту) [17]. Определение человеческого фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в плазме крови больных проводили с использованием набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Россия), регистрация результатов велась с помощью спектрофотометра TECAN (Австрия). Результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ ME и Statistica 8.0. Установлено нормальное распределение полученных данных, поэтому оценку результатов выполняли методами параметрической статистики. Для установления различий между группами применяли критерий Ньюмена–Кейлса. При представлении результатов использованы графики, отражающие средние значения (M) исследуемых признаков в группах и ошибки среднего (m), а также стандартное отклонение. Анализ выживаемости больных проведен по методу Каплана–Мейера. Для поиска комбинаций независимых признаков, влияющих на прогноз заболевания, применен регрессионный анализ. Степень согласованности изменений исследуемых параметров определяли по коэффициенту корреляции Пирсона r.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов, составляющих однородную по клинико-морфоанатомическим и социально-адаптивным критериям группу, установлена разная степень выраженности окислительного стресса.

Учитывая регуляторный эффект редокс-составляющей в реализации адаптации [3], про-, антиоксидантный баланс, на наш взгляд, можно считать одним из ключевых звеньев, связующих такие явления, как стресс, изменение функционального состояния нервной и иммунной систем.

На рис. 1 представлены многовекторные диаграммы, демонстрирующие нарушения в про-, антиоксидантной системе, и конкретные параметры, наиболее ярко отражающие ее дисбаланс в организме онкологических больных, которые проживают в районах с разным уровнем антропогенной нагрузки. Длина луча каждого вектора соответствует проценту отклонения от группы контроля, которая приведена на графике как нулевая точка отсчета.

Диаграммы наглядно демонстрируют смещение про-, антиоксидантного равновесия в сторону интенсификации свободно-радикального окисления. Из комплекса исследуемых показателей выделены те, которые на фоне мощного окислительного стресса в организме онкологических больных вносят наибольший дисбаланс в про-, антиоксидантный профиль пациентов, это  $I_{max}$ , ФНО- $\alpha$ , МДА, КДНФГ, активность СОД и катала-

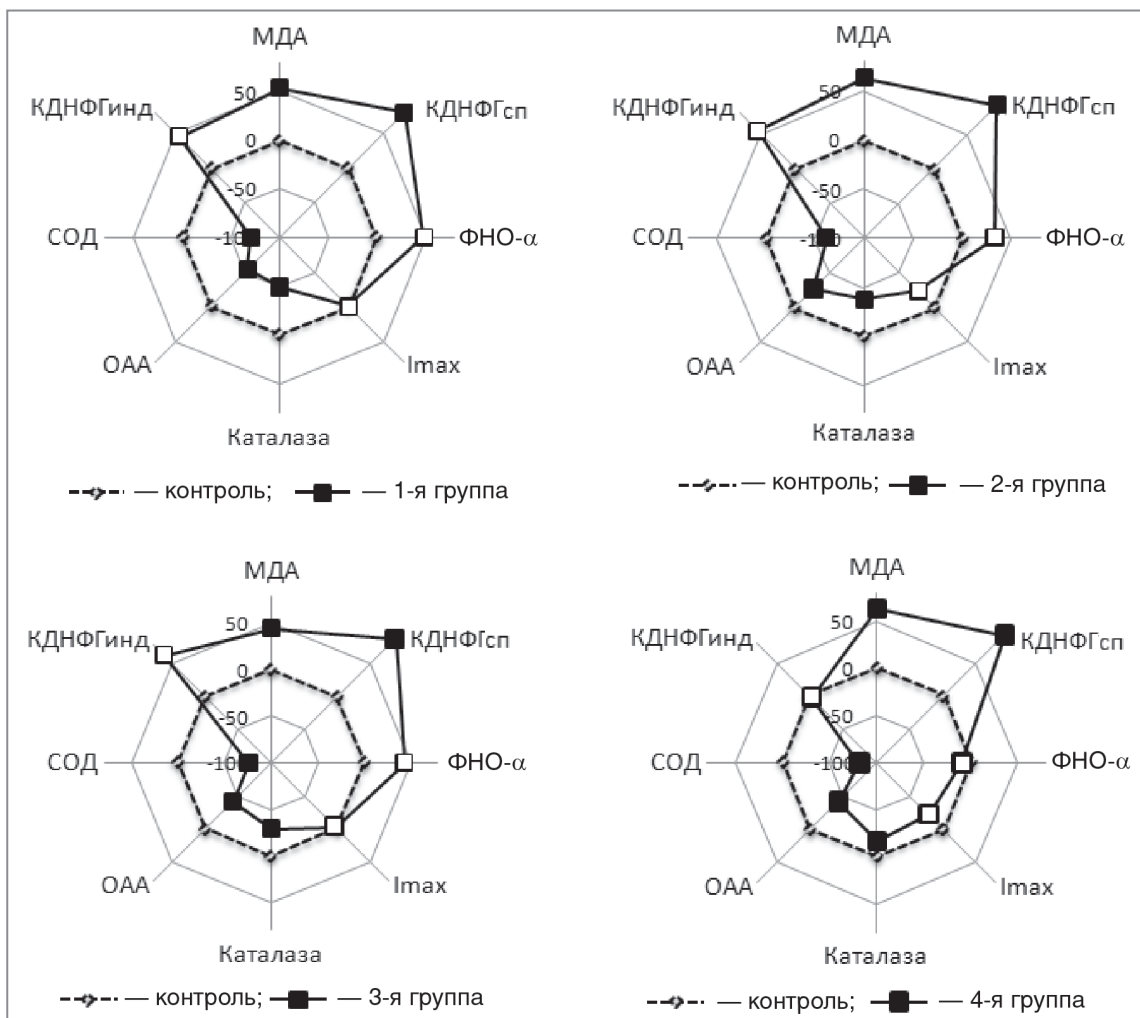


Рис. 1. Многовекторные диаграммы, отражающие параметры дисбаланса про-, антиоксидантной системы в четырех группах больных

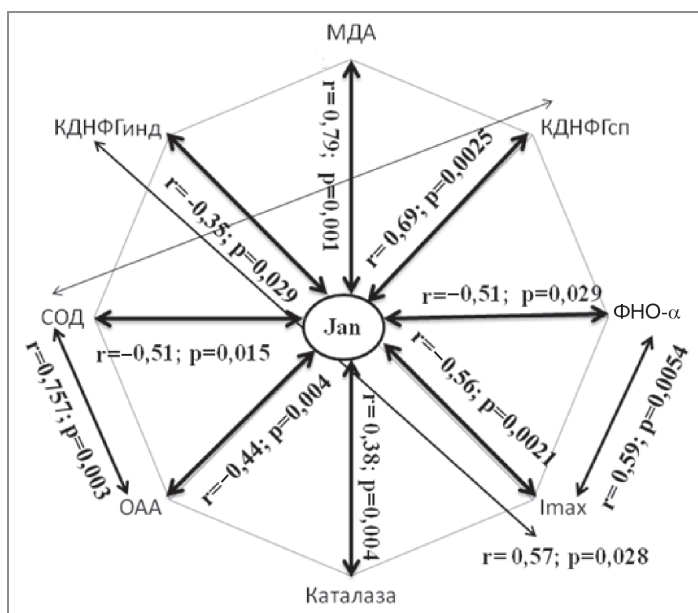


Рис. 2. Корреляционные связи между параметрами про-, антиоксидантного гомеостаза, ФНО-α в организме больных и показателями индекса антропогенной нагрузки районов их проживания

зы. Согласованность между данными параметрами и индексом антропогенной нагрузки выражается в умеренных корреляционных взаимосвязях (рис. 2).

Развитие злокачественного новообразования ведет к появлению выраженных нарушений в системах гомеостаза больного. Длительное проживание под влиянием характерных для определенной местности факторов среды обитания, по всей вероятности, формирует различные типы нарушений регуляторных механизмов. Химиолучевая терапия способствует углублению этих нарушений, что может сказываться на переносимости и эффективности противоопухолевой терапии, а также на продолжительности жизни больных.

Используя метод Каплана–Мейера, мы построили кривые трехлетней выживаемости больных в зависимости от уровня антропогенной нагрузки в районах их проживания (рис. 3), где Complete — законченное наблюдение с летальным исходом, а Censored — цензурированное или незаконченное наблюдение. В этих случаях больной не имел летального исхода и на протяжении трех лет наблю-

дался по поводу перенесенного злокачественного новообразования по месту жительства. При сравнении групп пациентов по продолжительности жизни выявлено статистически значимое отличие 4-й группы от 1, 2 и 3-й,  $p \leq 0,05$ .

Анализ выживаемости обследованных лиц показал, что в течение трех лет доля летальных случаев после химиолучевой терапии в 1-й группе составила 30%, во 2-й — 48%, в 3-й — 36% и в 4-й — 93%. Значение индекса антропогенной нагрузки районов проживания больных коррелирует с продолжительностью жизни пациентов после химиолучевой терапии ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,0021$ ).

Несмотря на определенные успехи методов лучевой и химиотерапии, лечение онкологических больных носит эмпирический характер. Появление новых противоопухолевых препаратов за последние 10 лет не привело к повышению выживаемости онкологических больных.

Как считает зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н. С.А. Проценко, на сегодняшний день отсутствуют надежные прогностические факторы эффективности и токсичности лечения. Терапия проводится по стандартным схемам на основании группового прогноза (возраст, стадия, гистология опухоли). При этом выживаемость пациентов на III–IV стадиях опухолевого процесса составляет 60%. Поэтому вопрос индивидуализации лечения и поиска прогностических факторов его эффективности актуален [2]. Длительный окислительный стресс снижает резервно-адаптационные возможности организма. Путем индукции повышенного радикалообразования химиолучевая терапия усиливает оксидантную нагрузку, обусловленную опухолевым процессом.

Для установления зависимости продолжительности жизни онкологических больных от состояния окислительного гомеостаза нами использован многофакторный регрессионный анализ. Были соблюдены условия применения данного метода: все анализируемые показатели количественные и нормально распределены, между ними отсутствовали сильные линейные корреляции.

Расчеты показали, что значимыми независимыми неблагоприятными факторами прогноза при опухолях орофарингеальной зоны являются: индекс антропогенной нагрузки, максимальная интенсивность хемилюминесценции, концентрация МДА, КДНФГинд, уровень ФНО- $\alpha$  в плазме крови и активность СОД в эритроцитах больных. Были рассчитаны коэффициенты Beta, отражающие весовую значимость установленных факторов во влиянии на продолжительность жизни обследованных лиц (табл. 2).

Стандартизованные коэффициенты множественной регрессии показывают, на какую часть стандартного отклонения изменилось бы среднее значение зависи-

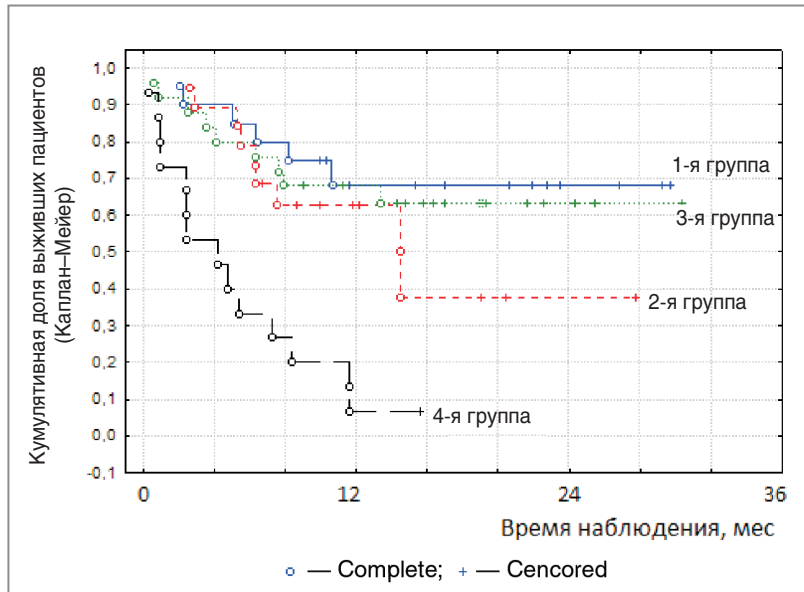


Рис. 3. Продолжительность жизни онкологических больных, проживающих в районах с разной степенью антропогенной нагрузки

мой переменной (продолжительность жизни), если бы значение соответствующей независимой переменной увеличилось на стандартное отклонение, а прочие переменные остались без изменения [18].

В результате проведенного регрессионного анализа получено следующее уравнение взаимосвязи между продолжительностью жизни (ПЖ) онкологических больных и исследуемыми параметрами прогноза:  $ПЖ = 1,420 - 0,090 \text{ Jan} - 0,004 \text{ СОД} - 4,058 \text{ КДНФГинд} + 0,328 \text{ Imax} - 0,056 \text{ МДА} + 0,081 \text{ ФНО-}\alpha$ .

Все коэффициенты уравнения значимы на 5% уровне ( $p < 0,05$ ). Вероятность нулевой гипотезы ( $p$ ) значительно меньше 0,05, что говорит об общей значимости уравнения регрессии. Это уравнение объясняет 77,2% ( $R^2 = 0,772$ ) вариации зависимой переменной.

Таким образом, значения коэффициентов Beta позволяют сравнивать относительный вклад каждого фактора в предсказание прогноза продолжительности жизни.

Значение коэффициента детерминации  $R^2 = 0,772$  говорит о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным и о возможности построения прогноза.

Таблица 2

**Весовая значимость факторов, влияющих на прогноз заболевания**

Факторы (n=80)	Beta	p
Достоверность теста	—	0,04864
Jan	-0,3238	0,00205
КДНФГинд	-0,1816	0,00165
МДА	-0,2318	0,00005
СОД	0,1767	0,00020
Imax	0,2215	0,00015
ФНО- $\alpha$	0,2124	0,00000
<b><math>R = 0,85677</math> — коэффициент множественной корреляции</b>		
<b><math>R^2 = 0,772704</math> — коэффициент детерминации</b>		

Таблица 3

**Весовая значимость факторов, влияющих на прогноз заболевания с учетом данных о состоянии атмосферного воздуха и качестве воды**

Факторы (n=80)	Beta	p
Достоверность теста	—	0,04877
Атмосферный воздух (% проб с превышением ПДК)	-0,2921	0,00245
Вода источников хозяйственно-питьевого водоснабжения (% проб с превышением ПДК)	-0,2433	0,00125
КДНФГинд	-0,1715	0,00114
МДА	-0,2231	0,00004
СОД	0,1867	0,00016
Imax	0,2312	0,00022
ФНО-α	0,2212	0,00023
<b>R=0,86233 — коэффициент множественной корреляции</b>		
<b>Ri=0,78776 — коэффициент детерминации</b>		

Здесь: ПДК — предельно допустимая концентрация.

Используемый в работе индекс антропогенной нагрузки, отражающий экологическое неблагополучие районов проживания больных [12], является расчетным параметром для 47 административных районов Нижегородской области в узкой временной динамике (1997–2000 гг.). Такая узкая специфичность данного показателя для различных регионов не позволяет широко применять Жан для других территорий и временных промежутков и требует индивидуального расчета для каждого случая. Поэтому мы провели регрессионный анализ, используя в качестве количественной альтернативы индекса антропогенной нагрузки данные о состоянии атмосферного воздуха и качестве воды источников хозяйственно-питьевого водоснабжения в районах проживания больных с учетом года поступления в стацио-

нар (2005–2009 гг.) (табл. 3). Такого рода данные представлены в Государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Нижегородской области в 2010 году» [19].

Результаты регрессионного анализа показали, что замена индекса антропогенной нагрузки на показатели загрязнения воды и воздуха в районах проживания больных не влияет на уровень значимости коэффициентов Beta как для параметров, характеризующих экологическое неблагополучие, так и для показателей активности про-, антиоксидантной системы. Значения коэффициентов детерминации и множественной корреляции также не меняются в пределах десятых долей значений (см. табл. 3). Это подтверждает взаимосвязь продолжительности жизни больных с опухолями орофарингеальной зоны со степенью экологического неблагополучия районов проживания.

Регрессионный анализ, являясь одним из методов статистического моделирования, позволил рассчитать прогностическую модель на основании выявленных значимых факторов.

Интересными представляются результаты сравнения фактической продолжительности жизни больных с расчетной, вычисленной по весовым коэффициентам изученных факторов прогноза (рис. 4).

Так, если расчетный коэффициент был более 1,5 ед. — все пациенты переживали 3-летний срок наблюдения; снижение коэффициента до уровня менее 1,5 ед. ассоциировалось с показателями выживаемости менее 12 мес.

При исключении из анализа индекса антропогенной нагрузки ошибка увеличивается до 15,6%, а при игнорировании МДА, СОД, АДНФГинд она варьирует от 6,1 до 7,3%. Таким образом, удаление из регрессионной



**Рис. 4.** Фактическая и прогнозируемая продолжительность жизни онкологических больных после лечения

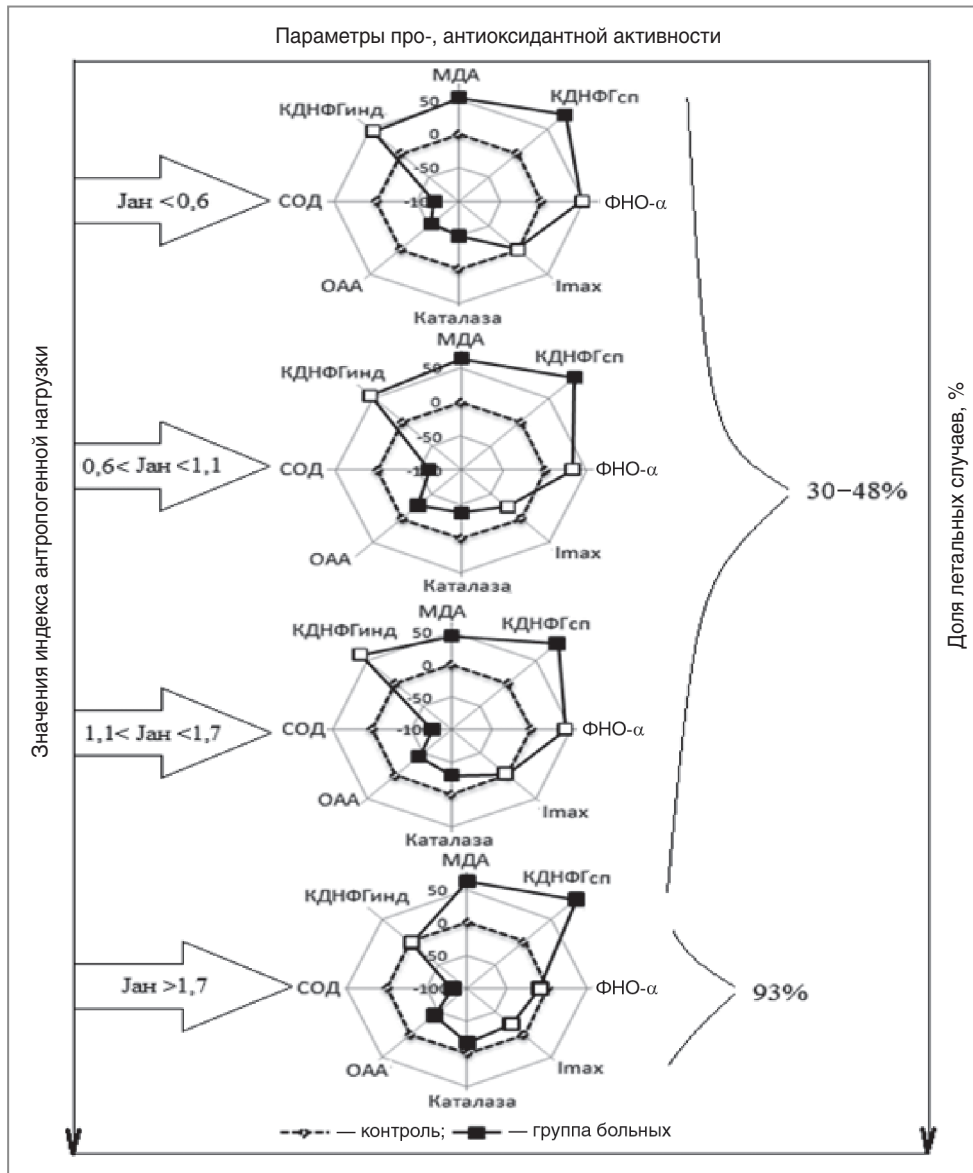


Рис. 5. Зависимость летальности онкологических больных от значения индекса антропогенной нагрузки и степени окислительного стресса

модели указанных факторов приводит к значительному увеличению ошибки прогнозирования. При этом взаимозаменяемыми параметрами являются I<sub>max</sub> и ФНО-α, при исключении одного из них модель остается работоспособной.

Таким образом, только комплексное использование параметров про-, антиоксидантного гомеостаза с учетом индекса антропогенной нагрузки районов проживания больных с опухолями орофарингеальной зоны позволяет индивидуально прогнозировать результаты их лечения (рис. 5) и, следовательно, оптимизировать лечебную тактику.

**Заключение.** Компоненты про-, антиоксидантной системы являются маркерами скрытой неоднородности в группе пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии.

В крови пациентов с одинаковыми клиничко-мор-

фоанатомическими характеристиками заболевания уровень окислительного стресса различен и связан с реализацией окислительного гомеостаза в условиях различной степени антропогенной нагрузки в районах проживания больных. Проведенные исследования впервые показали взаимосвязь экологического фактора окружающей среды и параметров окислительного гомеостаза, а также их комплексное влияние на продолжительность жизни онкологических больных.

Параметры про-, антиоксидантного равновесия, а также индекс антропогенной нагрузки районов проживания пациентов являются маркерами индивидуального прогнозирования продолжительности жизни онкологических больных с опухолями орофарингеальной зоны. Поэтому разработанная прогностическая модель дает возможность повысить качество оценки прогнозирования выживаемости после стандартной химиолучевой те-

рапии и может быть применена для оптимизации лечебной тактики в клинической онкологии (например, отказ от заведомо неэффективной стандартной схемы химиолучевого лечения, коррективка стандартной схемы).

**Финансирование исследования.** Работа выполнена по плану НИР НижГМА.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю благодарность д.м.н. А.В. Масленниковой за оказание консультативной помощи при формировании групп исследования.

## Литература

1. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака. Архив патологии 2002; 2: 53–61.
2. Проценко С.А. Поиски путей индивидуализации противоопухолевой терапии. Практическая онкология 2007; 8(4): 173–181.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М; 2001; 343 с.
4. Diehn M., Cho R.W., Lobo N.A., et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. Nature 2009; 458(7239): 780–783.
5. Karihtala P., Kauppila S., Puistola U., Jukkola-Vuorinen A. Divergent behaviour of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis. Histopathology 2011; 58(6): 854–862.
6. Sau A., Pellizzari Tregno F., Valentino F., Federici G., Caccuri A.M. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. Archives of Biochemistry and Biophysics 2010; 500(2): 116–122.
7. Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., Хотько Е.А., Цырусъ Т.П., Шишло Л.М., Таганович А.Д. Лабораторные показатели эндогенной интоксикации при раке тела матки и значение их определения для оценки стадии и степени дифференцировки опухоли. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2012; 4: 79–87.
8. Srivastava S., Natu S.M., Gupta A., Pal K.A., Singh U.,

Agarwal G.G., Uma Singh, Goel M.M., Srivastava A.N. Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: prognostic significance. Indian Journal of Cancer 2009; 46(4): 297–302.

9. Гидранович А.В. Прогнозирование рака молочной железы на основании биохимических показателей сыворотки крови. Новости хирургии 2012; 20(4): 64–69.

10. Ambrosone C.B., Ahn J., Singh K.K., Rezaishiraz H., Furberg H., Sweeney C., Coles B., Trovato A. Polymorphisms in genes related to oxidative stress (MPO, MnSOD, CAT) and survival after treatment for breast cancer. Cancer Res 2005; 65(3): 1105–1111.

11. Масленникова А.В., Щербатюк Т.Г., Лазарева В.А., Давыденко Д.В. Прогностическое значение параметров прооксидантного–антиоксидантного статуса больных местно-распространенным раком полости рта и глотки. Медицинский альманах 2009; 3(8): 110–115.

12. Гелашвили Д.Б., Басуров В.А., Розенберг Г.С. Экологическое зонирование территорий с учетом роли сохранившихся естественных экосистем. Поволжский экологический журнал 2003; 2: 99–109.

13. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький; 1983; с. 179–183.

14. Ермолин С.В. Биохемилюминометр. БХЛ-07. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск; 2005; с. 21–23.

15. Levine R.L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging and disease. Free Radic Biol Med 2002; 32: 790–796.

16. Дубинина Е.Е. Окислительные модификации белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопр мед химии 1995; 1: 24–26.

17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело 1988; 1: 16–19.

18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002; 312 с.

19. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Нижегородской области в 2010 году: государственный доклад. Н. Новгород: Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области; 2011; 314 с.