

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ СЛЮНЫ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Л.В. Бельская^{1*}, В.К. Косенок², Ж. Массард³¹Омский государственный педагогический университет, 644043, Омск, ул. Тухачевского 14; *e-mail: Ludab2005@mail.ru²Омский государственный медицинский университет, 644099, Омск, ул. Ленина 12³Strasbourg University Hospital, Strasbourg, 67091 France

Цель исследования – изучение показателей системы антиоксидантной защиты в слюне при немелкоклеточном раке легкого. В исследовании «случай – контроль» приняли участие 683 добровольца, которые были разделены на 3 группы: основную (рак легкого, $n=290$), группу сравнения (незлокачественные легочные патологии, $n=178$) и контрольную (условно здоровые, $n=215$). Всем участникам было проведено биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Параметры антиоксидантной защиты определены спектрофотометрически. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. В образцах слюны пациентов с раком легких отмечено нарушение баланса антиоксидантной защиты в слюне. Активность ферментов первого звена антиоксидантной защиты (каталаза, SOD) существенно снижается ($p < 0.0001$), тогда как активность пероксидаз слюны растет ($p = 0.0037$). Показатели неферментативной защиты меняются разнонаправленно: уровень мочевой кислоты при патологиях легких снижается ($p = 0.0399$), тогда как концентрация альбумина растет; в данных условиях он начинает проявлять прооксидантные свойства. Выявлены различия между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого по характеру динамики показателей антиоксидантной защиты. Вероятно, на фоне плоскоклеточного рака легких больший вклад в систему антиоксидантной защиты вносит ферментативное звено (каталаза, SOD), тогда как на фоне аденокарциномы – неферментативное (мочевая кислота, альбумин).

Ключевые слова: слюна; немелкоклеточный рак легкого; антиоксидантная защита

DOI: 10.18097/BMCRM00061

ВВЕДЕНИЕ

Регулирование окислительно-восстановительного гомеостаза имеет решающее значение для поддержания нормального клеточного роста и обмена веществ. Окислительный стресс определяется как дисбаланс между образованием активных форм кислорода (ROS) и способностью клетки вызывать эффективный антиоксидантный ответ. При более низких концентрациях ROS являются важными сигнальными молекулами, участвующими в клеточной пролиферации, миграции и апоптозе [1]. Идентифицировано несколько источников ROS в клетках и тканях, включая митохондриальную цепь переноса электронов и NADPH-оксидазы (NOX) [2]. При более высоких концентрациях большинство ROS вредны для клеток из-за накопления необратимых повреждений белков, липидов и, самое главное, ДНК, приводящих к мутациям и клеточной гибели [3].

ROS могут генерироваться либо экзогенными источниками, такими как ультрафиолетовое излучение, токсичные химические вещества и лекарства, физиологические изменения, либо внутриклеточными (эндогенными) источниками, такими как ферменты NOX на плазматической мембране, миелопероксидазы в фагоцитах либо как побочные продукты функции дыхательной цепи в митохондриях [4–7].

Система ингибирования избыточной генерации ROS состоит из неферментативного и ферментативного звеньев [8]. К специфическим антиоксидантным ферментам можно отнести супероксиддисмутазу (SOD), каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу и трансферазы [9, 10]. Эта группа ферментов, локализующихся преимущественно внутриклеточно, обладает способностью

разрушать свободные радикалы, а также участвовать в разложении гидроперекисей нерадикальным путем. Среди неферментных антиоксидантов можно выделить мочевую кислоту, аскорбат и альбумины, способные перехватывать избыточно продуцируемые свободные радикалы [11, 12].

Продукты антиоксидантной защиты традиционно определяют в плазме крови, однако существует возможность использования слюны в качестве исследуемого биологического материала [13–15]. Следует отметить, что исследование слюны имеет преимущества по сравнению с использованием венозной или капиллярной крови, обусловленные неинвазивностью сбора и отсутствием риска инфицирования при получении биоматериала [16]. При этом слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, что позволяет использовать ее в клинической лабораторной диагностике [17, 18].

Цель исследования – изучение системы антиоксидантной защиты в слюне пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 468 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска и 215 практически здоровых людей, выбранных в качестве контрольной группы. Основная группа включала 290 больных раком легкого с различными гистологическими типами: плоскоклеточный рак – 116 (70 мужчин, возраст 59.5 [55.0–67.0] лет; 36 женщин, возраст 56.5 [54.0–63.0] лет), аденокарцинома – 174 человека (120 мужчин, возраст 61.0 [55.5–65.0] лет; 54 женщины, возраст 60.0 [57.0–65.0] лет). Группа сравнения включала 178 больных с незлокачественной легочной



Таблица 1. Показатели антиоксидантной защиты в слюне

Indicators	Control Group (1)	Comparison Group (2)	Core Group (3)
Uric acid nmol/ml	104.76 [46.37–178.90]	79.64 [32.18–151.38]	89.11 [39.60–166.67]
	-	$p_{1-2} = 0.0321$	$p_{1-3} = 0.0417$
Albumin, mmol/l	0.298 [0.199–0.484]	0.309 [0.173–0.510]	0.329 [0.178–0.514]
Catalase, mcat/l	4.85 [3.77–6.11]	2.94 [2.24–4.28]	2.70 [2.05–4.14]
	-	$p_{1-2} < 0.0001$	$p_{1-3} < 0.0001, p_{2-3} < 0.0001$
SOD, c.u.	63.16 [34.21–105.26]	60.53 [34.21–102.63]	60.53 [26.32–107.89]
AOA, mmol/l	1.67 [1.41–2.14]	1.60 [1.31–2.14]	1.78 [1.45–2.09]
Peroxidase, c.u.	0.415 [0.300–0.790]	0.540 [0.300–1.080]	0.440 [0.300–0.930]
	-	-	$p_{1-3} = 0.0037, p_{2-3} = 0.0043$

Таблица 2. Система антиоксидантной защиты слюны при раке легкого различных гистологических типов

Indicators	Control Group, n=215 (1)	AC, n=174 (2)	SCLC, n=116 (3)
Uric acid nmol/ml	104.76 [46.37–178.90]	76.92 [34.62–165.47]	99.77 [45.31–167.05]
Albumin, mmol/l	0.298 [0.199–0.484]	0.337 [0.18–0.535]	0.315 [0.178–0.495]
Catalase, mcat/l	4.85 [3.77–6.11]	2.74 [2.05–4.30]	2.70 [2.11–3.83]
	-	$p_{1-2} < 0.0001$	$p_{1-3} < 0.0001$
SOD, c.u.	63.16 [34.21–105.26]	61.84 [23.6–110.53]	56.58 [27.63–90.79]
AOA, mmol/l	1.67 [1.41–2.14]	1.77 [1.41–2.10]	1.81 [1.60–2.10]
Peroxidase, c.u.	0.415 [0.300–0.790]	0.465 [0.360–0.925]	0.430 [0.220–0.630]
SOD/Catalase	13.02 [9.07–17.23]	17.02 [9.04–36.39]	21.95 [9.28–40.22]
	-	$p_{1-2} = 0.0341$	$p_{1-3} < 0.0001$
SOD/ Peroxidase	152.2 [114.0–193.7]	125.1 [29.6–201.3]	97.0 [61.2–224.4]
	-	$p_{1-2} = 0.0287$	$p_{1-3} < 0.0001$

Примечание. AC – аденокарцинома, SCLC – плоскоклеточный рак легкого.

патологией, в том числе гамартумы – 77, туберкулемы – 41, саркоидоз – 29, фибромы – 31 человек (99 мужчин, возраст 55.0 [46.0–60.0] лет; 79 женщин, возраст 55.0 [44.0–61.0] лет). Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких (130 мужчин, возраст 53.5 [49.0–60.0] лет; 85 женщин, возраст 51.5 [46.0–59.0] лет). Включение в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения рассматривались: возраст пациентов 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об/мин (центрифуга ЦЛН-16, ротор 4). Содержание альбумина определяли спектрофотометрически по реакции с бромкрезоловым зеленым, мочевой кислоты – уриказным методом с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия) [19]. Активность SOD определяли по накоплению продукта автоокисления адреналина супероксидным анион-радикалом в щелочной среде [20], активность каталазы – по методике Королюка [21]. Антиоксидантную активность (АОА) выявляли по регистрации скорости окисления восстановленной формы 2,6-дихлорфенолиндофенола (2,6-DCPIP) кислородом, растворенным в реакционной среде,

активность пероксидазы определяли по интенсивности окисления перекиси водорода в присутствии бензидина [22, 23]. Дополнительно были рассчитаны коэффициенты SOD/catalase и SOD/peroxidase, характеризующие работу физиологического каскада антиоксидантных ферментов [24].

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Согласно тесту Шапиро-Уилка содержание всех определяемых параметров не соответствует нормальному распределению ($p < 0.05$). Проведенный тест на гомогенность дисперсий в группах (тест Бартлетта) позволил отклонить гипотезу, что дисперсии гомогенны по группам ($p = 0.00017$). Поэтому для обработки полученных данных были применены непараметрические методы статистики.

Исследование выявило статистически достоверное уменьшение активности каталазы, SOD и концентрации мочевой кислоты как в основной группе, так и в группе сравнения (табл. 1). В обеих группах отмечен рост

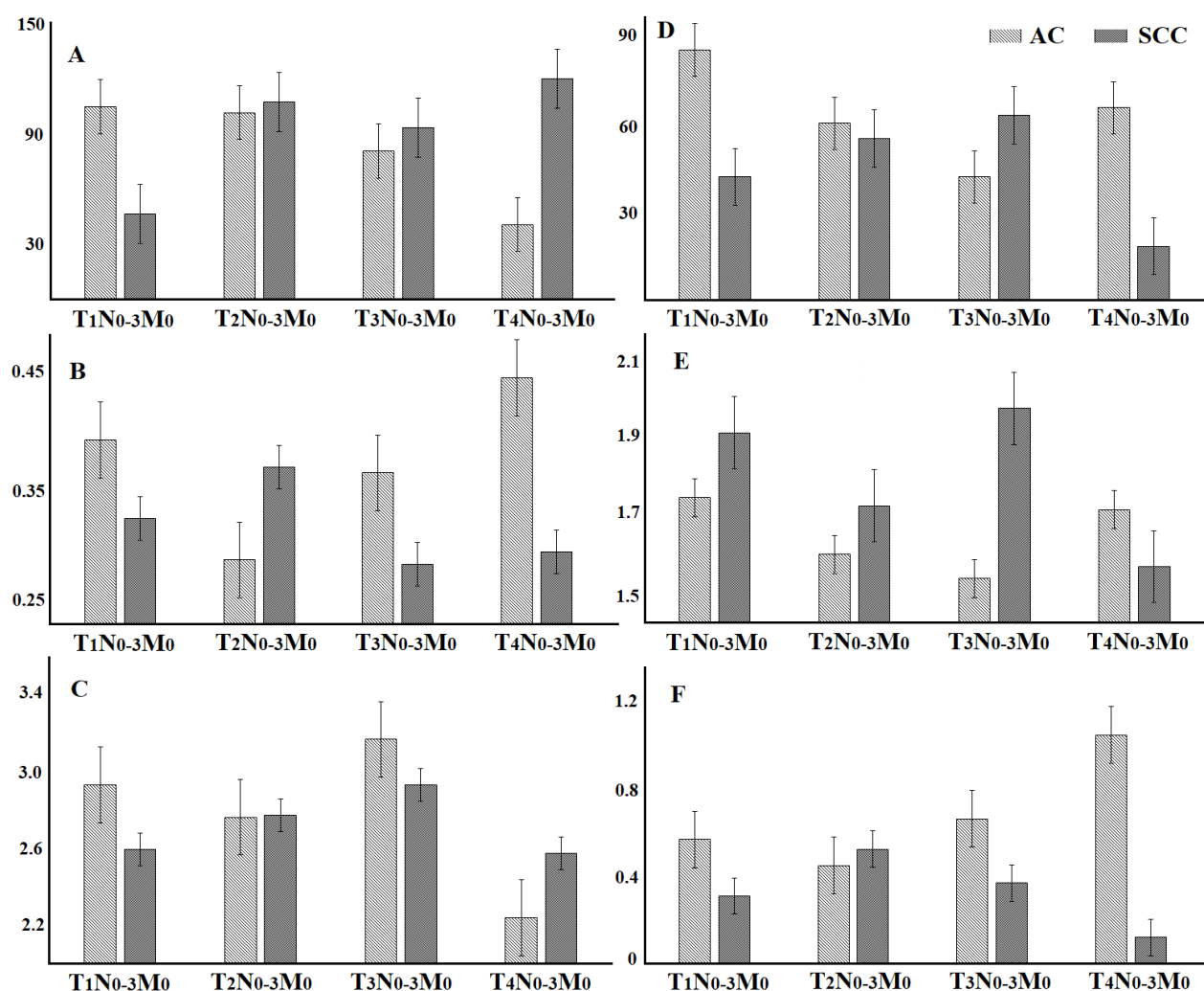


Рисунок 1. Динамика показателей антиоксидантной защиты слюны в зависимости от размера опухоли. А - мочевая кислота, мкмоль/л; В - альбумин, мкмоль/л; С - каталаза, мкат/л; D - SOD, у.е; E - AOA, мкмоль/л ; F - пероксидаза, у.е.

Таблица 3. Показатели антиоксидантной защиты на фоне наличия/отсутствия отдаленного метастазирования

Indicators	HT	$T_{1-4}N_{0-3}M_0$	$T_{1-4}N_{0-3}M_1$	p-value
Uric acid, nmol/ml	AC	88.79 [42.34–181.45]	56.45 [22.28–96.53]	0.0069
	SCLC	100.92 [47.03–157.69]	98.62 [32.69–197.50]	-
Albumin, mmol/l	AC	0.356 [0.184–0.553]	0.295 [0.178–0.455]	-
	SCLC	0.313 [0.166–0.500]	0.317 [0.178–0.490]	-
Catalase, mcat/l	AC	2.82 [2.14–4.41]	2.45 [1.86–3.64]	0.0456
	SCLC	2.70 [2.17–2.74]	2.22 [1.86–4.14]	0.0008
SOD, c.u.	AC	61.84 [28.95–126.32]	60.53 [15.79–76.32]	-
	SCLC	52.63 [26.32–92.11]	65.79 [42.11–89.47]	-
AOA, mmol/l	AC	1.74 [1.38–2.07]	1.77 [1.56–2.14]	-
	SCLC	1.86 [1.60–2.18]	1.37 [1.03–1.74]	-
Peroxidase, c.u.	AC	0.460 [0.370–0.930]	0.500 [0.180–0.860]	0.0354
	SCLC	0.310 [0.220–0.630]	0.530 [0.330–0.825]	0.0001
SOD/Catalase	AC	15.21 [8.47–28.22]	19.25 [9.34–39.86]	-
	SCLC	21.52 [8.15–32.64]	26.27 [13.48–48.06]	-
SOD/Peroxidase	AC	134.6 [34.2–210.6]	101.2 [17.0–189.5]	0.0218
	SCLC	97.0 [50.1–514.1]	84.9 [64.4–103.5]	-

Примечание. HT- гистологический тип, AC– аденокарцинома, SCLC – плоскоклеточный рак легкого.

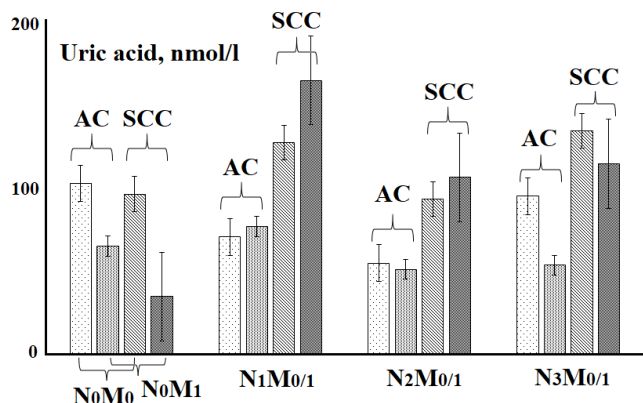


Рисунок 2. Динамика концентрации мочевой кислоты в зависимости от наличия/отсутствия отдаленного и регионарного метастазирования.

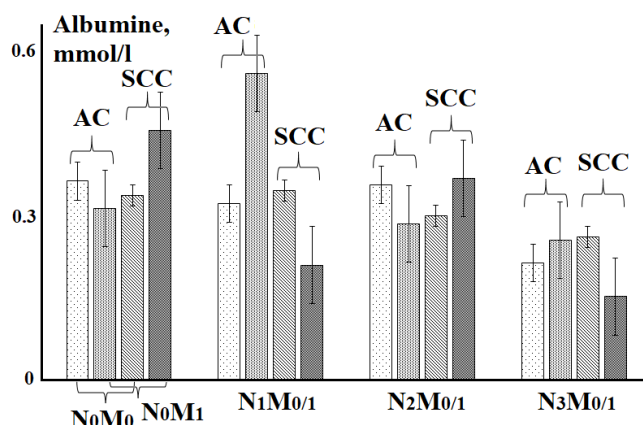


Рисунок 3. Динамика концентрации альбумина в зависимости от наличия/отсутствия отдаленного и регионарного метастазирования.

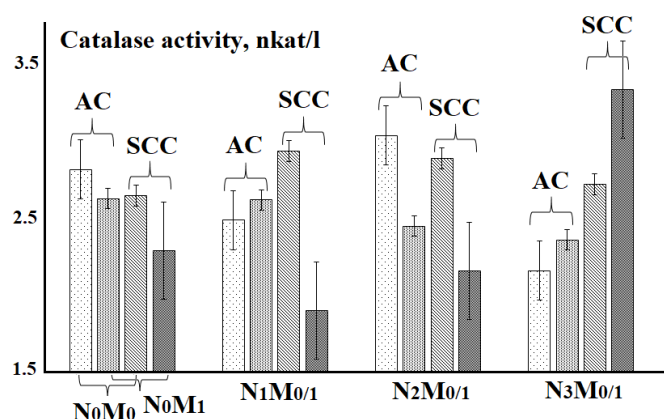


Рисунок 4. Динамика активности каталазы в зависимости от наличия/отсутствия отдаленного и регионарного метастазирования.

концентрации альбумина и активности пероксидазы по сравнению с контролем, тогда как АОА изменялась разнонаправленно: уменьшалась в группе сравнения и увеличивалась в основной.

Существенных отличий в динамике показателей антиоксидантной защиты в зависимости от гистологического типа немелкоклеточного рака легкого не выявлено (табл. 2). При этом в слюне пациентов с плоскоклеточным раком активность каталазы и SOD несколько ниже, чем при

аденокарциноме. Это может быть связано с преобладанием определенной формы ROS: в случае аденокарциномы – супероксидного радикала, в случае плоскоклеточного рака – перекиси водорода [25]. Интересно отметить, что для обоих гистологических типов рака легкого наблюдается рост коэффициента SOD/catalase и уменьшение отношения SOD/peroxidase, более выраженное для плоскоклеточного рака легкого. Концентрация мочевой кислоты в слюне пациентов с аденокарциномой в среднем ниже, а концентрация альбумина и активность пероксидазы выше, чем в слюне пациентов с плоскоклеточным раком.

Сравнение показателей системы антиоксидантной защиты в зависимости от размера опухоли (рис. 1) показало, что несмотря на сложный характер динамики исследуемых параметров, можно все-таки выделить некоторые закономерности. Так, для аденокарциномы концентрация мочевой кислоты, активности SOD, каталазы и АОА с ростом опухоли уменьшаются. Отмечены локальные максимумы для каталазы на стадии $T_3N_{0-3}M_0$, для SOD и АОА на стадии $T_4N_{0-3}M_0$. Для плоскоклеточного рака легкого, наоборот, наблюдается рост данных показателей вплоть до стадии $T_3N_{0-3}M_0$, а затем локальный минимум на стадии $T_4N_{0-3}M_0$. Для обоих гистологических типов рака легкого динамика концентрации альбумина и активности пероксидазы однотипна. Оба показателя растут с локальным минимумом на стадии $T_2N_{0-3}M_0$ для аденокарциномы и уменьшаются с локальным максимумом на этой же стадии для плоскоклеточного рака (рис. 1).

При наличии отдаленных метастазов в легких наблюдается дальнейшее уменьшение активности каталазы и концентрации мочевой кислоты, а также рост активности пероксидазы для обоих гистологических типов рака легкого (табл. 3). Однако активность SOD, уровень альбумина и АОА меняются разнонаправленно: первые два показателя уменьшаются для аденокарциномы и растут для плоскоклеточного рака, тогда как АОА наоборот. Дополнительный расчет коэффициентов SOD/catalase и SOD/peroxidase показал, что при наличии метастатического поражения наблюдается рост первого коэффициента и уменьшение второго (табл. 3). Следует отметить, что максимальные отклонения от соответствующих значений для контрольной группы наблюдаются в слюне пациентов с плоскоклеточным раком легкого.

Для активности пероксидазы слюны выявлена положительная корреляция с активностью каталазы и концентрацией альбумина ($r=0.2631$ и $r=0.4813$ – для аденокарциномы, $r=0.5085$ и $r=0.2086$ – для плоскоклеточного рака легкого). Интересно, что для плоскоклеточного рака выше коэффициент корреляции для каталазы, тогда как для аденокарциномы наоборот. Можно предположить в первом случае больший вклад ферментативных систем в антиоксидантную защиту, тогда как для аденокарциномы – неферментативных.

Анализ динамики исследуемых показателей при одновременном учете как отдаленного, так и регионарного метастазирования (рис. 2-4) показал, что для мочевой кислоты наиболее существенные отличия выявлены между стадиями $N_0M_{0/1}$ и $N_1M_{0/1}$; при отсутствии отдаленного и регионарного метастазирования уровень мочевой кислоты выше как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы (рис. 2).

Для альбумина слюны отмечено уменьшение его концентрации для обоих гистологических типов рака легкого при переходе от N_0M_0 к N_3M_0 , тогда как переход от N_0M_1 и N_3M_1 сопровождается локальными максимумами на стадии N_1M_1 для аденокарциномы и на стадии N_0M_1 для плоскоклеточного рака (рис. 3).

При наличии как отдаленного, так и регионарного метастазирования конечный уровень мочевой кислоты для плоскоклеточного рака выше, а альбумина – ниже, чем для аденокарциномы. Активность каталазы при увеличении распространенности регионарного метастазирования меняется неоднозначно, однако в целом на фоне только регионарного метастазирования она выше (рис. 4). Исключение составляет стадия $N_3M_{0/1}$, причем активность каталазы на этой стадии практически в 2 раза отличается между плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что определение компонентов антиоксидантной защиты слюны может служить дополнительным тестом при раке лёгкого.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liou, G.-Y., Storz, P. (2010) Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic. Res.*, **44**(5), 479–496. DOI: 10.3109/10715761003667554
2. Bedard, K., Krause, K.H. (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, **87**(1), 245–313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005
3. Schieber, M., Chandel, N. (2014) ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol.*, **24**(10), R453–462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
4. Liu, Y., Fiskum, G., Schubert, D. (2002) Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J. Neurochem.*, **80**(5), 780–787.
5. Robinson, J.M. (2008) Reactive oxygen species in phagocytic leukocytes. *Histochem. Cell Biol.*, **130**(2), 281–297. DOI: 10.1007/s00418-008-0461-4
6. Richter, K., Konzack, A., Pihlajaniemi, T., Heljasvaara, R., Kietzmann, T. (2015) Redox fibrosis: impact of TGFβ1 on ROS generators, mediators and functional consequences. *Redox Biology*, **6**, 344–352. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.015
7. Morry, J., Ngamcherdrakul, W., Yantasee, W. (2017) Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox Biology*, **11**, 240–253. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.011
8. Nikolayev, I.V., Kolobkova, L.N., Landesman, E.O., Stepanova, E.V., Koroleva, O.V. (2008) The antioxidant and peroxidase activities of saliva

in patients with inflammatory periodontal diseases and possibility of their correction. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*, **2**, 426.

DOI: 10.1134/S1990750808040148

9. Khan, A., Tania, M., Zhang, D., Chen, H. (2010) Antioxidant Enzymes and Cancer. *Chin J Cancer Res.*, **22**(2), 87–92. DOI: 10.1007/s11670-010-0087-7
10. Abiaka, C., Al-Awadi, F., Al-Sayer, H., Gulshan, S., Behbehani, A., Farghally, M. (2002) Activities of Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Cancer Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **16**, 167–171. DOI: 10.1002/jcla.10037
11. Chanchayeva, E.A., Ayzman, R.I., Gerasev, A.D. (2013) Modern idea of the antioxidant system of the human body. *Ekologiya cheloveka*, **7**, 50–58.
12. Sozarukova, M.M., Proskurina, E.V. & Vladimirov, Yu.A. (2016) Serum albumin as a source and target of free radicals in pathology. *Vestnik RGMU*, **1**, 61–67.
13. Östürk, L.K., Akyüz, S., Yarat, A., Koç, S., Gül, N., Doğan, B.N. (2010) Salivary lipid peroxidation and total sialic acid levels during healthy gestation and postpartum: a longitudinal study. *Clinical Biochemistry*, **43**, 430–434. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.053
14. Wong, D.T. *Salivary Diagnostics*. Wiley-Blackwell; 2008; 320 p.
15. Giebutowicz, J., Wroczynski, P., Samolczyk-Wanyura, D. (2011) Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of uric acid in the saliva of patients with oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. *J Oral Pathol Med.*, **40**, 726–730. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01045.x
16. Miller, C.S., Foley, J.D., Bailey, A.L., Campbell, C.L., Humphries, R.L., Christodoulides, N., Floriano, P.N., Simmons, G., Bhagwandin, B., Jacobson, J.W., Redding, S.W., Ebersole, J.L., McDevitt, J.T. (2010) Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.*, **4**(1), 171–189.
17. Soares Nunes, L.A., Mussavira, S., Bindhu, O.S. (2015) Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia Medica*, **25**(2), 177–192. DOI: 10.11613/BM.2015.018
18. Arunkumar, S., Arunkumar, J.S., Krishna, N.B., Shakunthala, G.K. (2014) Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases - A comprehensive review. *Journal of Scientific and Innovative Research*, **3**(3), 372–387.
19. *Clinical Biochemistry. Collection of Instructions*. Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best». 2011. 132 s.
20. Sirota, T.V. (2015) Involvement of carbonate / bicarbonate ions in the superoxide of the generating reaction of autooxidation of adrenaline. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **61**(1), 115–124. DOI: 10.18097/PBMC20156101115
21. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I., Mayorova, I.G., Tokarev, V.E. (1988) Method for the determination of catalase activity. *Laboratornoye Delo*, **1**, 16–19.
22. Kondrakhin, I.P. *Methods of Veterinary Clinical Laboratory Diagnostics: a Reference Book*. M.: Kolos, 2004. 520 s.
23. Bel'skaya, L.V., Sarf, E.A., Kosenok, V.K., Massard, G. (2017) The antioxidant activity of mixed human saliva is normal. *Ekologiya Cheloveka*, **6**, 36–40.
24. Sidorenko, Yu.S., Balyazin-Parfenov, I.V., Frantsiyants, E.M., Komarova, E.F., Pogorelova, Yu.A., Cheryarina, N.D. (2011) Evaluation of the dynamics of free radical processes in brain tumors and metastases of cancer of various localizations in the brain. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine*, **2**, 42–46.
25. Dubinina, E.E. (2001) The Role of Active Oxygen Forms as Signal Molecules in the Metabolism of Tissues in Oxidative Stress. *Voprosy Meditsinskoy Khimii*, **47**(6), 561–581.

Поступила: 14.08.2018
После доработки: 14.01.2019
Принята к публикации: 17.01.2019

ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

L.V. Bel'skaya^{1}, V.K. Kosenok², G. Massard³*¹Omsk State Pedagogical University, 14 Tukhachevsky str., Omsk, 644043 Russia; *e-mail: Ludab2005@mail.ru²Omsk State Medical University, 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia³Strasbourg University Hospital, Strasbourg, 67091 France

The purpose of the study was to study parameters of the antioxidant protection system in saliva for non-small cell lung cancer. In the case-control study, included 683 volunteers, which were divided into 3 groups: primary (lung cancer patients, n=290), comparison group (patients with non-malignant pulmonary pathologies, n=178) and control (conditionally healthy individuals, n=215). Biochemical examination of saliva, histological verification of the diagnosis were carried out for all participants. The parameters of the antioxidant defense was determined spectrophotometrically. Intergroup differences were estimated by a nonparametric criterion. Saliva of lung cancer patients was characterized by imbalance in the antioxidant defense. It is shown that the activity of the enzymes of the first link of antioxidant protection (catalase, SOD) was significantly reduced ($p < 0.0001$), whereas activity of salivary peroxidases increase ($p = 0.0037$). The parameters of non-enzymatic protection varied in opposite directions: the level of uric acid in lung pathologies decreases ($p = 0.0399$), whereas albumin concentration increased, under these conditions, it begins to exhibit pro-oxidant properties. Differences between adenocarcinoma and squamous cell lung cancer have been found in terms of the mode of the dynamics of antioxidant protection parameters. Probably, against the background of squamous cell lung cancer, an enzymatic link (catalase, SOD) contributes to the antioxidant protection system, whereas against adenocarcinoma - nonenzymatic (uric acid, albumin).

Key words: saliva; non-small cell lung cancer; antioxidant protection