

УДК 616-09.29:616(43+006):612.17:612.46:612.015.11
DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167

ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-СТАТУСА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А. Горошинская, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, Л.А. Немашкалова,
Л.К. Трепитаки, П.С. Качесова, Е.И. Сурикова, В.А. Бандовкина,
М.И. Морозова, И.М. Котиева, А.В. Шапошников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Учитывая коморбидность рака и диабета, роль свободнорадикальных процессов при этих состояниях и зависимость течения патологических процессов от пола животных, целью исследования явилось изучение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ключевого антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в сердце, почках, печени, а также в опухоли крыс разного пола при сахарном диабете (СД), карциноме Герена (КГ) и при их сочетании.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 белых нелинейных крыс обоего пола массой 180–220 г, разделенных на 4 группы по 10 животных каждого пола. На момент переживки КГ уровень глюкозы в крови животных с алloxановым СД составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л. Содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и активность СОД исследованы общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. Наиболее выраженные изменения изученных показателей выявлены в сердце самок при изолированной КГ и КГ, растущей на фоне СД: более чем трехкратное увеличение МДА, значимый прирост ДК на фоне повышения активности СОД в 5,5–6,3 раза относительно интактных животных. В ткани КГ прослеживалась зависимость степени выраженности увеличения содержания МДА от размеров опухоли: максимальное увеличение обоих показателей наблюдалось у самок при росте КГ на фоне СД.

Выводы. Направленность изменения содержания продуктов ПОЛ и активности СОД в сердце, почках и печени крыс при СД и опухолевом росте зависит от типа исследованной ткани и пола животных. Обнаруженные в ткани сердца нарушения редокс-статуса могут вносить значимый вклад в развитие кардиопатологии, часто наблюдаемой при СД и злокачественном росте.

Ключевые слова: сахарный диабет, карцинома Герена, крысы, сочетанная патология, сердце, почки, печень, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза.

Введение. Процессы свободнорадикального окисления и генерации активированных метаболитов играют важную роль в регуляции основополагающих клеточных программ, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, с нарушением которых связано возникновение злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [1–3].

В связи с этим общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [4, 5]. Анализ литературных данных свидетельствует, что в целом в процессе развития и прогрессирования онкопатологии происходит интенсификация реакций свобод-

норадикального окисления и истощение антиоксидантных резервов организма [6, 7].

Патофизиологическая роль окислительного стресса установлена и при сахарном диабете (СД) [8–11]. Отмечается, что рак и СД взаимосвязаны [12, 13]. При обеих патологиях показана зависимость метаболических изменений от пола экспериментальных животных. Так, у самок и самок мышей выявлены значительные различия в регуляции системы плазминогена и сроках формирования экспериментальной меланомы на фоне хронической нейрогенной боли [14], функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечнико-

вой оси организма при опухолевом процессе [15] и влиянии нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте [16]. Изучение в почечной ткани уровней маркеров ангиогенеза и фибринолитической системы показало, что при острой ишемии почки метаболические нарушения у молодых самок наступали позже, чем у молодых и старых самцов, а также старых самок [17].

Исследований окислительного статуса разных тканей при опухолевом росте на фоне СД ранее не проводилось, а имеющиеся в литературе данные по динамике изменения активности антиоксидантных ферментов при развитии СД в крови больных и тканях экспериментальных животных противоречивы [8].

Цель исследования. Изучить интенсивность перекисного окисления липидов и активность ключевого фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы в сердце, почках, печени, а также в опухоли у крыс разного пола при сахарном диабете, карциноме Герена и при их сочетании.

Материалы и методы. В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола массой 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол экспериментального исследования одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 4 группы (по 10 каждого пола): 1) интактные животные; 2) животные с СД; 3) животные с ростом перевивной карциномы Герена (КГ); 4) животные с ростом перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса и в течение недели измеряли уровень глюкозы в крови. На момент перевивки опухоли у животных четвертой группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в группе интактных животных –

$5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Крысам третьей и четвертой групп спустя 1 нед. стойкой гипергликемии подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Через 3 дня после подкожной трансплантации штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли. Размеры подкожных опухолевых узлов измеряли с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем опухоли по формуле $V = a \times b \times c$ (где a , b и c – линейные размеры в см). При изучении метаболического статуса тканей забой животных всех групп проводили с помощью гильотины через 10 дней после перевивки опухоли животным 3-й и 4-й групп, поскольку к этому сроку объем опухоли у животных обоего пола достигал достаточного размера (>12 см³), а гибель опухолевых животных начиналась после 11-го дня (средняя продолжительность жизни животных по группам составляла от $15,8 \pm 1,2$ до $27,3 \pm 2,1$ дня). Животные 1-й и 2-й групп были контрольными по отношению к 3-й и 4-й группам, и их забой осуществлялся в тот же день.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию в тканях первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и ТБК-положительных продуктов в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) – наиболее стабильный вторичный продукт ПОЛ. Определяли также активность супероксиддисмутазы (СОД) по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде; активность фермента выражали в усл. ед./г ткани. Все показатели определяли в 10 % гомогенатах тканей общепринятыми спектрофотометрическими методами [18].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. В таблицах данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения

нижнего и верхнего квартилей (Me (Q25; Q75)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты. Содержание продуктов ПОЛ: МДА и ДК, а также активность СОД в сердце крыс представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани сердца крыс с сахарным диабетом при развитии карциномы Герена

Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in the heart tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	16,03±1,96 17,37 (13,6; 19,9)	14,87±2,66 13,4 (6,8; 20,4)	14,86±1,2 14,9 (12,7; 17,0)	12,86±1,13 12,48 (9,0; 16,1)
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	14,46±1,3 14,66 (11,2; 17,2)	43,24±2,56 43,03 (38,7; 46,3) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$	46,89±2,23 47,39 (41,7; 51,9) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$	46,88±3,09 45,11 (39,2; 56,3) $p=0,0000$ $p_3=0,0000$
ДК, мкмоль/г самцы DC, $\mu\text{mol/g}$ males	20,61±2,17 21,62 (14,9; 25,9)	24,5±1,71 24,49 (19,3; 27,6)	42,05±1,5 42,05 (37,9; 46,2) $p=0,0000$ $p_1=0,0000$	23,75±1,52 22,92 (19,2; 26,4) $p_2=0,0000$
ДК, мкмоль/г самки DC, $\mu\text{mol/g}$ females	20,69±0,81 21,07 (18,4; 21,6)	15,05±1,06 15,22 (12,3; 16,4) $p=0,0005$ $p_3=0,0002$	36,37±3,62 34,21 (28,4; 45,2) $p=0,0005$ $p_1=0,0000$	28,38±1,39 28,5 (25,4; 31,1) $p=0,000147$ $p_1=0,0000$ $p_2=0,0534$ $p_3=0,0371$
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	30,29±3,43 31,72 (28,3; 37,3)	14,02±1,58 13,07 (10,2; 18,3) $p=0,0004$	8,95±0,82 8,85 (7,6; 11,1) $p=0,0000$ $p_1=0,0106$	8,69±0,93 8,46 (6,2; 11,7) $p=0,0000$ $p_1=0,0093$
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	8,38±0,82 8,38 (7,5; 9,7) $p_3=0,0000$	10,71±1,33 10,71 (8,2; 12,7)	46,17±10,86 47,6 (13,8; 71,5) $p=0,0027$ $p_1=0,0045$ $p_3=0,0031$ 1) 10,58±2,29 (4) 2) 69,89±8,39 (6)	52,88±4,6 58,08 (37,8; 64,8) $p=0,0000$ $p_1=0,0000$ $p_3=0,0000$

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p_1 – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p_2 – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p_3 – между самцами и самками.

Note. Statistical significance of differences: p – compared with the group of intact animals, p_1 – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p_2 – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p_3 – comparison of male and female rats.

У интактных животных половых различий в содержании продуктов ПОЛ в сердце выявлено не было. У самцов уровень МДА оставался неизменным как при изолированных СД и КГ, так и при сочетанной патологии, т.е. злокачественном росте КГ у крыс с СД. В отличие от самцов, у самок наблюдалось резкое увеличение содержания МДА в ткани сердца при всех изученных состояниях. При СД уровень МДА был увеличен в 3 раза, при росте карциномы Герена как на фоне СД, так и без него – в 3,2 раза относительно интактных животных. При этом наблюдалось высоко значимое превышение содержания МДА у самок относительно самцов: при СД в 2,9 раза, карциноме Герена в 3,2 раза, сочетанной патологии в 3,6 раза.

При СД содержание ДК в сердце самцов значимо не изменялось, а у самок оказалось сниженным на 27,3 % относительно интактных животных, что привело к более высокому уровню данного продукта ПОЛ у самцов по сравнению с самками (на 38,8 %). При карциноме Герена наблюдался рост содержания ДК у животных обоего пола: у самцов на 104 %, у самок на 75,8 % относительно интактных животных соответствующего пола. Отметим, что уровень ДК при карциноме Герена был выше, чем при СД: у самцов на 71,6 %, у самок на 141,7 %. При росте карциномы Герена на фоне СД содержание ДК было ниже, чем при только злокачественном росте: у самцов на 43,5 %, а у самок на 22 %. При этом у самок уровень данного продукта оставался выше, чем у интактных самок, на 37,2 % и превышал уровень у самцов с сочетанной патологией на 19,5 %. У самцов при сочетанной патологии значимых отличий от интактных животных не наблюдалось.

Особенно выраженные отличия между самцами и самками наблюдались в активности СОД – основного антиоксидантного фермента, в значительной степени определяющего выраженность окислительного стресса, а также лабильно реагирующего на уровень промежуточных продуктов ПОЛ. У самцов имело место снижение активности СОД при всех изученных патологических состояниях, наиболее выраженное при злокачественном росте: на 70,5 % при карциноме Герена и на 71,3 % при ее росте на фоне СД, в то время как при самом СД активность СОД была ниже,

чем у интактных самцов, на 53,7 % и выше, чем в обеих группах с карциномой Герена, на 56,6–61,3 %. У самок, у которых в интактном состоянии активность СОД в сердце была в 3,6 раза ниже, чем у самцов, при росте карциномы Герена наблюдалась активация СОД в среднем в 5,5–6 раз. При развитии опухоли у животных с СД увеличение активности фермента наблюдалось у всех животных и достигало 6,3 раза относительно интактных самок и 4,8 раза относительно животных с СД. У крыс без СД при росте карциномы Герена активация СОД наблюдалась у 6 из 10 крыс-самок – в 8,3 раза относительно интактных животных, а у 4 крыс оставалась на неизменном уровне.

Результаты исследования показателей ПОЛ в ткани почек крыс представлены в табл. 2.

Сопоставление содержания продуктов ПОЛ в почках интактных животных показало более высокое содержание ДК у самок по сравнению с самцами – на 52,9 %.

При развитии СД наблюдалось увеличение содержания обоих продуктов ПОЛ и у самцов, и у самок. У самцов уровень МДА был повышен на 37,5 %, ДК – на 270,4 %, у самок выявлена тенденция к повышению: МДА на 42,2 %, ДК на 13,3 % (относительно интактных животных).

При карциноме Герена уровень МДА в почках животных обоего пола не изменялся, а уровень ДК был резко увеличен у самцов – на 257,4 %, у самок повышение составило 29,9 %.

При росте карциномы Герена на фоне СД статистически значимые разнонаправленные изменения продуктов ПОЛ относительно интактных животных наблюдались только у самцов. Содержание МДА было увеличено на 68,6 % и превышало уровень в группе самцов с карциномой Герена без СД на 91,9 %, а содержание ДК, напротив, было снижено у 9 из 10 животных – на 31 % относительно интактных животных и в 5,2–5,4 раза относительно животных только с карциномой Герена и только с СД. Лишь у одного животного с сочетанной патологией содержание ДК оказалось высоким, как и при отдельно протекающих патологиях. У самок с карциномой Герена на фоне СД содержание МДА было снижено на 33,4 % относительно СД, а содержание ДК – на 14,3 % относительно карциномы Герена.

Таблица 2

Table 2

**Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов
и активность супероксиддисмутазы в ткани почек крыс с сахарным диабетом
при развитии карциномы Герена**

**Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide
dismutase in the kidney tissue of rats with diabetes mellitus associated
with Guerin's carcinoma development**

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	10,55±1,42 11,09 (7,3; 13,8)	14,66±0,66 14,58 (13,3; 16,15) p=0,0177	9,27±1,17 8,7 (6,4; 10,3) p ₁ =0,0008	17,79±2,9 18,18 (9,1; 20,4) p=0,0383 p ₂ =0,0141
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	13,71±1,51 14,83 (12,8; 16,9)	19,49±2,38 17,1 (13,9; 26,5) p=0,0557 p ₃ =0,0666	14,49±1,27 14,43 (12,2; 16,8) p ₁ =0,0805 p ₃ =0,0073	12,99±1,32 13,42 (10,2; 16,0) p ₁ =0,0284
ДК, мкмоль/г самцы DC, μmol/g males	9,1±0,97 8,38 (6,55; 9,69)	33,71±1,59 32,58 (29,5; 38,1) p=0,0000	32,52±1,09 32,54 (30,5; 34,6) p=0,0000	6,28±0,3 (9) 6,28 (5,4; 6,9) p=0,017 p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 32,33 (1)
ДК, мкмоль/г самки DC, μmol/g females	13,91±0,58 13,66 (12,8; 14,9) p ₃ =0,0005	15,76±0,84 15,42 (15,0; 17,2) p=0,087 p ₃ =0,0000	18,07±0,89 18,03 (15,8; 20,1) p=0,001 p ₁ =0,0765 p ₃ =0,0000	15,49±0,79 15,42 (13,7; 17,5) p ₂ =0,0439 p ₃ =0,0000
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	36,95±3,37 40,79 (23,9; 44,0)	59,17±7,11 50,38 (40,8; 87,4) p=0,0113	5,67±0,85 5,28 (3,6; 6,7) p=0,0000 p ₁ =0,0000	58,29±7,82 55,79 (44,2; 60,4) p=0,022 p ₂ =0,0000
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	26,03±3,66 25,27 (18,7; 27,6) p ₃ =0,0414	28,67±5,75 32,07 (7,7; 44,6) p ₃ =0,0037	17,63±4,24 12,99 (7,1; 31,6) p ₃ =0,0128	35,38±3,47 37,66 (22,3; 43,2) p=0,0802 p ₂ =0,0046 p ₃ =0,0154

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p₁ – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p₂ – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p₃ – между самцами и самками.

Note. Statistical significance of the differences: p – compared with the group of intact animals, p₁ – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p₂ – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p₃ – comparison of male and female rats.

У самок уровень МДА в группах только с СД и только с карциномой Герена был выше, чем у самцов, на 32,9 и 56,3 % соответственно, а уровень ДК ниже на 53,2 и 44,4 % за счёт рез-

кого увеличения показателя у самцов. При сочетанной патологии содержание ДК у самок превышало уровень у большинства самцов в 2,5 раза.

Активность СОД у самцов была статистически значимо выше при СД и росте карциномы Герена на фоне СД на 57,8–60,1 % по сравнению с интактными животными, в то время как при изолированном развитии опухоли наблюдалось снижение активности фермента в 6,5 раза. У самок только при сочетанной патологии была выявлена тенденция к повышению активности СОД на 35,9 % по сравнению с интактными животными и значимое двукратное превышение

относительно группы с карциномой Герена без СД. Активность СОД у самцов была статистически значимо выше, чем у самок, во всех случаях, кроме карциномы Герена.

Исследование содержания МДА, диеновых конъюгатов и активности СОД было проведено также в тканях опухолей крыс обоего пола в зависимости от наличия или отсутствия у животных СД на момент перевивки карциномы Герена (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани опухолей крыс при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета

Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in tumor tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development

Показатель Parameter	Самцы Males		Самки Females	
	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
Объем опухоли на 10-й день, см ³ Tumor volume, Day 10, cm ³	12,3±1,3	17,5±1,14 p=0,0103	23,6±2,5 p ₁ =0,001	16,0±1,8 p ₁ =0,0327
Объем опухоли на 14-й день, см ³ Tumor volume, Day 14, cm ³	68,14±8,38	119,5±12,4 p=0,0041	50,41±5,22	39,33±3,84 p ₁ =0,0001
МДА, нмоль/г MDA, nmol/g	0,722±0,076 0,71 (0,56; 0,86)	1,348±0,162 1,12 (0,9; 1,6) p=0,0025	0,447±0,043 0,42 (0,38; 0,49) p ₁ =0,0057	0,387±0,081 0,30 (0,19; 0,69) p ₁ =0,0000
ДК, мкмоль/г DC, μmol/g	33,34±5,65 26,63 (20,9; 38,4)	24,27±1,54 24,27 (19,6; 27,7)	25,56±2,86 24,02 (20,6; 30,4)	19,72±1,14 20,15 (16; 22,6) p=0,0741 p ₁ =0,029
СОД, ед./г SOD, U/g	5,64±0,745 5,96 (3,63; 7,65)	9,59±1,717 8,27 (5,49; 13,59) p=0,0492	8,638±0,743 8,5 (6,26; 10,84) p ₁ =0,0107	10,39±0,717 10,39 (8,6; 11,4)

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p₁ – между самцами и самками.

Note. Statistical significance of differences: p – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p₁ – comparison of male and female rats.

Содержание МДА в ткани карциномы Герена, развитие которой происходило на фоне СД, у самцов было на 86,7 % выше, чем в опухоли у животных без СД; у самок значимых

различий между указанными группами не наблюдалось. В содержании ДК у самок выявлена лишь тенденция к более низкому уровню (на 13,4 %) при росте опухоли на фоне СД.

При этом в опухолевой ткани самцов уровень МДА и ДК был выше, чем у самок, при росте опухоли у животных с СД различия в МДА достигали 3,5 раза, а ДК – 23,1 %. Это свидетельствует о более высокой интенсивности ПОЛ в опухолевой ткани самцов по сравнению с самками, особенно при сочетанной патологии. Активность СОД в опухоли самцов с СД была повышена на 70 %, в опухоли самок значимых различий не выявлено. Важно отметить, что у самцов с СД на 10-й день после перевивки (срок, на котором оценивали уровень ПОЛ и активность СОД) средний объем опухоли был на 42,3 % больше, чем при росте карциномы

Герена у самцов без СД. При этом у животных, оставленных для оценки продолжительности жизни, рост опухоли продолжался, и на 14-й день различия у самцов с СД и без него достигли 75,4 %. В то время как у самок намечалась тенденция к торможению роста опухоли, и на 14-й день у самок с СД средний объем опухоли был в 3 раза меньше, чем у самцов (табл. 3).

Ранее были исследованы показатели ПОЛ и разных звеньев антиоксидантной активности в ткани печени при развитии карциномы Герена на фоне СД [19]. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы в ткани печени крыс с сахарным диабетом при развитии карциномы Герена

Content of malonic dialdehyde, diene conjugates and activity of superoxide dismutase in the liver tissue of rats with diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma development

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
МДА, нмоль/г самцы MDA, nmol/g males	13,12±0,95 13,23 (12,4; 15,7)	18,77±0,74 18,99 (17,47; 19,6) p=0,0002	10,76±0,77 11,15 (8,4; 12,4) p=0,0689 p ₁ =0,0000	17,52±1,63 16,71 (13,6; 21,2) p=0,0315 p ₂ =0,0015
МДА, нмоль/г самки MDA, nmol/g females	41,04±1,55 41,04 (38,1; 44,0) p ₃ =0,0000	37,79±3,28 37,08 (31,7; 39,5) p ₃ =0,0000	21,73±1,47 22,12 (19,1; 25,5) p=0,0000 p ₁ =0,0003 p ₃ =0,0000	24,49±3,13 26,45 (15,1; 30,9) p=0,0002 p ₁ =0,0089 p ₃ =0,0635
ДК, мкмоль/г самцы DC, μmol/g males	4,423±0,506 4,72 (3,57; 5,6)	8,837±0,394 9,06 (7,85; 9,85) p=0,0000	7,41±1,16 7,165 (3,99; 11,2) p=0,0297	7,17±0,873 6,91 (5,95; 7,85) p=0,014 p ₁ =0,0989
ДК, мкмоль/г самки DC, μmol/g females	8,656±0,2 8,658 (8,17; 9,14) p ₃ =0,000000	7,682±1,121 7,665 (5,53; 7,9)	10,627±1,267 9,87 (7,04; 15,18) p ₁ =0,0988 p ₃ =0,0775	5,943±0,549 5,805 (4,51; 7,13) p=0,0002 p ₂ =0,0032
СОД, ед./г самцы SOD, U/g males	52,53±7,29 49,3 (34,7; 76,0)	101,48±2,23 100,9 (98,4; 105,6) p=0,0000	129,75±14,41 106,9 (97,8; 187,4) p=0,0002 p ₁ =0,0685	37,41±4,27 34,91 (28,7; 47,1) p=0,0902 p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000

Показатель Parameter	Интактные животные Intact animals	Сахарный диабет Diabetes mellitus	Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Диабет + карцинома Герена Diabetes mellitus + Guerin's carcinoma
СОД, ед./г самки SOD, U/g females	43,78±2,55 43,75(39;48,4)	73,93±12,94 74,42 (50,0; 114,3) p=0,0345 p ₃ =0,050	49,4±4,58 49,4 (37,0; 61,8) p ₁ =0,0907 p ₃ =0,0000	27,07±3,52 25,19 (18,6; 36,6) p=0,0012 p ₁ =0,0026 p ₂ =0,0011 p ₃ =0,0777

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой интактных животных, p₁ – по сравнению с группой животных с сахарным диабетом, p₂ – по сравнению с группой животных с карциномой Герена, p₃ – между самцами и самками.

Note. Statistical significance of differences: p – compared with the group of intact animals, p₁ – compared with the group of animals with diabetes mellitus, p₂ – compared with the group of animals with Guerin's carcinoma, p₃ – comparison of male and female rats.

Обсуждение. Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в тканях разных органов крыс показал, что при СД наблюдается увеличение уровня МДА и ДК в почках (у самцов статистически значимое, у самок – тенденция) и печени (только у самцов). В то время как в сердце изменения были выявлены только у самок и заключались в трехкратном увеличении МДА и снижении ДК на 27%. При этом у самцов регистрировалась активация СОД в почках и печени (в большей степени, чем у самок) на фоне двукратного снижения активности СОД в сердце, тогда как у самок отмечалась только активация СОД в печени. Окислительный стресс рассматривают в качестве одной из основных причин осложнений при СД [8]. Усиление интенсивности процессов ПОЛ в сердце, печени, почках и крови животных при аллоксановом диабете показано методом хемиллюминесцентного анализа [9]. Результаты нашей работы подтверждают интенсификацию ПОЛ, выявляя при этом наличие некоторых тканевых и половых различий. Анализ данных литературы, представленный в обзоре О.В. Чистяковой и соавт., свидетельствует о возможности как увеличения, так и снижения активности СОД в печени, почках и ряде других тканей экспериментальных животных в зависимости от сроков развития СД первого и второго типов [8]. Согласно нашим данным только для печени характерна активация СОД у животных обоего пола [19], сопровождающаяся нарушением сбалансированной работы ферментов первой линии антиокси-

дантной защиты, что является дополнительным повреждающим фактором при СД первого типа [8], экспериментальной моделью которого служит использованный нами аллоксановый диабет [20]. Одним из механизмов, обуславливающих значение окислительного стресса при диабете, является хроническое воспаление, повышающее риск развития диабета и играющее роль связующего звена, поскольку окислительный стресс стимулирует выработку медиаторов воспаления, а воспаление в свою очередь увеличивает производство активных форм кислорода [10, 21]. Ключевое значение дисбаланса между производством свободных радикалов и антиоксидантной системой, приводящего к снижению периферической чувствительности к инсулину, доказано и при СД второго типа [11].

При карциноме Герена у самцов в сердце, почках и печени накапливались ДК, при этом многократно уменьшалась активность СОД в сердце и почках и увеличивалась более чем в 2 раза в печени. У самок в меньшей степени, чем у самцов, увеличивался уровень ДК в почках, что сочеталось со снижением уровня МДА в печени, при этом в сердце отмечалось накопление обоих продуктов ПОЛ и многократное увеличение активности СОД у большинства животных. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений окислительного статуса во всех изученных тканях, хотя направленность изменения показателей может иметь тканевые и половые различия.

При развитии карциномы Герена на фоне СД (сочетанная патология) у самцов наблюдалось увеличение содержания МДА в тканях печени и почек, а ДК только в печени при их снижении в почках. У самок, напротив, содержание обоих продуктов ПОЛ было снижено в печени, не изменялось в почках и было увеличено в сердце. Активность СОД у самцов в почках превышала уровень у интактных, а в сердце и печени была ниже, чем во всех других группах, тогда как у самок, напротив, в почках и сердце превышала активность фермента у интактных животных и при изолированном развитии СД или карциномы Герена, а в печени была значимо ниже (p – от 0,001 до 0,0025), чем в других группах.

Анализ динамики роста опухоли у самцов и самок на фоне СД в сопоставлении с показателями ПОЛ позволяет думать, что одним из факторов, обеспечивающих наибольший размер опухоли у самцов с СД, является интенсификация ПОЛ и активация в опухолевой ткани СОД, защищающей опухолевые клетки от развития окислительного стресса. Данный механизм опухолевой прогрессии обсуждается в новейших обзорах, опубликованных в зарубежной печати [22, 23].

Сопоставление изученных показателей в разных тканях показало, что наиболее выраженные изменения выявлены в сердце самок при изолированной карциноме Герена и КГ, растущей на фоне СД: более чем трехкратное увеличение МДА, значимый прирост ДК при многократном повышении активности СОД

относительно интактных животных. О наибольшей выраженности стрессорного повреждения сердца при сочетанном воздействии карциномы Герена и СД у самок по сравнению с самцами свидетельствует также двукратное превышение уровня кортизона в сердце самок [24]. Следует отметить, что ряд заболеваний сердца (ишемическая болезнь, постперикардиотомный синдром после аортокоронарного шунтирования) развиваются на фоне окислительного стресса [25, 26]. Данные литературы подтверждают ведущую роль окислительного стресса в дисфункции кардиомиоцитов и, как следствие, в установлении или прогрессировании сердечной недостаточности [27], а также в прогрессировании экспериментального злокачественного роста у самок [28].

Заключение. Направленность изменения содержания продуктов ПОЛ в сердце, почках и печени крыс при сахарном диабете и опухолевом росте зависит от исследованной ткани и пола животных. Максимальная активация СОД характерна для печени животных обоего пола при сахарном диабете, а при карциноме Герена наблюдается лишь в печени самцов и в сердце самок. В ткани карциномы Герена прослеживается зависимость степени выраженности увеличения содержания МДА от размеров опухоли. Нарушения редокс-статуса, наиболее заметные в ткани сердца при сахарном диабете и злокачественном росте, могут вносить значимый вклад в развитие кардиопатологии, часто наблюдаемой при этих заболеваниях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Grek C.L., Tew K.D. Redox metabolism and malignancy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 362–368. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.003.
2. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.
3. Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.
4. Лю М.Б., Подобец И.С., Едыгенова А.К., Лю Б.Н. Активные формы кислорода и пероксигенация в инвазии и метастазировании неоплазм. *Успехи современной биологии.* 2004; 124 (4): 329–341.
5. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters.* 2017; 387: 95–105.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006. 556.

7. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 6: 28–44.
8. Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шпаков А.О. Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 103 (9): 987–1003.
9. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 171 (2): 136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149.
10. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2019; 11 (3): 45–63.
11. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
12. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. Endocr Rev. 2020; 41 (1): bnz014. DOI: 10.1210/edrv/bnz014.
13. Dariya B., Nagaraju G.P. Advanced glycation and products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. Drug Discov Today. 2020; 25 (9): 1614–1623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>.
14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Трепятаки Л.К., Позднякова В.В., Пржедецкий Ю.В., Сидоренко Ю.С. Урокиназа и ее рецептор в меланоме кожи, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли, у мышей обоего пола в сравнительном аспекте. Вопросы онкологии. 2020; 66 (4): 445–450. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450>.
15. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы В16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси организма у самцов и самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 195-2 (3-2): 118–124. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-118-124.
16. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Трепятаки Л.К., Лесовая Н.С., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.Н. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (4): 62–70. DOI: 10.15372/SSMJ20190408.
17. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 20–23.
18. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2000. 104.
19. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Туманян С.В., Немашкалова Л.А., Трепятаки Л.К., Качесова П.С. Влияние сахарного диабета на свободнорадикальные процессы в печени крыс с карциномой Герена. Материалы VII Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2021». 21–27 июня 2021. Санкт-Петербург; 2021: 252.
20. Самофруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. Астраханский медицинский журнал. 2019; 14 (3): 45–57.
21. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017. 284.
22. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. Mol Cancer. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
23. Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. Exp Mol Med. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
24. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Качесова П.С., Горошинская И.А., Котиева И.М., Морозова М.И., Туманян С.В. Содержание металлопротеиназы 9 и кортизола в органах-мишенях диабе-

- тических осложнений при росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021; 11 (3): 56–63.
25. Внуков В.В., Сидоров Р.В., Милютин Н.П., Ананян А.А., Гвалдин Д.Ю., Поспелов Д.Ю., Щетко В.Н. Роль свободнорадикальных и воспалительных процессов в развитии постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Клиническая медицина. 2016; 94 (11): 827–831. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-827-831>.
26. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Gvaldin D.Yu., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Pospelov D.Yu. Role of Myeloperoxidase, Paraoxonase, and Nitric Oxide System in the Blood and Pericardial Fluid of Patients with Ischemic Heart Disease after Direct Myocardial Revascularization. *Advances in Gerontology*. 2019; 9 (4): 426–433. DOI: 10.1134/S2079057019040167.
27. Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 129: 155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
28. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandochkina V.A., Pogorelova Yu.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry*. 2021; 18: 121–130. DOI: 10.18137/cardiometry.2021.18.121130.

Поступила в редакцию 27.07.2021; принята 11.10.2021.

Авторский коллектив

Горошинская Ирина Александровна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Каплиева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Трепитаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: vnpr.kachesova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Морозова Мария Игоревна – врач-педиатр, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Котиева Инга Мовлиевна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

Шапошников Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: alexshap@donpac.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

Образец цитирования

Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Морозова М.И., Котиева И.М., Шапошников А.В. Особенности редокс-статуса крыс разного пола при экспериментальном сахарном диабете, карциноме Герена и сочетанной патологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 153–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167.

CHARACTERISTICS OF REDOX STATUS IN MALE AND FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS, GUERIN'S CARCINOMA AND ASSOCIATED PATHOLOGY

I.A. Goroshinskaya, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, L.A. Nemashkalova, L.K. Trepitaki, P.S. Kachesova, E.I. Surikova, V.A. Bandovkina, M.I. Morozova, I.M. Kotieva, A.V. Shaposhnikov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Taking into account cancer and diabetes comorbidity, the role of free radicals in these conditions and the dependence of pathological processes on the gender of animals, the aim of the study was to examine lipid peroxidation (LPO) intensity and the activity of the key antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) in the heart, kidneys, liver, and in tumors of male and female rats with diabetes mellitus (DM), Guerin's carcinoma (GC) or both diseases.

Materials and Methods. The study included 80 white nonlinear male and female rats (180–220 g). The animals were divided into 4 groups, each group included 10 animals (either male or female). At the time of GC inoculation, the blood glucose level in animals with alloxan diabetes was 25.4 ± 1.2 mmol/L. The authors used conventional spectrophotometric methods to examine the content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and SOD activity. Statistical analysis was performed using Statistical analysis software Statistica 10.0.

Results. The most pronounced changes in the studied parameters were found in the heart of female rats with isolated GC and associated diabetes mellitus: more than a threefold increase in MDA, a significant increase in DC against the background of an increase in SOD activity (by 5.5–6.3 times in comparison to intact animals). The amount of MDA in GC tissue depended on the tumor size: the maximum increase in both parameters was observed in male rats with GC growth and associated DM.

Conclusion. The changes in the content of LPO products and SOD activity in the heart, kidneys, and liver of rats with diabetes mellitus and tumor growth depend on the type of the examined tissue and the gender of the animals. Disorders of the redox status found in the heart tissue can make a significant contribution to cardiopathology, which is often observed in diabetes mellitus and malignant tumor growth.

Key words: diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, rats, combined pathology, heart, kidneys, liver, malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Grek C.L., Tew K.D. Redox metabolism and malignancy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 362–368. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.003.
2. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagnos. Res.* 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.
3. Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.
4. Lyu M.B., Podobets I.S., Edygenova A.K., Lyu B.N. Aktivnye formy kisloroda i peroksigenatsiya v invazii i metastazirovaniy neoplazm [Reactive oxygen intermediates and peroxygenation in neoplasm invasion and metastasis]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2004; 124 (4): 329–341 (in Russian).
5. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters.* 2017; 387: 95–105.
6. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyy stress. *Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Prooxidants and Antioxidants]. Moscow: Slovo; 2006. 556 (in Russian).
7. Gorozhanskaya E.G. Svobodnoradikal'noe okislenie i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v normal'noy kletke i pri opukholevykh zabolevaniyakh [Free radical oxidation and antioxidant defense mechanisms in a normal cell and in tumor diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; 6: 28–44 (in Russian).
8. Chistyakova O.V., Sukhov I.B., Shpakov A.O. Rol' okislitel'nogo stressa i antioksidantnykh fermentov v razvitiy sakharnogo diabeta [Oxidative stress and antioxidant enzymes in diabetes mellitus]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2017; 103 (9): 987–1003 (in Russian).
9. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Okislitel'nyy stress: patogeneticheskaya rol' v razvitiy sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy, terapevticheskie podkhody k korrektsii [Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2021; 171 (2): 136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149 (in Russian).
10. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019; 11 (3): 45–63.
11. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
12. Lega I.C., Lipscombe L.L. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev.* 2020; 41 (1): bnz014. DOI: 10.1210/edrv/bnz014.
13. Dariya B., Nagaraju G.P. Advanced glycation and products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug Discov Today.* 2020; 25 (9): 1614–1623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.003>.
14. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Pozdnyakova V.V., Przhedetskiy Yu.V., Sidorenko Yu.S. Urokinaza i ee retseptor v melanome kozhi, vosproizvedennoy na fone khronicheskoy neyrogennoy boli, u myshey oboego pola v sravnitel'nom aspekte [Urokinase and its receptor in cutaneous melanoma reproduced in chronic neurogenic pain in mice of both genders in comparison]. *Voprosy onkologii.* 2020; 66 (4): 445–450. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-445-450> (in Russian).
15. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Dimitriadi S.N., Przhedetskiy Yu.V. Vliyanie rosta perevivnoy melanomy V16/F10 na funktsionirovanie gipotalamogipofizarno-nadpochechnikovoy osi organizma u samtsov i samok myshey [The effect of B16/F10 transplantable melanoma growth on the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal body axis in male and female mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki.* 2017; 195-2 (3-2): 118–124. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-118-124 (in Russian).
16. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Lesovaya N.S., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.N. Vliyanie nokauta po genu urokinazy na rost melanomy v eksperimente [Effect of urokinase-gene knockout on melanoma growth in the experiment]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 39 (4): 62–70. DOI: 10.15372/SSMJ20190408 (in Russian).
17. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Ekspressiya markerov neoangiogeneza i fibrinoliticheskoy sistemy v dinamike eksperimental'noy ishemii pochki u

- krys [Expression of neoangiogenesis and fibrinolytic system markers in the dynamics of experimental renal ischemia in rats]. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 1: 20–23 (in Russian).
18. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii* [Methods for assessing free radical oxidation and antioxidant system of the body: Guidelines.]. St. Petersburg; 2000. 104 (in Russian).
 19. Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Tumanyan S.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S. Vliyanie sakharnogo diabeta na svobodnoradikal'nye protsessy v pecheni krys s kartsinomoy Gerena [Influence of diabetes mellitus on free radical in the liver of rats with Guerin's carcinoma]. *Materialy VII Peterburgskogo Mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma «Belye nochi 2021»* [Proceedings of the 7th St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2021"]. June 21–27, 2021. St. Petersburg; 2021: 252 (in Russian).
 20. Samotrueva M.A., Sergaliev M.U. Sakharnyy diabet: osobennosti eksperimental'nogo modelirovaniya [Diabetes mellitus: Experimental modeling]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 14 (3): 45–57 (in Russian).
 21. Men'shechkova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. *Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2017. 284 (in Russian).
 22. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
 23. Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
 24. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Kotieva I.M., Morozova M.I., Tumanyan S.V. Soderzhanie metalloproteinazy 9 i kortizola v organakh-mishenyakh diabeticheskikh oslozhneniy pri roste kartsinomy Gerena na fone sakharnogo diabeta u krys [Content of metalloproteinase 9 and cortisol in rats' target organs of diabetic complications associated with Guerin's carcinoma growth and diabetes mellitus]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2021; 11 (3): 56–63 (in Russian).
 25. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Gvaldin D.Yu., Pospelov D.Yu., Shchetko V.N. Rol' svobodnoradikal'nykh i vospalitel'nykh protsessov v razvitii postperikardiotomnogo sindroma u bol'nykh IBS, perenesshikh aortokoronarnoe shuntirovanie [Role of free radicals and inflammatory processes in postpericardiotomy syndrome in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (11): 827–831. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-827-831> (in Russian).
 26. Vnukov V.V., Sidorov R.V., Gvaldin D.Yu., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Pospelov D.Yu. Role of Myeloperoxidase, Paraoxonase, and Nitric Oxide System in the Blood and Pericardial Fluid of Patients with Ischemic Heart Disease after Direct Myocardial Revascularization. *Advances in Gerontology*. 2019; 9 (4): 426–433. DOI: 10.1134/S2079057019040167.
 27. Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic. Biol. Med*. 2018; 129: 155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
 28. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry*. 2021; 18: 121–130. DOI: 10.18137/cardiometry.2021.18.121130.

Received Jul 27, 2021; accepted October 11, 2021.

Information about the authors

Goroshinskaya Irina Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Trepitaki Lidiya Konstantinovna, Junior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Kachesova Polina Sergeevna, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: vnp.kachesova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Morozova Mariya Igorevna, Pediatrician, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Kotieva Inga Movlievna, Doctor of Sciences (Medicine), Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

Shaposhnikov Aleksandr Vasil'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of General Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: alexshap@donpac.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

For citation

Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Morozova M.I., Kotieva I.M., Shaposhnikov A.V. Osobennosti redoks-statusa krys raznogo pola pri eksperimental'nom sakharnom diabete, kartsinome Gerena i sochetannoy patologii [Characteristics of redox status in male and female rats with experimental diabetes mellitus, Guerin's carcinoma and associated pathology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 153–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-153-167 (in Russian).