

РЕДОКС-СТАТУС КРОВИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Горошинская И.А.✉, Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Бабасинов А.А., Немашкалова Л.А., Вошедский В.И., Розенко Л.Я.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63

✉ Горошинская Ирина Александровна, iagor17@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительное изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности основных антиоксидантных ферментов в плазме крови больных с метастазами в головной мозг при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материал и методы: В исследование было включено 37 больных с метастазами в ГМ. Сформировано три группы больных: контрольная группа (12 пациентов), при которой на ложе удаленного метастаза ГМ проводилась стереотаксическая радиотерапия с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; основная № 1 (6 пациентов) — после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр через 24 часа удалялся метастатический очаг в ГМ; основная № 2 (19 пациентов) — проводилось стазированное радиохирургическое лечение метастатического очага в ГМ (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр с интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр). В плазме крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы и каталазы общепринятыми спектрофотометрическими методами. В группу сравнения вошел 21 человек без онкологических заболеваний (доноры). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. с использованием Т-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты: До начала лечения содержание МДА было повышено у всех больных, в среднем на 83,5 % ($p = 0,00025$) относительно группы доноров, у большинства были увеличены и ДК (на 60,4 %, $p = 0,0498$). После удаления метастатического очага у больных контрольной и основной группы № 1 уровень продуктов ПОЛ оставался повышенным. И только в основной группе № 2 уже перед 3-м сеансом СРХ наблюдались снижение уровня МДА у больных с удаленным первичным очагом, нормализация ДК у всех больных и восстановление сопряженной работы антиоксидантных ферментов. Повышение содержания МДА при сниженной активности каталазы у больных с неудаленным первичным очагом на этапах СРХ, возможно, отражает механизм редукции опухолевых клеток под влиянием усиленной наработки свободных радикалов при стазированном лучевом воздействии.

Выводы: Применение СРХ в отличие от других вариантов радиотерапии способствует нормализации редокс-статуса крови больных с метастатическим поражением ГМ. Анализ полученных данных позволяет предполагать большую эффективность СРХ у больных с удаленным первичным очагом.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы, стазированная радиохирургия, показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантные ферменты

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Бабасинов А.А., Немашкалова Л.А., Вошедский В.И., Розенко Л.Я. Редокс-статус крови больных с метастатическим поражением головного мозга при различных вариантах радиотерапевтического лечения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):24-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-24-33>

REDOX STATUS OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN LESION DURING DIFFERENT OPTIONS OF RADIOTHERAPEUTIC TREATMENT

Irina A. Goroshinskaya✉, Irina V. Kaplieva, Eduard Ye. Rostorguev, Artem A. Babasinov, Ludmila A. Nemashkalova, Vitaliy I. Voshedskii, Ludmila Ya. Rozenko

National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russia

✉ Irina A. Goroshinskaya, iagor17@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: A comparative study of the content of lipid peroxidation (LPO) products and the activity of the main antioxidant enzymes in the blood plasma of patients with brain metastases (BM) under various radiotherapeutic treatment options.

Material and methods: The study included 37 patients with BM. Three groups of patients were formed: Control group (12 patients), in which stereotactic radiotherapy with a single focal dose of 6 Gy to a total dose of 30 Gy was performed on the place of the removed metastasis; Main group No. 1 (6 patients) — after a session of preoperative radiosurgery with a dose of 10–15 Gy, the metastatic focus was removed after 24 hours; Main group No. 2 (19 patients) — staged radiosurgery (SRS) was carried out in 3 stages with a dose of 10 Gy with an interval between sessions of 14 days (total dose of 30 Gy). In the blood plasma of 37 patients, the content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and the activity of superoxide dismutase and catalase were determined by standard spectrophotometric methods. The comparison group included 21 people without cancer (donors). Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 program. using Student's t-test and nonparametric Mann–Whitney test.

Results: Before treatment, the MDA content was increased in all patients, on average by 83.5 % ($p = 0.00025$) relative to the donor group; in the majority, DC was also increased (by 60.4 %, $p = 0.0498$). After removal of the metastatic lesion in patients in the Control and Main group No. 1, the level of LPO products remained elevated. And only in the Main Group No. 2, already before the 3rd session of SRS, a decrease in the level of MDA was observed in patients with a removed primary lesion, as well as normalization of DC in all patients and restoration of the coordinated work of antioxidant enzymes. An increase in MDA content with reduced catalase activity in patients with an unremoved primary lesion at the stages of SRS may reflect the mechanism of tumor cell reduction under the influence of increased production of free radicals during long-term radiation exposure.

Conclusions: The use of SRS, in contrast to other radiotherapy options, helps to normalize the redox status of the blood of patients with metastatic brain lesions. Analysis of the data obtained suggests greater effectiveness of SRS in patients with a removed primary lesion.

Key words: metastatic brain lesion, staged radiation surgery, indicators of lipid peroxidation, antioxidant enzymes

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Rostorguev E.Ye., Babasinov A.A., Nemashkalova L.A., Voshedskii V.I., Rozenko L.Ya. Redox Status of the Blood of Patients with Metastatic Brain Lesion During Different Options of Radiotherapeutic Treatment. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):24-33. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-24-33>

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) у больных со злокачественными опухолями — серьезная проблема, является фактором неблагоприятного прогноза с медианой выживаемости менее одного года [1, 2]. Несмотря на использование передовых методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия, выживаемость пациентов с метастазами в головном мозге составляет в среднем до 1,5 лет после постановки первоначального диагноза [3]. Этим обусловлена необходимость совершенствования терапевтических подходов к лечению метастатического поражения головного мозга, контроля их эффективности с учетом метаболических особенностей опухолевого процесса и состояния больного. Исследования, проведенные в НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону), свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению метастатических опухолей головного мозга и позвонков, локализованных в краниовертебральной области [4, 5].

ЦНС особенно чувствительна к изменениям системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), например, при травмах [6]. Нейродегенеративные возрастные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз, также связаны с образованием свободных радикалов в результате структурно-функциональных изменений митохондрий [7].

Известно, что нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит к инициации злокачественной трансформации и прогрессированию неоплазии [8, 9]. В экспериментальных исследованиях на CDX-моделях метастазирования, полученных путем имплантирования культуры клеток немелкоклеточного рака легкого в головной мозг мышей линии Balb/c Nude, продемонстрировано увеличение уровня антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в лизатах интракраниальных ксенографтов и ткани

перитуморальной зоны [10]. Было обнаружено, что в тканях злокачественных глиом, и в еще большей степени в очагах церебральных метастазов рака молочной железы, легкого, почки и меланомы кожи, происходило увеличение относительно показателей в соответствующих перитуморальных зонах активности СОД и каталазы, сопровождавшееся повышением содержания конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) [11]. В обзоре Andrisic et al [12] указано, что интенсивность ПОЛ в глиальных клетках коррелировала с уровнем злокачественности глиом.

Учитывая, что определение биохимических показателей крови помогает дать интегральную оценку состояния больных и судить об эффективности противоопухолевого лечения еще на начальных этапах, интерес представляет изучение интенсивности свободнорадикального ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови пациентов с этой патологией. Постулируется важность лабораторной оценки свободнорадикального гомеостаза крови для суждения о состоянии здоровья человека, активности болезни, функционального состояния иммунной системы, в прогностических целях, а также для определения эффективности проводимого лечения [13]. Ранее нами была показана связь соотношения интенсивности свободнорадикального ПОЛ и параметров антиоксидантной защиты, определяемых не только в клетках, но и в плазме крови (то есть редокс-статуса крови), с тяжестью онкологического заболевания и успешностью его лечения [14–18].

Однако при разных вариантах лучевой терапии больных с метастатическими опухолями головного мозга такие исследования до настоящего времени не проводились.

С развитием технологий лучевой терапии все более актуальным становится применение стереотаксической радиотерапии (СРТ), являющейся альтернативой хирургическому вмешательству и одновременно позволяющей снизить проявления нейротоксичности, развивающиеся при облучении всего головного мозга [19, 20].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности основных антиоксидантных ферментов в плазме крови больных с метастазами в головной мозг при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материал и методы

В клиническую часть исследования были включены 60 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, распределенные по группам в зависимости от варианта проведенного радиотерапевтического лечения.

В данную работу, посвященную оценке продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов, вошли результаты, полученные в плазме крови 37 больных (20 мужчин и 17 женщин, соответственно 53,3 и 46,7 %) с установленным по данным МРТ метастатическим поражением головного мозга. Абсолютное большинство пациентов (56,6 %) имели IV стадию процесса ($T_{1-4}N_{0-3}M_1$) с наличием интракраниального и/или экстракраниального метастатического поражения. Возраст пациентов, включенных в группу, составил от 45 до 73 лет, со средним значением $60,1 \pm 8,9$ лет. В группу сравнения вошел 21 человек без онкологических заболеваний (доноры), 11 мужчин и 10 женщин со средним возрастом $57,4 \pm 7,5$ лет.

Больные проходили радиотерапевтическое лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии Минздрава России в 2022–2024 гг. Все протоколы исследования были подготовлены в соответствии с этическими стандартами Декларации Хельсинки (1964 г., в редакции 2013 г.) и одобрены этическим комитетом при НМИЦ онкологии Минздрава России. Проведенное исследование соответствует этическим принципам — у всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследований и на обработку персональных данных. Отбор пациентов с диагнозом метастатического поражения головного мозга производился в группы исследования согласно критериям включения.

Первичный очаг у включенных в исследование пациентов с метастатическим поражением головного мозга был представлен раком молочной железы, раком легкого, меланомой и колоректальным раком. Из обследованных 37 больных первичный очаг был удален у 24.

По вариантам лечения пациенты были разделены на три группы:

- в 1-й контрольной группе проводилось удаление метастатического очага с последующим курсом СРТ на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр;

- во 2-й группе — Основная № 1 — после сеанса предоперационного радиохирургического лечения с РОД 10–15 Гр через 24 часа удалялся метастатический очаг;
- в 3-й группе — Основная № 2 — проводился курс стереотаксического радиохирургического лечения, стажированного на 3 этапа (СРХ), с РОД 10 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр и интервалами между сеансами 14 сут.

Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга разработан авторами статьи, находится на этапе патентования (подана заявка на изобретение, приоритет от 14.05.2024). Больным, вошедшим в основную группу № 2, удаление метастатического очага не проводилось, что было обусловлено объемом и локализацией опухоли, не позволявшим осуществить радикальное хирургическое вмешательство.

Об интенсивности свободнорадикального ПОЛ судили по уровню в плазме крови наиболее стабильного продукта — МДА и первичных продуктов — диеновых конъюгатов (ДК). Содержание МДА определяли методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 535 нм [21] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), ДК — при длине волны 233 нм [22] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности в плазме крови двух ферментов — СОД и каталазы, представляющих первую линию антиоксидантной защиты. Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [21] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). Активность каталазы определяли по расщеплению перекиси водорода при длине волны 410 нм [21] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм Sigma-Aldrich (США), AppliChem (Германия), Fluka (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по Т-тесту Стьюдента для двух независимых выборок и для зависимых данных, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилки. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная погрешность среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значе-

ний нижнего и верхнего квартиля: Ме [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

До начала лечения содержание МДА было повышено у всех больных, в среднем на 83,5 % ($p = 0,00025$) относительно группы доноров, а повышение содержания ДК наблюдалось у 30 из 37 обследованных больных — на 60,4 % ($p = 0,0498$). При этом среднее превышение содержания МДА в плазме крови 24 больных с удаленным первичным очагом относительно группы доноров составило 91,4 % ($p = 0,00035$), а у 13 больных, у которых первичный очаг не был удален — 69,0 % ($p = 0,0016$).

У больных с удаленным первичным очагом просматривалась направленность в сторону увеличения содержания ДК: в целом по подгруппе показатель ДК не имел статистически значимых различий по отношению к группе доноров, однако у 20 из 24 больных уровень ДК был выше, чем у доноров на 77,4 % ($p = 0,030$), а также наблюдалась тенденция к статистически значимому превышению на 76,2 % ($p = 0,076$) содержания ДК по отношению к больным с неудаленным первичным очагом (табл. 1).

В табл. 2 представлено содержание МДА и ДК в контрольной и основных группах больных в процессе лечения.

Во всех трех группах наблюдалось увеличение уровня МДА в подгруппах больных с удаленным первичным очагом перед началом лечения: в контрольной группе и в основной группе № 1 — в 1,7 раз ($p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно), в основной группе № 2 — в 2,1 раза ($p = 0,0009$). У большинства больных с неудаленным первичным очагом (у 8 из 13) содержание МДА не отличалось от уровня у доноров и лишь у 4 больных, составивших эту подгруппу основной группы № 1, и одного больного основной группы № 2 наблюдалось повышение в 1,8–3,1 раза ($p = 0,00002$). Содержание ДК изменялось в меньшей степени, лишь у больных основной группы № 2 с удаленным первичным очагом зафиксировано их повышение на 66 % ($p = 0,030$) относительно группы, а у двух больных, оказавшихся в основной группе № 1, уровень ДК был крайне низким ($p = 0,063$). При этом ни в одной из групп больных до начала лечения различий в содержании продуктов ПОЛ между подгруппами с удаленным и неудаленным первичным очагом обнаружено не было.

На третий день после удаления метастатического очага у больных контрольной группы и основной группы № 1 значимых изменений в со-

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и неудаленном первичном очаге до лечения, $M \pm m$; Ме [Q25; Q75]

Table 1. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the blood plasma of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary lesion before treatment, $M \pm m$; Ме [Q25; Q75]

Группы Groups	МДА, нМ/мл плазмы MDA, nmol/ml plasma		ДК, ед./мл плазмы DC, nmol/ml plasma	
Доноры Donors	3,267±0,285 (n = 21) 3,262 [2,20; 4,10]		1,312±0,196 (n = 19) 1,312 [0,592; 1,80]	
Все больные до лечения All patients before treatment	5,996±0,498 (n = 37) 5,760 [4,35; 6,742] $p_d = 0,000250$		1,728±0,266 (n = 37) 1,200 [0,79; 2,178] $p_d > 0,1$ 2,105±0,287 (n = 30) 1,380 [1,01; 3,19] $p_d = 0,049787$	
По наличию пер- вичного очага Based on the presence of a primary tumor focus	Удален Was removed	Не удален Was not removed	Удален Was removed	Не удален Was not removed
	6,253±0,674 (n = 24) 5,825 (4,80; 6,826) $p_d = 0,000354$	5,520±0,694 (n = 13) 5,76 (4,10; 6,23) $p_d = 0,001573$	1,948±0,375 (n = 24) 1,275 (0,885; 3,15) $p_d > 0,1$ 2,328±0,398 (n = 20) 1,38 [1,11; 3,66] $p_d = 0,030261$	1,321±0,293 (n = 13) 0,910 (0,77; 1,997) $p = 0,076100$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p — между показателями у больных с удаленным и неудаленным первичным очагом (указаны только значения $p < 0,1$). МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion (only $p < 0.1$ values are presented). MDA — malonic dialdehyde; CD — conjugated dienes

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в плазме крови при радиотерапии больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и неудаленном первичном очаге, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 2. The content of malondialdehyde and diene conjugates in the blood plasma during radiotherapy of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary tumor, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группы Groups	МДА, нМ/мл плазмы MDA, nmol/ml plasma		ДК, ед./мл плазмы DC, nmol/ml plasma	
	Первичный очаг удален The primary tumor was removed	Первичный очаг не удален The primary tumor was not removed	Первичный очаг удален The primary tumor was removed	Первичный очаг не удален The primary tumor was not removed
Доноры Donors	3,267±0,285 (n = 21) 3,262 [2,20; 4,10]		1,312±0,196 1,312 [0,592; 1,80].	
Контрольная группа (Операция + СРТ) Control group (Surgery + SRT)				
До операции Before surgery	5,713±0,800 (n = 9) 6,02 (4,35; 6,91) $p_d = 0,001130$	3,627±1,232 (n = 3) 2,94 (1,92; 6,02)	2,029±0,829 (n = 9) 0,92 (0,64; 3,54)	1,640±0,845 (n = 3) 0,820 (0,77; 3,33)
3-й день после 3rd day after	6,812±0,565 (n = 5) 6,40 (6,02; 7,94) $p_d = 0,000012$	2,90±0,709 (n = 3) 2,69 (1,79; 4,22) $p = 0,005224$	1,066±0,460 (n = 5) 1,23 (0,13; 1,41)	0,92±0,515 (n = 3) 0,840 (0,07; 1,85)
Основная группа № 1 (радиохирургия+удаление метастатического очага) Main group No. 1 (radiosurgery + removal of metastatic focus)				
До операции Before surgery	5,505±0,125 (n = 2) 5,505 (5,38; 5,63) $p_d = 0,027437$	7,073±0,750 (n = 4) 6,85 (5,825; 8,32) $p_d = 0,000026$	0,090±0,080 (n = 2) 0,090 (0,01; 0,17) $p_d = 0,063250$	0,670±0,305 (n = 4) 0,610 (0,18; 1,16)
3-й день после 3rd day after	— (n = 0)	6,868±0,867 (n = 4) 6,76 (5,755; 7,98) $p_d = 0,000073$	— (n = 0)	0,550±0,311 (n = 4) 0,340 (0,11; 0,99)
Основная группа № 2 (CPX) Main group No. 2 (SRS)				
перед SRS1 before SRS1	6,742±1,127 (n = 13) 6,02 (4,99; 6,742) $p_d = 0,000915$	3,703±0,295 (n = 5) 3,905 (3,501; 4,10) 10,62 (n = 1) $p_d = 0,000022$	2,178±0,362 (n = 13) 1,400 (1,26; 2,76) $p_d = 0,030310$	1,595±0,430 (n = 6) 1,595 (0,85; 2,11)
перед SRS2 before SRS2	4,498±0,691 (n = 13) 4,009 (3,46; 4,689) $p_d = 0,067618$ $p_1^* = 0,000553$	6,374±1,284 (n = 6) 6,512 (4,74; 6,78) $p_d = 0,001150$ $p_1 = 0,097441$	1,106±0,200 (n = 13) 0,900 (0,675; 1,09) $p_1 = 0,016038$ $p_1^* = 0,000050$	0,358±0,073 (n = 6) 0,309 (0,21; 0,52) $p_d = 0,013522$ $p = 0,024627$ $p_1 = 0,017679$ $p_1^* = 0,025890$
перед SRS3 before SRS3	5,558±0,438 (n = 13) 5,396 (4,427; 6,906) $p_d = 0,000066$ $p_2^* = 0,040240$	7,449±0,904 (n = 6) 8,122 (4,949; 8,636) $p_d = 0,000004$ $p = 0,047073$ $p_1 = 0,005557$ $p_1^* = 0,046171$	1,188±0,207 (n = 13) 0,790 (0,674; 1,613) $p_1 = 0,025954$ $p_1^* = 0,000104$	0,900±0,128 (n = 6) 0,900 (0,703; 1,097) $p_2 = 0,004161$ $p_2^* = 0,006623$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p — между показателями у больных с удаленным и неудаленным первичным очагом; p_1 — относительно показателей перед SRS1; p_1^* — относительно показателей перед SRS1 (по Т-тесту для зависимых данных); p_2 — относительно показателей перед SRS2; p_2^* — относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных). Указаны только значения $p < 0,1$. МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты; СРТ — стереотаксическая радиотерапия, CPX — стажированная радиохирургия

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion; p_1 — relative to indicators before SRS; p_1^* — relative to indicators before SRS1 (according to T-test for dependent data); p_2 — relative to indicators before SRS2; p_2^* — relative to indicators before SRS2 (according to T-test for dependent data). Only $p < 0.1$ values are presented. MDA — malonic dialdehyde; CD — conjugated dienes; SRT — stereotactic radiotherapy, SRS — staged radiosurgery

держании МДА и ДК относительно показателей до начала лечения выявлено не было. В то же время в контрольной группе после проведения операции и стереотаксической радиотерапии содержание МДА у больных с неудаленным первичным очагом оказалось ниже в 2,3 раза ($p = 0,005$) по сравнению с больными с его изначальным удалением. При этом относительно группы доноров превышение уровня МДА в контрольной группе у больных с удаленным первичным очагом оказалось двукратным. А в основной группы № 1 у больных с неудаленным первичным очагом имело место повышение МДА в 2,1 раза ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В основной группе № 2 в процессе проведения сеансов стажированной радиохирургии наблюдалась разнонаправленная динамика содержания МДА. У больных с удаленным первичным очагом уровень МДА снизился в результате проведения SRS1 (перед SRS2) на 33,3 % ($p = 0,00055$) относительно первоначального уровня, а по сравнению с донорами сохранялась лишь тенденция к повышению ($p = 0,068$). В то время как у больных с неудаленным первичным очагом наблюдалась тенденция к повышению показателя, в среднем на 72,1 % ($p = 0,097$) перед SRS2, а перед SRS3 повышение оказалось двукратным по сравнению с уровнем до начала лечения ($p = 0,0056$). Относительно доноров уровень МДА был повышен в 1,95 раз перед SRS2 ($p = 0,001$) и в 2,3 раза перед SRS3 ($p = 0,000004$). В результате перед SRS3 содержание МДА у больных с неудаленным первичным очагом стало выше, чем у больных с удаленным на 34,0 % ($p = 0,047$). У больных с удаленным первичным очагом наблюдалось также и снижение содержания ДК перед SRS2 на 49,2 % ($p = 0,016$) относительно изначального уровня, сохранившееся и перед SRS3 ($p = 0,026$). При этом анализ индивидуальной динамики ДК указывал на снижение показателя у всех больных с удаленным первичным очагом, о чем свидетельствовало достижение уровня значимости для зависимых данных 0,00005–0,0001. У больных с неудаленным первичным очагом уровень ДК перед SRS2 оказался ниже, чем перед SRS1 в 4,5 раз ($p = 0,0177$) и стал 3-кратно ниже, чем у больных с удаленным первичным очагом ($p = 0,0246$). Однако перед SRS3 наблюдалось повышение содержания ДК в 2,5 раза ($p = 0,0042$) относительно предыдущего срока наблюдения и его уровень значимо не отличался ни от показателя до начала лечения, ни от содержания у больных с удаленным первичным очагом на этой стадии (табл. 2).

Активность основного антиоксидантного фермента СОД до начала лечения была снижена у всех больных в среднем на 39,3 % ($p = 0,0026$) относительно ее активности в крови доноров. У больных контрольной группы и основной группы № 2 изначальный уровень активности СОД не зависел от того был ли удален первичный очаг (табл. 3).

В основной группе № 1 активность СОД у двух больных с удаленным первичным очагом была выше на 83,7 % ($p = 0,089$), чем у остальных четырех больных, у которых первичный очаг не был удален (табл. 3). Этим, возможно, объясняется крайне низкое содержание ДК у этих двух больных (табл. 2).

На третий день после операции по удалению метастатического очага в основной группе № 1 у больных с неудаленным первичным очагом выявлено более чем двукратное падение активности СОД ($p \leq 0,04$) относительно исходного, до уровня ниже, чем у доноров, в 4,1 раза. В контрольной группе наблюдались разнонаправленные изменения активности фермента на 3-й день после операции. У больных с удаленным первичным очагом активность СОД оставалась сниженной относительно доноров на 48,1 % ($p = 0,0021$), а у больных с неудаленным первичным очагом средняя величина активности фермента не отличалась от наблюдавшейся в группе доноров. Активность каталазы в контрольной и основной группе № 1 не зависела от наличия первичного очага и не изменялась после операции по удалению метастатического очага (табл. 3).

Наиболее интересные изменения в активности сопряженных антиоксидантных ферментов наблюдались в динамике терапии, проводимой в основной группе № 2. Активность СОД оставалась сниженной по сравнению с уровнем у доноров в обеих подгруппах больных на всех этапах лечения. Анализ индивидуальной динамики активности фермента показал, что в подгруппе с удаленным первичным очагом происходит снижение активности СОД перед вторым этапом стажированной радиохирургии (SRS2) относительно уровня до начала лечения (перед SRS1), в среднем на 20,6 % ($p = 0,0002$ по Т-тесту для зависимых данных). А на третьем этапе лечения — перед SRS3 — активность СОД повысилась у больных с удаленным первичным очагом как относительно исходного уровня ($p = 0,003$), так и предшествующего этапа ($p = 0,00005$), в среднем на 10,2 % и 38,8 % соответственно. У больных с неудаленным первичным очагом единой индивидуальной динамики на этапах лечения не выявлено.

Еще более выраженные различия между подгруппами больных с удаленным и неудаленным первичным очагом касались динамики активности каталазы. Перед SRS2 у всех больных с удаленным первичным очагом наблюдалось увеличение активности фермента, $p = 0,007$ по Т-тесту для зависимых данных, и в среднем по подгруппе активность фермента оказалась повышенной на 12,2 % ($p = 0,0316$ для независимых данных) относительно уровня перед SRS1. В то время как при неудаленном первичном очаге перед SRS2 наблюдалась тенденция к снижению активности каталазы от-

Таблица 3. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга при удаленном и неудаленном первичном очаге, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 3. Activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in the blood plasma of patients with metastatic brain lesions with a removed and non-removed primary tumor, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группы Groups	Активность СОД, ед. активности / мл плазмы SOD, act. u./mg protein		Активность каталазы, мкмоль H_2O_2 /мин×мл плазмы Catalase activity, $\mu\text{mol } H_2O_2/\text{min} \times \text{ml plasma}$	
Доноры Donors	30,30±1,55 (n = 19) 30,12 [25,95; 35,92]		24,22±1,03 (n = 19) 23,60 [21,62; 26,76]	
Все больные до лечения All patients before treatment	18,39±2,58 (n = 37) 15,22 [4,79; 25,09] $p_d = 0,002609$		23,28±1,88 (n = 37) 21,89 [14,41; 28,92]	
По наличию пер- вичного очага Based on the presence of a primary tumor	Удален Was removed	Не удален Was not removed	Удален Was removed	Не удален Was not removed
	18,71±2,67 (n = 24) 16,87 [12,26; 23,85] $p_d = 0,001104$	17,79±3,76 (n = 13) 14,21 [5,07; 27,39] $p_d = 0,001641$	23,77±2,05 (n = 24) 21,08 [18,56; 28,94]	22,37±2,22 (n = 13) 23,15 [14,56; 28,05]
Контрольная группа (Операция+СРТ) / Control group (Surgery + SRT)				
До операции Before surgery	17,02±5,98 (n = 10) 12,07 (3,08; 25,09) $p_d = 0,009812$	16,80±13,41 (n = 3) 4,79 (2,03; 43,57) $p_d = 0,037467$	30,00±3,76 (n = 10) 30,54 (21,89; 38,38) $p_d = 0,068207$	29,64±2,11 (n = 3) 28,92 (26,39; 33,60) $p_d = 0,062558$
3-й день после 3rd day after	15,74±5,84 (n = 6) 13,19 (3,04; 24,97) $p_d = 0,002072$	29,57±7,86 (n = 3) 36,52 (13,89; 38,30)	26,86±1,57 (n = 6) 26,85 (24,23; 29,01)	33,10±3,87 (n = 3) 36,22 (25,41; 37,66) $p_d = 0,007089$
Основная группа № 1 (радиохирургия+удаление метастатического очага) Main group No. 1 (radiosurgery + removal of metastatic focus)				
До операции Before surgery	31,45±7,61 (n = 2) 31,45 (23,84; 39,06)	17,12±2,94 (n = 4) 16,23 (3,04; 21,20) $p_d = 0,001660$ $p = 0,089216$	23,38±4,64 (n = 2) 23,38 (18,74; 28,02)	23,09±4,32 (n = 4) 23,97 (16,44; 29,73)
3-й день после 3rd day after	— (n = 0)	7,44±2,16 (n = 4) 8,29(4,48; 10,40) $p_d = 0,000002$ $p^1 = 0,037802$ $p^{1*} = 0,045945$	— (n = 0)	20,57±3,59 (n = 4) 22,76 (15,51; 25,63)
Основная группа № 2 (CPX) Main group No. 2 (SRS)				
перед SRS1 before SRS1	17,92±1,21 (n = 13) 16,90 (14,68; 20,42) $p_d = 0,000002$	18,74±3,07 (n = 6) 15,66 (12,97; 24,51) $p_d = 0,001676$	22,39±3,04 (n = 13) 20,18[14,41; 24,39]	18,27±2,92 (n = 6) 18,27 (11,80; 23,15) $p_d = 0,022475$
перед SRS2 before SRS2	14,22±1,48 (n = 13) 13,59 (10,77; 16,41) $p_d = 0,000000$ $p_1 = 0,064803$ $p_1^* = 0,000247$	17,78±2,09 (n = 6) 18,14 (12,81; 18,77) $p_d = 0,000389$	25,13 ±1,86 (n = 13) 24,37 (22,16; 30,49) $p_1 = 0,031627$ $p_1^* = 0,006993$	12,18±1,11 (n = 6) 11,31 (10,18; 13,29) $p_d = 0,000003$ $p_1 = 0,079693$
перед SRS3 before SRS3	19,74±1,33 (n = 13) 19,11 (16,38; 23,10) $p_d = 0,000036$ $p_1^* = 0,003032$ $p_2 = 0,010436$ $p_2^* = 0,000050$	18,27±1,48 (n = 6) 17,56 (14,82; 21,98) $p_d = 0,000406$	15,17±1,29 (n = 13) 14,63 (10,40; 18,22) $p_d = 0,000006$ $p_1 = 0,046399$ $p_1^* = 0,000396$ $p_2 = 0,000192$ $p_2^* = 0,000012$	16,68±3,80 (n = 6) 15,00 (10,05; 19,37) $p_d = 0,011815$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_d — относительно показателей в группе доноров; p^1 — относительно показателей до операции; p — между показателями у больных с удаленным и неудаленным первичным очагом; p^{1*} — относительно показателей до операции (по Т-тесту для зависимых данных); p_1 — относительно показателей перед SRS1; p_1^* — относительно показателей перед SRS1 (по Т-тесту для зависимых данных); p_2 — относительно показателей перед SRS2; p_2^* — относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных). Указаны только значения $p < 0,1$. CPT — стереотаксическая радиотерапия, CPX — стажированная радиохирургия

Note. Statistical significance of the differences: p_d — compared to the donor group; p — between values in patients with a removed and unremoved primary lesion; p^{1*} — relative to indicators before surgery (according to T-test for dependent data); p_1 — relative to indicators before SRS; p_1^* — relative to indicators before SRS1 (according to T-test for dependent data); p_2 — relative to indicators before SRS2; p_2^* — relative to indicators before SRS2 (according to T-test for dependent data). Only $p < 0.1$ values are presented. SRT — stereotactic radiotherapy, SRS — staged radiosurgery

носителем ее активности до начала СРХ (в среднем на 33,3 %, $p = 0,0797$) и двукратная инактивация фермента относительно доноров ($p = 0,0000$). В данной подгруппе сниженный уровень каталазы относительно людей без онкопатологии наблюдался на всех этапах стажированной радиохирургии ($p \leq 0,02$), в то время как у больных с удаленным первичным очагом снижение активности каталазы имело место только перед SRS3 на 32,2–39,6 % ($p < 0,05$) относительно предыдущих этапов СРХ и доноров (табл. 3).

Обсуждение

Отличия между анализируемыми группами касались лишь варианта облучения, выбор которого определялся на основании возможности проведения локальной стереотаксической лучевой терапии, зависящей от размеров и количества патологических образований и их ориентации относительно критических структур. Различия между двумя основными группами больных заключались в использовании во второй группе стажированного режима ЛТ с целью оптимизации лечения.

Из всех изученных показателей редокс-статуса плазмы крови наиболее характерным для всех больных было изначальное повышение содержания МДА, свидетельствующее об интенсификации ПОЛ. Уровень МДА, ДК и активность антиоксидантных ферментов как до начала лечения, так и динамика их изменений в процессе лучевой терапии существенно зависели от того был ли у больных удален первичный очаг.

При анализе содержания продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов наиболее интересным оказалось сопоставление содержания МДА и активности каталазы в крови больных основной группы № 2 на этапах лечения, показавшее, что у больных с неудаленным первичным очагом перед SRS2 и SRS3 при сниженной каталазе наблюдался высокий уровень МДА (табл. 2 и 3). Возможно, что такая обратная корреляция между уровнем МДА и активностью каталазы отражает механизм редукции опухолевых клеток под влиянием усиленной выработки свободных радикалов при стажированном лучевом воздействии. Отмечено также очень низкое содержание ДК у больных основной группы № 1 с высокой активностью СОД.

Представляется важным, что только при стажированном радиохирургическом лечении уже перед SRS3 восстанавливается близкое к нормальному соотношение между активностями СОД и каталазы: у больных с удаленным первичным очагом — 1,3, с неудаленным первичным очагом — 1,1 (у доноров коэффициент СОД/каталаза был равен 1,25). В то время как до лечения у всех больных наблюдалось нарушение в крови нор-

мальной работы сопряженных ферментов первой линии антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало падение соотношения СОД/каталаза до величины 0,79. В отличие от больных основной группы № 2, у большинства больных двух других групп нарушения в соотношении активности ферментов усугублялись на третий день после операции: в контрольной группе у больных с удаленным первичным очагом — 0,59, в основной группе № 1 у больных с неудаленным первичным очагом — 0,36.

В рамках данного исследования мы не представляем клинические результаты лечения 60 больных (по 20 пациентов в каждой из трех групп), они будут опубликованы после получения патента. Тем не менее, предварительный анализ показывает, что СРХ имеет тенденцию к более раннему купированию клинической симптоматики, улучшению функционального статуса по шкале Карновского.

Предложенная методика стажированного радиохирургического лечения позволяет достичь высокого локального контроля, не вызывая усугубления соматической патологии. Имеет тенденцию к снижению нейротоксичности и воздействия на здоровые ткани головного мозга, что достигнуто благодаря ограничению уровня поглощенных доз в области смежных перифокальных тканей и жизненно важных структур. При этом предложенная система раннего мониторинга состояния ГМ до и в процессе проведения ЛТ (на 14-е сутки МРТ исследование) способствует предотвращению неконтролируемого течения отека мозга.

Таким образом, согласно полученным данным, применение стажированного радиохирургического лечения оказывает более благоприятное воздействие на редокс-состояние крови больных с метастатическим поражением головного мозга по сравнению с другими способами радиохирургического лечения, что может способствовать клинической эффективности данного варианта лучевой терапии. Об этом свидетельствуют как выявленная тенденция к снижению уровня МДА у больных с удаленным первичным очагом и нормализация ДК у всех больных при СРХ, так и восстановление сопряженной работы антиоксидантных ферментов. Что касается влияния удаления первичного очага, складывается впечатление, что у больных с удаленным первичным очагом более очевидно положительное влияние стажированного радиохирургического лечения на нейтрализацию проявлений стрессового состояния в крови.

Заключение

Применение стажированного радиохирургического лечения способствует нормализации содержания продуктов перекисного окисления липи-

дов, повышение уровня которых характерно для больных с метастатическим поражением головного мозга, и восстановлению сопряженной работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, чего не наблюдалось при других вариантах радиотерапевтического лечения. Анализ влияния наличия первичного очага позволяет высказать предположение о большей эффективности стажированной радиохирургии у больных с удаленным первичным очагом. Оценка показателей свободнорадикального окисления (динамики в процессе лечения продуктов ПОЛ и соотношения СОД и каталазы) может быть полезной для своевременной коррекции терапии больных с метастатическим поражением головного мозга.

Список литературы / References

1. Tyagi A, Wu SY, Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett.* 2022 Jul 28;539:215713. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215713>. PMID: 35513201.
2. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 3;24(10):1613-46. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac118>. PMID: 35762249.
3. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, *Cancer J. Clin.* 2021 Sep;71(5):381-406. <https://doi.org/10.3322/caac.21693>. PMID: 34427324.
4. Рогова ТС, Сакун ПГ, Вошедский ВИ и др. Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(3):24-31. Rogova TS, Sakun PG, Voshedskii VI, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases in a child with extra-skeletal Ewing's sarcoma. *South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(3):2431. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-3>
5. Кит ОИ, Закондырин ДЕ, Росторгуйев ЭЕ и др. Опыт хирургического лечения метастатических опухолей позвонков краниовертебральной локализации. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(3):6-11. Kit OI, Zakondyrin DE, Rostorguev EE, et al. Experience in surgical treatment of vertebral metastatic tumors of cranio-vertebral localization. *South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(3):6-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-1>.
6. Anthony Muthu TS, Kenny EM, Bayir H. Therapies targeting lipid peroxidation in traumatic brain injury. *Brain Res.* 2016 Jun 1;1640(pt A):57-76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.006>. PMID: 26872597.
7. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, et al. Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 13;22(24):13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>. PMID: 34948180.
8. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020 Aug 10;38(2):167-97. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>. PMID: 32649885.
9. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021 Nov 1;284:119942. e. PMID: 34506835.
10. Заикина ЕВ, Аллилуев ИА, Лазутин ЮН и др. Исследование антиоксидантного статуса и количества двуниевых разрывов ДНК на моделях опухолевого поражения головного мозга метастазами немелкоклеточного рака легкого *in vivo*. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):30-41. Zaikina EV, Alliluev IA, Lazutin YuN, et al. Investigation of the antioxidant status and the number of double-stranded DNA breaks in models of brain tumor lesion by metastases of non-small cell lung cancer *in vivo*. *Research and Practical Medicine Journal.* 2022;9(4):30-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-3>.
11. Погорелова ЮА, Франциянц ЕМ, Балязин ИВ и др. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг. Исследование вузов. Северо-кавказский регион. *Естественные науки.* 2011;3:112-6. Pogorelova YuA, Frantziyantz EM, Balyazin IV, et al. The state of free radical processes in the tissue of brain tumors and metastases of cancer of various locations in the brain. *Proceedings of Universities. North Caucasian Region. Natural Sciences.* 2011;3:112-6. (In Russ.)
12. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, et al. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018;14:47-58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>. PMID: 28866248.
13. Проскурнина ЕВ. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови. Дис. докт. мед. наук. М., 2018. 224 с. Proskurnina EV. Methods for assessing free radical blood homeostasis. *dis. doct. med. sci. Moscow*, 2018. 224 p. (In Russ.)
14. Горошинская ИА, Сурикова ЕИ, Шалашная ЕВ и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗов Северо-Кавказский регион.* 2017;(4-2(196-2)):10-19. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017;4-2 (196-2):10-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>.
15. Горошинская ИА, Медведева ДЕ, Сурикова ЕИ и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; (1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (дата обращения: 15.01.2019). Goroshinskaya IA, Medvedeva DE, Surikova EI, et al. State of oxidative metabolism in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes. *Modern Problems of Science and Education.* 2019; (1). (In Russ.)
16. Горошинская ИА, Франциянц ЕМ, Алейнов ВИ и др. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):89. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29548> (дата обращения: 02.03.2020). Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, et al. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;(2):89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>.
17. Меньшенина АП, Горошинская ИА, Франциянц ЕМ и др. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели

- редокс-статуса крови больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2023;10(1):36-49.
- Menshenina AP, Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, et al. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023;10(1):36-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR
18. Попова НН, Горошинская ИА, Шихлярова АИ и др. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» до и после проведения радикального хирургического лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(2):28-38. Popova NN, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, et al. Parameters of free radical oxidation and antioxidant defense in patients with cervical cancer before and after radical surgical treatment. South Russian Journal of Cancer. 2023;4(2):28-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>, <https://elibrary.ru/lqhnv>
19. Банов СМ, Голанов АВ, Ильянов СР и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи. 2017;7(3):19-30. Banov SM, Golanov AV, Ilyanov SR, et al. Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases. Head and Neck Tumors (HNT). 2017;7(3):19-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30>.
20. Банов СМ, Гуторов СЛ, Колядина ИВ и др. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения. Вопросы онкологии. 2021; 67(5):614-623. Banov SM, Gutorov SL, Kolyadina IV, et al. Breast cancer with brain metastases: current treatment options. Problems in Oncology. 2021; 67(5):614-623. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-614-623>.
21. Арутюнян АВ, Дубинина ЕЕ, Зыбина НН. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000, 104 с. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybyina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ.; 2000. 104 c. (In Russ.).
22. Копылова ТН. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Cellular and subcellular experimental pathology of the liver. 1982. 135. (In Russ.).

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования.
Э.Е. Росторгуев: диагностика, лечение больных.
А.А. Бабасинов: сбор материала, анализ клинических характеристик течения заболевания.

Л.А. Немашкалова: получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.

В.И. Вошедский: лечение больных, диагностика.

Л.Я. Розенко: научное редактирование текста рукописи.

Contribution of the authors:

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing.

I.V. Kaplieva: development of the concept and design of the study.

E.Ye. Rostorguev: diagnosis and treatment of patients.

A.A. Babasinov: collection of material, analysis of clinical characteristics of the disease course.

L.A. Nemashkalova: obtaining biochemical data, drawing up series for their analysis.

V.I. Voshedskii: treatment of patients.

L.Ya. Rozenko: scientific editing of the manuscript text.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна — д.б.н., профессор, с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. iagor17@mail.ru; SPIN-код: 9070-4855, Author ID РИНЦ: 79968, Researcher ID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458; Тел. раб.: 8(863)2001000-(481), тел. моб.: +79281757704.

Каплиева Ирина Викторовна — д.м.н., заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kaplirina@yandex.ru. SPIN-код: 5047-1541, Author ID: 734116, Researcher ID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800.

Росторгуев Эдуард Евгеньевич — д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Бабасинов Артем Андреевич — аспирант 2 года обучения НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Немашкалова Людмила Анатольевна — н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Вошедский Виталий Игоревич — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Розенко Людмила Яковлевна — д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors:

Contact: Irina A. Goroshinskaya, iagor17@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>;

Irina V. Kaplieva, <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>;

Eduard Ye. Rostorguev, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>;

Artem A. Babasinov, <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>.

Ludmila A. Nemashkalova, <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Vitaliy I. Voshedskii, <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>.

Ludmila Ya. Rozenko, <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 24.02.2024

Принята к публикации: 15.07.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 24.02.2024

Accepted for publication: 15.07.2024

Published online: 26.09.2024