

УДК616.24-006.6-07:616.98:612.015.11
DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О.И. Кит¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, Д.А. Харагезов¹,
Л.А. Немашкалова¹, Ю.Н. Лазутин¹, А.Г. Милакин¹, И.А. Лейман¹,
О.Н. Статешный¹, О.В. Пандова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Роль нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии общеизвестна. Также высказывается предположение, что COVID-19 является метаболическим заболеванием, в развитии которого существенное значение имеют ROS (активные формы кислорода) и глутатионзависимая антиоксидантная система. При этом имеет место мнение о необходимости детальной идентификации продуктов свободнорадикального окисления, способствующих нарушению редокс-статуса в крови коронавирусных больных.

Цель исследования – оценка интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в клетках крови больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести

Материалы и методы. Изучались лимфоциты и нейтрофилы крови больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIA стадий (T₁₋₃N_xM₀). Основную группу составили 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести формах, контрольную группу – 15 мужчин и 15 женщин с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и уровень восстановленного глутатиона (ВГ) исследовались общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. У больных НМРЛ обоего пола, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, уровень МДА в лимфоцитах и нейтрофилах был почти вдвое выше, чем у больных с легкой формой. Более высокий уровень ДК при тяжелой форме течения коронавирусной инфекции у мужчин наблюдался только в лимфоцитах, а у женщин – в нейтрофилах. Для женщин обеих групп были характерны более высокие, чем у мужчин, содержание МДА, ДК и активность лимфоцитарной СОД, в то время как повышенный уровень ВГ наблюдался только в клетках крови в контрольной группе. У мужчин с тяжелым COVID-19 имело место снижение СОД-активности в клетках крови обоего типа, сопровождавшееся более высоким содержанием ВГ.

Выводы. У больных раком легкого, перенесших COVID-19, наблюдается активация свободнорадикальных процессов, степень выраженности которой повышается с увеличением тяжести перенесенной инфекции.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион.

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), распространяющаяся по миру с конца 2019 г., по данным ВОЗ была подтверждена в 409 млн случаев и стала причиной около 6 млн смертей [1]. Особый инте-

рес представляет сочетание коронавирусной инфекции и онкопатологии, особенно рака легкого (РЛ), являющегося одним из наиболее частых видов рака среди больных COVID-19. Большинство новых случаев РЛ диагностиру-

ется у пациентов старше 65 лет, и в последние годы наблюдается тенденция к увеличению данного показателя [2]. Легкие являются органами, вовлеченными в начальный очаг инфекции, отмечается высокий риск пневмонии, а в тяжелых случаях – развития острого респираторного дистресс-синдрома, часто с необратимым рубцеванием легочной ткани и респираторными проблемами, сохраняющимися в значительной степени после выздоровления [3, 4]. Разрушение клеток легких, вызванное инфекцией COVID-19, запускает локальные иммунные ответы Т- и В-лимфоцитов, от выраженности и направленности которых в значительной мере зависит тяжесть коронавирусной инфекции [3]. При заражении COVID-19 уровень смертности больных раком легкого выше, чем у населения в целом [5, 6]. При этом оказалось, что пол человека играет важную роль в исходах COVID-19 [7]. В метааналитическом исследовании, проведенном в 2022 г., показано, что мужской пол, средний возраст и недавняя активная терапия рака были факторами, связанными с высокой смертностью [8]. Также отмечено, что в дополнение к возрасту и хроническим сопутствующим заболеваниям потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких и женский пол являются факторами риска респираторных долгосрочных осложнений COVID-19 [9].

Общеизвестна роль нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии [10–12]. Развитие онкопатологии сопровождается в большинстве случаев интенсификацией свободнорадикального окисления и истощением или перераспределением антиоксидантных резервов организма [13, 14]. Так, работами, проведенными в НМИЦ онкологии, показаны активация свободнорадикальных процессов и нарушение соотношения антиоксидантных ферментов в крови больных раком яичников, зависящие от стадии процесса и клинической картины течения заболевания [15]. Также установлено, что появление метастазов у больных раком шейки матки сопровождается усилением перекисного окисления липидов

[16]. При раке желудка выявлено усиление окислительных процессов в крови, сопровождавшееся нарушением сопряженной работы основных ферментов антиоксидантной защиты, а также снижение активности антиоксидантных ферментов в тканях опухоли и перитуморальной зоны по мере снижения степени дифференцировки и усиления агрессивности неоплазмы [17, 18]; получены данные, указывающие на участие восстановленного глутатиона в сохранении способности опухоли к росту, прогрессировании заболевания, а также на роль глутатионзависимой системы в развитии резистентности при разных формах рака желудка [19, 20].

Высказывается предположение, что COVID-19 можно рассматривать как метаболическое заболевание, в развитии которого существенную роль играют ROS (активные формы кислорода), а также глутатионзависимая антиоксидантная система [21, 22]. Данные литературы свидетельствуют о роли редокс-дисбаланса в патофизиологии COVID-19 [23], показано, что тяжесть заболевания коррелирует с повышением уровня свободнорадикальных продуктов [24]. При этом N. Majumder et al. приходят к заключению о необходимости детальной идентификации продуктов свободнорадикального окисления, способствующих нарушению редокс-статуса в крови коронавирусных больных [23]. Представлены доказательства того, что возрастное снижение окислительно-восстановительного гомеостаза и метаболических процессов, контролируемых клеточными тиолами и особенно восстановленным глутатионом, является фактором риска тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2, которую саму по себе рассматривают как прооксидантное и тиолистошающее событие [25].

Цель исследования. Оценка интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в клетках крови больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 больных, проходивших лечение в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2020

по 2021 г. по поводу морфологически верифицированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) I–IIA стадий ($T_{1-3}N_xM_0$) с рабочим статусом ECOG (PS) ≤ 2 , адекватной функцией органов (согласно стандартным лабораторным тестам, включающим общий анализ крови, биохимию сыворотки и коагулограмму). Стадию определяли по классификации TNM. Поэтапное обследование больных до начала лечения включало компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и головного мозга. Сканирование костей было выполнено на основании симптомов. Больные были разделены на две группы: контрольную, которую составили 30 больных РЛ с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), и основную, включавшую 30 больных РЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой форме. В контрольную группу вошли больные в возрасте от 51 до 75 лет, в основную – от 51 до 71 года. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,89$ года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечено. Перед началом исследования от участников было получено письменное информированное согласие.

Согласно рекомендациям ПЦР-анализ мазка из носоглотки на COVID-19 был проведен всем пациентам.

Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, отсутствие наркотической или алкогольной зависимости; критериями исключения – известные предшествующие воспалительные состояния.

Для оценки окислительного статуса клеток крови больных РЛ в лимфоцитах и нейтрофилах исследовали ряд показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов (СРП) и функционирование антиоксидантной системы (АС), с использованием общепринятых спектрофотометрических методов [26].

Выделение лимфоцитов и нейтрофилов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077$ г/см³ и $\rho = 1,119$ г/см³. Вначале в пробирку вносили раствор фиколл-урографина, имеющий плотность $1,119$ г/см³, затем на него

аккуратно наслаивали раствор фиколла с плотностью $1,077$ г/см³. Плазму крови наслаивали на двойной градиент, центрифугировали 25 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g). После центрифугирования получали кольцо лимфоцитов (верхнее) и нейтрофилов (нижнее), а в осадке находились эритроциты. Полученные кольца отбирали в чистые центрифужные пробирки и дважды отмывали физиологическим раствором (0,9 %), центрифугируя по 20 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g). Надосадок сливали, осадок ресуспендировали в 1 мл физраствора. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию в клетках крови (лимфоцитах и нейтрофилах) первичных продуктов диеновых конъюгатов (ДК) и наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА). Концентрацию МДА определяли методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 540 нм, содержание ДК – по оптической плотности гептанового экстракта при длине волны 232 нм [26]. Оценивали активность важнейших антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), а также уровень восстановленного глутатиона. Активность СОД определяли методом Н.Р. Misra, I. Fridovich по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде [26]. Активность ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион. Содержание восстановленного глутатиона определяли по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [26]. Измерения проводили на спектрофотометре Apel PD-303UV (ApelCo., Ltd., Япония).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для статистического ана-

лиза применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Поскольку сравнение групп производили попарно (для каждого показателя между контрольной и основной группой и независимо от этого между показателями у мужчин и женщин в каждой из групп), поправку Бонферрони для множественности сравнений не использовали, во всех случаях статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ предполагали

наличие тенденции к значимости (при сравнении двух независимых выборок). Полученные данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения среднего ($M \pm \sigma$), медианы и значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$).

Результаты. Содержание продуктов ПОЛ и показатели АС в лимфоцитах крови больных РЛ, перенесших COVID-19 в легкой или тяжелой форме, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в лимфоцитах крови больных раком легкого в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in blood lymphocytes of patients with lung cancer depending on COVID-19 severity

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, μmol/million cells	СОД, ед. активности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, μmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Контрольная Control	Мужчины Men n=15	1,214±0,324 1,23 [0,9; 1,48]	1,341±0,756 1,262 [0,57; 1,745]	6,09±3,563 5,31 [3,35; 8,71]	79,6±32,5 81,5 [47,4; 111,1]	343,1±205,8 247,4 [219,2; 393,8]
	Женщины Women n=15	1,698±0,698 1,67 [1,1; 2,24] p ₂ =0,040057	5,091±1,961 4,137 [3,66; 7,705] p ₂ =0,000004	8,077±4,76 8,147 [3,46; 11,23] p ₂ =0,265280	188,8±52,7 201,5 [142,1; 225,2] p ₂ =0,000026	234,0±94,3 213,8 [158,7; 265,4] p ₂ =0,051802
Основная Main	Мужчины Men n=15	2,14±0,543 2,17 [1,68; 2,65] p ₁ =0,000057	2,242±0,985 2,153 [1,57; 3,111] p ₁ =0,017080	3,328±1,425 3,839 [1,869; 4,48] p ₁ =0,029905	129,4±21,7 129,0 [114,9; 146,6] p ₁ =0,000205	455,6±207,8 413,7 [330,5; 464,8] p ₁ =0,024648
	Женщины Women n=15	3,068±0,979 2,87 [2,3; 3,96] p ₁ =0,000333 p ₂ =0,004494	4,127±1,622 4,06 [2,55; 5,82] p ₁ =0,177647 p ₂ =0,003020	7,763±5,298 5,792 [4,038; 9,78] p ₁ =0,819546 p ₂ =0,005811	137,8±59,2 146,7 [79,2; 181,4] p ₁ =0,019104 p ₂ =0,520283	508,6±242,0 515,8 [305,2; 721,2] p ₁ =0,000841 p ₂ =0,604127

Примечание. Статистическая значимость различий: p₁ – между контрольной и основной группами; p₂ – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе. Далее обозначения те же.

Note. p₁ – the differences are significant compared with the control; p₂ – the differences are significant if men and women of the same group are compared. Further designations are the same.

У женщин как контрольной, так и основной групп содержание в лимфоцитах обоих продуктов ПОЛ было выше, чем у мужчин. В группе с легким течением COVID-19 превышение медианы МДА у женщин составило 1,4 раза (35,8 %, $p=0,04$), ДК – 3,3 раза (227,8 %, $p=0,0000$), в группе с тяжелым COVID-19 значения медиан были выше, чем у мужчин, в 1,3 раза (на 32,3 %) и в 1,9 раза (на 88,6 %) соответственно ($p\leq 0,0045$).

При анализе активности СОД оказалось, что в контрольной группе значимые различия между мужчинами и женщинами отсутствовали, а у больных с тяжелым течением COVID-19 медиана активности СОД в лимфоцитах женщин была выше в 1,5 раза ($p=0,0058$). Содержание восстановленного глутатиона у женщин контрольной группы было в 2,5 раза выше, чем у мужчин ($p=0,0000$), что сопровождалось тенденцией к снижению ГПО на 31,8 % ($p=0,0518$). При этом после тяжелой формы COVID-19 не выявлено различий между мужчинами и женщинами по показателям глутатионовой системы.

Особенно важным представлялось сопоставление интенсивности СРП у больных РЛ с легким и тяжелым течением COVID-19. Уро-

вень МДА был значимо выше как у мужчин, так и у женщин основной группы – в 1,8 раза ($p\leq 0,0003$). Уровень ДК при тяжелом течении COVID-19 также был выше, но только у мужчин – в 1,7 раза ($p=0,0171$), что сопровождалось почти двукратным снижением активности основного фермента первой линии антиоксидантной защиты СОД ($p=0,0299$) и повышением функциональной активности глутатионовой системы, относящейся ко второй линии антиоксидантной защиты: уровень восстановленного глутатиона был выше в 1,6 раза ($p=0,0002$), активность ГПО – в 1,3 раза ($p=0,0246$) по сравнению с показателями лимфоцитов больных РЛ контрольной группы. У женщин с тяжелой формой COVID-19 наряду с отсутствием прироста ДК и изменения активности СОД наблюдались разнонаправленные отличия в глутатионовой системе – более низкое содержание восстановленного глутатиона (в 1,4 раза, $p=0,0191$) и активация ГПО (в 2,2 раза, $p=0,0008$) по сравнению с больными РЛ, легко перенесшими COVID-19.

Данные, полученные при исследовании параметров СРП в нейтрофилах крови больных РЛ, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных раком легкого в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in blood neutrophils of patients with lung cancer depending on COVID-19 severity

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, μmol/million cells	СОД, ед. ак- тивности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, μmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Контрольная Control	Мужчины Men n=15	1,351±0,487 1,36 [1,1; 1,52]	2,747±1,43 3,077 [1,229; 4,06]	9,452±4,819 9,452 [6,069; 13,58]	70,07±33,8 73,33 [44,5; 92,99]	283,7±210,0 274,9 [111,8; 403,3]
	Женщины Women n=15	1,775±0,598 1,60 [1,32; 2,26] $p_2=0,027054$	3,70±1,759 3,323 [2,05; 5,475] $p_2=0,205843$	4,282±1,162 4,037 [3,27; 4,935] $p_2=0,005811$	114,8±45,7 124,5 [70,6; 154,7] $p_2=0,007762$	234,5±129,9 280,4 [115; 312,9] $p_2=0,924786$

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, µmol/million cells	СОД, ед. ак- тивности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, µmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Основная Main	Мужчины Men n=15	2,153±0,703 2,285 [1,49; 2,61] p ₁ =0,001919	3,711±1,575 3,711 [2,45; 4,727] p ₁ =0,110288	6,271±3,054 6,112 [4,564; 7,98] p ₁ =0,053765	128,2±55,2 128,2 [74,8; 171,9] p ₁ =0,004105	268,4±к195,5 229,0 [140,7; 270,2] p ₁ =0,835467
	Женщины Women n=15	2,876±0,903 3,09 [2,1; 3,55] p ₁ =0,001508 p ₂ =0,022741	7,053±2,509 7,053 [5,02; 9,318] p ₁ =0,000724 p ₂ =0,000533	7,991±3,204 7,134 [5,536; 10,86] p ₁ =0,000333 p ₂ =0,130040	123,9±25,9 118,8 [105,6; 146,5] p ₁ =0,950390 p ₂ =0,787462	415,3±229,4 267,5 [232,5; 649,1] p ₁ =0,101343 p ₂ =0,059127

Как и в лимфоцитах, содержание продуктов ПОЛ в нейтрофилах у большинства женщин было выше, чем у мужчин. По содержанию МДА различия между основной и контрольной группами достигали 1,3 раза ($p < 0,03$), содержание ДК было статистически значимо выше только у женщин основной группы – в 1,9 раза ($p = 0,0007$). Активность СОД в контрольной группе была выше у мужчин – в 2,2 раза ($p = 0,0058$), а в основной группе значимых половых отличий не выявлено. Содержание восстановленного глутатиона в нейтрофилах в контрольной группе было выше у женщин, чем у мужчин (различие в медианах составило 1,7 раза, $p = 0,0078$), в основной группе различия отсутствовали, что полностью повторяло картину в лимфоцитах. Активность ГПО проявляла тенденцию к более высокому уровню у женщин только в основной группе ($p = 0,0591$).

Содержание МДА в нейтрофилах было существенно выше у больных РЛ с тяжелым течением COVID-19: различия в медианах достигали 1,7 раза у мужчин и 1,9 раза у женщин ($p < 0,002$). Содержание ДК в основной группе было выше по сравнению с контрольной только у женщин (в 2,1 раза, $p = 0,0007$). Активность СОД в основной группе была выше у женщин в 1,8 раза ($p = 0,0003$), а у мужчин, напротив, проявляла тенденцию к снижению ($p = 0,0538$) по сравнению с контрольной группой. Содержание восстановленного глутати-

она зависело от тяжести COVID-19 только у мужчин, у которых в основной группе оно было выше в 1,7 раза ($p = 0,0041$), а медианы активности ГПО не отличались ни у мужчин, ни у женщин.

Обсуждение. Сопоставление данных по интенсивности ПОЛ в лимфоцитах и нейтрофилах крови больных РЛ показало, что как у мужчин, так и у женщин содержание МДА в обоих видах клеток было статистически значимо выше в случае перенесения COVID-19 в тяжелой форме. Следует отметить, что МДА является единственным продуктом перекисного окисления липидов, соответствующим уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса [27]. Относящийся к наиболее мутагенным соединениям, МДА способен вызывать полимеризацию белков, разрушение ДНК, сульфгидрильных антиоксидантов, модификацию липидного слоя клеточных мембран [28]. Направленность изменения ДК была менее очевидной. Значимое увеличение их количества при тяжелом течении COVID-19 у мужчин отмечено в лимфоцитах, а у женщин только в нейтрофилах. При этом именно в лимфоцитах мужчин с тяжелым течением COVID-19, у которых оба показателя ПОЛ (и МДА, и ДК) оказались статистически значимо повышенными, наблюдалась наиболее низкая активность СОД, т.е. в этом случае можно думать об обусловленности интенсификации ПОЛ падением способ-

ности данного фермента первой линии антиоксидантной защиты осуществлять дисмутацию супероксидного анион-радикала. У женщин, у которых и при тяжелой форме COVID-19 активность СОД в лимфоцитах оставалась высокой, увеличения ДК не наблюдалось. Однако в нейтрофилах даже при относительно высокой активности СОД в группе женщин с тяжелой формой коронавирусного заболевания отмечалось увеличение и МДА, и ДК относительно показателей у больных РЛ, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Данные, представленные в обзоре E.E. Tsermpini et al., свидетельствуют о том, что, несмотря на более высокие уровни и активность антиоксидантных ферментов каталазы и СОД, зарегистрированные у пациентов с COVID-19, содержание ROS у пациентов было повышено и коррелировало с тяжестью заболевания [24]. Результаты наших исследований показывают, что и у больных РЛ, перенесших COVID-19, наблюдается активация СРП, степень выраженности которой повышается с увеличением тяжести перенесенной инфекции, что согласуется с выводами зарубежных исследований. При этом, согласно нашим исследованиям, интенсификация ПОЛ может происходить не только при ингибировании СОД-обусловленных антиоксидантных механизмов, но и при высокой активности СОД, на что было указано в обзоре E.E. Tsermpini et al. [24].

Ведущую роль в антиоксидантной защите отводят глутатионзависимой системе [29].

По нашим данным, у мужчин при тяжелом течении коронавирусной инфекции почти двукратное снижение активности СОД в лимфоцитах сопровождалось статистически значимым увеличением уровня восстановленного глутатиона и активности ГПО по сравнению с показателями антиоксидантной защиты у больных РЛ, легко перенесших COVID-19. Это позволяет думать о возрастании роли глутатионзависимой АС при повышении тяжести коронавирусного поражения. Недавно показано, что прооксидантные эффекты инфекции SARS-CoV-2 связаны с изменениями клеточного метаболизма и трансмембранных потоков восстановленного глутатиона и цистеина (аминокислоты, необходимой для синтеза глу-

татиона) [25]. При этом легкие являются одним из органов, наиболее богатых тиолами, и считаются местом хранения пула восстановленного глутатиона клеток [30]. Изменения редокс-баланса, определяемого в основном соотношением восстановленного и окисленного глутатиона (GSH/GSSG), наблюдаются в случаях повышенного образования свободных радикалов и окислительного стресса, которые являются ключевыми патогенными факторами как острых, так и хронических заболеваний легких, включая легочные инфекционные заболевания, такие как COVID-19 [25, 31, 32]. Данные литературы указывают на то, что изменения уровня глутатиона в крови и его дезинтоксикационной функции в легких связаны с большей тяжестью клинических проявлений при COVID-19 [33].

Следует отметить, что наиболее выраженная активация ГПО наблюдалась у женщин с тяжелым течением COVID-19 – в 2,2 раза относительно легкого течения заболевания, что, возможно, объясняет снижение содержания восстановленного глутатиона, являющегося субстратом ГПО. Содержание восстановленного глутатиона в лимфоцитах женщин с тяжелым течением COVID-19 было в 1,4 раза ниже, чем при легком течении заболевания. Известно, что дефицит глутатиона в лимфоцитах влияет на связывание с ДНК ядерного фактора транскрипции NF- κ B, что снижает их пролиферативный ответ на антигены и может быть одной из причин дисфункции Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции [34]. В то же время у женщин основной группы, в отличие от мужчин, сохраняется высокая активность СОД, которая совместно с глутатионом образует своеобразную антиоксидантную систему [35]. Поэтому у мужчин, больных РЛ, с тяжелым течением COVID-19 при соотношении низкой СОД-активности с повышенным относительно контрольной группы уровнем восстановленного глутатиона создаются условия, при которых он может способствовать восстановлению металлов переменной валентности и молекулярного кислорода, приводящему к интенсификации СРП [34]. Более тяжелое течение коронавирусной инфекции приводит к интенсификации ПОЛ и в нейтрофилах боль-

ных РЛ обоего пола, однако реакция АС в них менее выражена, чем в лимфоцитах.

Заключение. У больных РЛ, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, вне зависимости от пола наблюдается активация СРП в лимфоцитах и нейтрофилах крови. Проведенный анализ позволяет сделать заключение о том,

что изменения параметров антиоксидантной защиты в лимфоцитах женщин с РЛ при тяжелом течении COVID-19 в определенной степени можно рассматривать как адаптивные, что предположительно способствует в большинстве случаев лучшему исходу заболевания, чем у мужчин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кит О.И., Франциянц Е.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Горошинская И.А., Франциянц Е.М.

Статистическая обработка данных: Горошинская И.А.

Анализ и интерпретация данных: Горошинская И.А., Харагезов Д.А.

Написание и редактирование текста: Горошинская И.А., Франциянц Е.М.

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

Диагностика, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания:

Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н., Пандова О.В.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 15.06.2022).
2. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5.
3. Lemos A.E.G., Silva G.R., Gimba E.R.P., Matos A.D.R. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. Thorac. Cancer. 2021; 12 (20): 2637–2647. DOI: 10.1111/1759-7714.14067.
4. Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID syndrome: The research progress in the treatment of pulmonary sequelae after COVID-19 infection. Pharmaceutics. 2022; 14 (6): 1135. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061135.
5. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R., Egger J.V., Hoyos D., Bandlamudi C., McCarthy C.G., Falcon C.J., Schoenfeld A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Daly R.M., Drilon A., Eng J., Iqbal A., Lai W.V., Li B.T., Lito P., Namakydoust A., Ng K., Offin M., Paik P.K., Riely G.J., Rudin C.M., Yu H.A., Zauderer M.G., Donoghue M.T.A., Luksha M., Greenbaum B.D., Kris M.G., Hellmann M.D. COVID-19 in patients with lung cancer. Ann Oncol. 2020; 31: 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
6. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G., Obispo B., Marino A.M., Perez-Perez M., López-Alfonso A., Gullón P., Lara M.Á. COVID-19 and lung cancer: a greater fatality rate? Lung Cancer. 2020; 146: 19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
7. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol. 2020; 20 (7): 442–447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.
8. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2022; 322 (1): C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sehrawat T.S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Mohan S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accili D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind M.S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
10. 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.

11. *Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N.* Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58.
12. *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.
13. *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.
14. *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.
15. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашина Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Меньшенина А.П., Сергеева М.М., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В., Кит О.И.* Состояние свободно-радикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017; 4-2 (196-2): 10–19. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19.
16. *Горошинская И.А., Качесова П.С., Неродо Г.А., Калабанова Е.А., Шалашина Е.В., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В.* Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком шейки матки без метастазов и с метастазами. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011; 1: 45–49.
17. *Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Малинин С.А., Каминский Г.В., Маслов А.А., Кит О.И.* 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).
18. *Сурикова Е.И., Кит О.И., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Маслов А.А., Медведева Д.Е., Шалашина Е.В., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В., Чудилова А.В., Геворкян Ю.А., Петров Д.С.* Функционирование системы глутатионзависимых ферментов в тканях аденокарцином желудка. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион*. 2017; 4-2 (196-2): 119–127. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-119-127.
19. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Маслов А.А.* Редокс-формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 53–60. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-53-60.
20. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Медведева Д.Е., Маслов А.А.* Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (4): 12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1.
21. *Shen T., Wang T.* Metabolic reprogramming in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11475. DOI: 10.3390/ijms222111475.
22. *Bartolini D., Stabile A.M., Bastianelli S., Giustarini D., Pierucci S., Busti C., Vacca C., Gidari A., Francisci D., Castronari R., Mencacci A., Di Cristina M., Focaiia R., Sabbatini S., Rende M., Gioiello A., Cruciani G., Rossi R., Galli F.* SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol*. 2021; 45: 102041. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102041.
23. *Majumder N., Deepak V., Hadique S., Aesoph D., Velayutham M., Ye Q., Mazumder M.H.H., Lewis S.E., Kodali V., Roohollahi A., Guo N.L., Hu G., Khramtsov V.V., Johnson R.J., Wen S., Kelley E.E., Hussain S.* Redox imbalance in COVID-19 pathophysiology. *Redox Biol*. 2022; 56: 102465. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102465.
24. *Tsermpini E.E., Glamočlija U., Ulucan-Karnak F., Redenšek Trampuž S., Dolžan V.* Molecular mechanisms related to responses to oxidative stress and antioxidative therapies in COVID-19: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (8): 1609. DOI: 10.3390/antiox11081609.
25. *Galli F., Marcantonini G., Giustarini D., Albertini M.C., Migni A., Zatini L., Gioiello A., Rossi R., Bartolini D.* How aging and oxidative stress influence the cytopathic and inflammatory effects of SARS-CoV-2 infection: The Role of Cellular Glutathione and Cysteine Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (7): 1366. DOI: 10.3390/antiox11071366.
26. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2000. 104.

27. *Проскурнина Е.В.* Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2018. 51.
28. *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.
29. *Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N.* Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018; 14: 47–58.
30. *Janssen-Heininger Y., Reynaert N.L., van der Vliet A., Anathy V.* Endoplasmic reticulum stress and glutathione therapeutics in chronic lung diseases. *Redox Biol.* 2020; 33: 101516. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101516.
31. *Elko E.A., Mahoney J.M., Vacek P., van der Vliet A., Anathy V., van der Velden J.L., Janssen-Heininger Y.M., Seward D.J.* Age-dependent dysregulation of redox genes may contribute to fibrotic pulmonary disease susceptibility. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 141: 438–446. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.011.
32. *Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C.* Tissue damage from neutrophil induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 515–516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
33. *Polonikov A.* Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6: 1558–1562. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00288.
34. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006. 556.
35. *Munday R., Winterbourne C.C.* Reduced glutathione in combination with superoxide dismutase as an important biological antioxidant defense mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 4349–4352.

Поступила в редакцию 18.11.2022; принята 02.08.2023.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

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, 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, 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Харагезов Дмитрий Акимович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-299>.

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

Лазутин Юрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Лейман Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: toraxrniol@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

Пандова Ольга Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения нейроонкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: opandova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>.

Образец цитирования

Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Nemashkalova L.A., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshny O.N., Pandova O.V. Показатели свободнорадикального окисления в крови больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87.

PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND COVID-19 IN ANAMNESIS

O.I. Kit¹, I.A. Goroshinskaya¹, E.M. Frantsiyants¹, D.A. Kharagezov¹, L.A. Nemashkalova¹, Yu.N. Lazutin¹, A.G. Milakin¹, I.A. Leyman¹, O.N. Stateshny¹, O.V. Pandova^{1, 2}

¹ National Medical Research Centre for Oncology,

Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

² Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

The role of redox processes imbalance in the onset of malignant transformation and neoplasia progression is well known. It has been suggested that COVID-19 is a metabolic disease. Reactive oxygen species (ROS) and glutathione-dependent antioxidant system contribute much to its development. Moreover, there is an opinion that it is necessary to precisely identify free radical oxidation products that contribute to a redox status imbalance in the blood of COVID-19 patients.

The purpose of the study is to evaluate the intensity of lipid peroxidation and parameters of the antioxidant system in the blood cells of lung cancer patients with COVID-19 in anamnesis.

Materials and methods. We studied lymphocytes and neutrophils in the blood of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stages I-III A (T₁₋₃N_xM₀). The main group included 30 patients with NSCLC (15 men and 15 women) who had suffered severe and moderate COVID-19. The control group consisted of 15 men and 15 women with NSCLC who had asymptomatic or mild SARS-CoV-2. Conventional spectrophotometric methods were used to study the levels of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC) and reduced glutathione (RG), the activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP). Statistical analysis of the data was performed using Statistica 10.0.

Results: In lung cancer patients of both sexes who had suffered severe COVID-19, MDA levels in lymphocytes and neutrophils were almost two times as high as those in patients with mild COVID-19. A higher DC level in men with severe COVID-19 in anamnesis was observed only in lymphocytes, and in women – in neutrophils. Women in both groups were characterized by higher levels of MDA, DC, and lymphocyte SOD activity compared with men. Increased RG level was observed only in the control group. In men with severe COVID-19, there was a decrease in SOD activity both in lymphocytes and neutrophils, accompanied by an increased RG level.

Conclusion. In lung cancer patients with COVID-19 in anamnesis, CRP activation is observed. Its severity correlates with the past COVID-19 severity.

Key words: non-small cell lung cancer, COVID-19, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione.

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

Author contributions

Research concept and design: Kit O.I., Frantsiyants E.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M.

Statistical data processing: Goroshinskaya I.A.

Data analysis and interpretation: Goroshinskaya I.A., Kharagezov D.A.

Text writing and editing: Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M.

Obtaining biochemical data and their analysis: Nemashkalova L.A.

Diagnosis, treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the disease: Kharagezov D.A.,

Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N., Pandova O.V.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: July 15, 2022).
2. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N., Leyman I.A., Chubar-yan A.V., Iozefi K.D. Molekulyarnye misheni nemelkokletochnogo raka legkogo (NMRL) vne «glavnoy troyki» [Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the “Top Three”]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5 (in Russian).
3. Lemos A.E.G., Silva G.R., Gimba E.R.P., Matos A.D.R. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac. Cancer*. 2021; 12 (20): 2637–2647. DOI: 10.1111/1759-7714.14067.
4. Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID syndrome: The research progress in the treatment of pulmonary sequelae after COVID-19 infection. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (6): 1135. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061135.
5. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R., Egger J.V., Hoyos D., Bandlamudi C., McCarthy C.G., Falcon C.J., Schoenfeld A.J., Arbour K.C., Chaft J.E., Daly R.M., Drilon A., Eng J., Iqbal A., Lai W.V., Li B.T., Lito P., Namakydoust A., Ng K., Offin M., Paik P.K., Riely G.J., Rudin C.M., Yu H.A., Zauderer M.G., Donoghue M.T.A., Łuksza M., Greenbaum B.D., Kris M.G., Hellmann M.D. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31: 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
6. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G., Obispo B., Marino A.M., Perez-Perez M., López-Alfonso A., Gullón P., Lara M.Á. COVID-19 and lung cancer: a greater fatality rate? *Lung Cancer*. 2020; 146: 19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
7. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (7): 442–447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.
8. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 322 (1): C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sehrawat T.S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Mohan S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accili D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind M.S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
10. 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.
11. Andrišic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V., Nerodo G.A., Maksimova N.A., Men'shenina A.P., Sergeeva M.M., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Chudilova A.V., Kit O.I. Sostoyanie svobodnoradikal'nykh protsessov pri ruke yaichnikov s raznoy rasprostranennost'yu i techeniem zabolevaniya [State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2017; 4-2 (196-2): 10–19. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19 (in Russian).
16. Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Nerodo G.A., Kalabanova E.A., Shalashnaya E.V., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V. Sravnitel'noe issledovanie protsessov okisleniya belkov i lipidov v plazme krovi u bol'nykh rakom sheyki matki bez metastazov i s metastazami [A comparative study of protein and lipid oxidation in blood plasma in patients with cervical cancer with and without metastases]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2011; 1: 45–49 (in Russian).
17. Goroshinskaya I.A., Medvedeva D.E., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kachesova P.S., Malinin S.A., Kaminskiy G.V., Maslov A.A., Kit O.I. Sostoyanie okislitel'nogo metabolizma v krovi bol'nykh rakom zheludka s raznym gistotipom opukholi [Oxidative metabolism in the blood of patients with gastric cancer with different tumor histotypes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (accessed: January 15, 2019) (in Russian).
18. Surikova E.I., Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Maslov A.A., Medvedeva D.E., Shalashnaya E.V., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V., Chudilova A.V., Gevorkyan Yu.A., Petrov D.S. Funktsionirovanie sistemy glutationzavisimyykh fermentov v tkanyakh adenokartsinom zheludka [Functioning of the glutathione-dependent enzyme system in gastric adenocarcinoma tissues]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region*. 2017; 4-2 (196-2): 119–127. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-119-127 (in Russian).
19. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Redoks-formy glutationa pri zlokachestvennom porazhenii zheludka raznoy stepeni agressivnosti [Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (4): 53–60. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-53-60 (in Russian).
20. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Nemashkalova L.A., Kachesova P.S., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Glutacionzavisimaya sistema v krovi bol'nykh rakom zheludka s raznym gistotipom opukholi i rasprostranennost'yu zabolevaniya [Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (4): 12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1 (in Russian).
21. Shen T., Wang T. Metabolic reprogramming in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11475. DOI: 10.3390/ijms222111475.
22. Bartolini D., Stabile A.M., Bastianelli S., Giustarini D., Pierucci S., Busti C., Vacca C., Gidari A., Francisci D., Castronari R., Mencacci A., Di Cristina M., Focaia R., Sabbatini S., Rende M., Gioiello A., Cruciani G., Rossi R., Galli F. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol*. 2021; 45: 102041. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102041.
23. Majumder N., Deepak V., Hadique S., Aesoph D., Velayutham M., Ye Q., Mazumder M.H.H., Lewis S.E., Kodali V., Roohollahi A., Guo N.L., Hu G., Khramtsov V.V., Johnson R.J., Wen S., Kelley E.E., Hussain S. Redox balance in COVID-19 pathophysiology. *Redox Biol*. 2022; 56: 102465. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102465.
24. Tsermpini E.E., Glamočlija U., Ulucan-Karnak F., Redenšek Trampuž S., Dolžan V. Molecular mechanisms related to responses to oxidative stress and antioxidative therapies in COVID-19: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (8): 1609. DOI: 10.3390/antiox11081609.
25. Galli F., Marcantonini G., Giustarini D., Albertini M.C., Migni A., Zatini L., Gioiello A., Rossi R., Bartolini D. How aging and oxidative stress influence the cytopathic and inflammatory effects of SARS-CoV-2 infection: The Role of Cellular Glutathione and Cysteine Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (7): 1366. DOI: 10.3390/antiox11071366.

26. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma* [Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system]. Metodicheskie rekomendatsii. St. Petersburg; 2000. 104 (in Russian).
27. Proskurnina E.V. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo gomeostaza krovi* [Methods for assessing free radical blood homeostasis]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2018. 51.
28. 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.
29. Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovich L., Grunec T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018; 14: 47–58.
30. Janssen-Heininger Y., Reynaert N.L., van der Vliet A., Anathy V. Endoplasmic reticulum stress and glutathione therapeutics in chronic lung diseases. *Redox Biol.* 2020; 33: 101516. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101516.
31. Elko E.A., Mahoney J.M., Vacek P., van der Vliet A., Anathy V., van der Velden J.L., Janssen-Heininger Y.M., Seward D.J. Age-dependent dysregulation of redox genes may contribute to fibrotic pulmonary disease susceptibility. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 141: 438–446. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.011.
32. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 515–516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
33. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6: 1558–1562. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00288.
34. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyy stress [Oxidative stress]. *Prooksidanty i antioksidanty.* Moscow: Slovo; 2006. 556 (in Russian).
35. Munday R., Winterboume C.C. Reduced glutathione in combination with superoxide dismutase as an important biological antioxidant defense mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 4349–4352.

Received November 18, 2022; accepted August 02, 2023.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

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

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

Kharagezov Dmitriy Akimovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-299>.

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

Lazutin Yuriy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health

of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Milakin Anton Grigor'evich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Leyman Igor' Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: toraxmioi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Stateshnyy Oleg Nikolaevich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

Pandova Ol'ga Vital'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Neurologist, Department of Neuro-Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; Teaching Assistant, Department of Oncology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy LN, 29; e-mail: opandova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>.

For citation

Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Nemashkalova L.A., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N., Pandova O.V. Pokazateli svobodnoradikal'nogo okisleniya v krovi bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo, perenesshikh COVID-19 razlichnoy stepeni tyazhesti [Parameters of free radical oxidation in the blood of patients with non-small cell lung cancer and COVID-19 in anamnesis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 4: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87 (in Russian).