

УДК 616-06: 616-008: 611.8-006.38.4

СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ И ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2006 г. Академик Ю.С. Сидоренко^{1,2}, К.Г. Айрапетов^{1,2},
Е.М. Франциянц²

В послеоперационных тканевых образцах первичных (глиомы) и вторичных (метастазы рака) опухолей головного мозга исследовали основные биохимические показатели, характеризующие активность свободнорадикальных процессов. Показано, что развитие первичных злокачественных глиом и церебральных метастазов рака различной локализации, развивающихся в головном мозге, имеет общие биохимические механизмы. Отмечен более агрессивный характер метастазов рака различной локализации в головной мозг по сравнению со злокачественными глиомами.

Известно, что процесс метастазирования зависит от метаболических характеристик как самих циркулирующих клеток опухоли, так и их микроокружения в органах, в которые они внедряются [1–4]. Механизмы, определяющие оседание опухолевых клеток в различных тканях и формирование из них метастазов, до конца не известны. В то же время очевидно, что сама возможность таких процессов определяется результатами взаимодействия метастазирующих клеток с микроокружением в местах их новой дислокации [3, 5, 6].

В поисках ответа на вопрос, каким образом происходит протекание специфических внутриклеточных процессов, обеспечивающих инвазию и метастазирование опухолей, исследователи обращаются к перекисно-кислородной теории [7]. Одним из основных положений этой теории является необходимость возникновения умеренной гипероксии для окислительного митогенеза нормальных клеток и повышенной гипероксии для их малигнизации и функционирования в качестве неопластических. В этих случаях окислительный стресс влияет на упрощение поверхностных структур клеток, снижение их адгезивных свойств, что является необходимым условием как для пролиферации опухоли, так и для протекания процесса метастазирования неоплазмы. Доказательством этому могут служить работы о влиянии антиоксидантов на процессы пролиферации и метастазирования [8].

В свете изучения весьма актуальной проблемы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) исследование злокачественных опухолей головного мозга представляет особый интерес [9]. ГЭБ обеспечивает известную защитную изолированность мозга, что, во-первых, затрудняет проникновение в нервную систему опухолевых клеток из внутренних органов, а во-вторых, препятствует распространению первичных опухолей мозга за его пределы [9, 10, 11]. Кроме того, наиболее благоприятные условия для развития свободнорадикальной патологии имеются именно в центральной нервной системе (ЦНС), в головном мозге в частности. Это обусловлено более высоким по сравнению с другими органами содержанием липидов и максимальным потреблением кислорода [12, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили послеоперационные образцы тканей опухолей головного мозга нейроонкологических больных (14 – анапластические глиомы, 16 – доброкачественные астроцитомы, 15 – метастазы рака молочной железы, 14 – метастазы рака легкого, 13 – метастазы рака почки, 16 – метастазы меланомы кожи, а также ткани перифокальной зоны для каждого образца опухоли. Во всех образцах тканей были изучены некоторые показатели, характеризующие активность свободнорадикальных процессов: уровень содержания витаминов Е и А, коэффициент их соотношения, уровень малонового диальдегида (МДА) – одно-

¹ Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону.

² Научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону.

го из конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, суммарная пероксидазная активность (СПА), а также коэффициенты СОД/СПА и СОД/каталаза, характеризующие работу физиологического каскада антиокислительных ферментов. Исследование вышеуказанных показателей проводили с помощью известных биохимических методик [14–17]. Статистическую достоверность различий между двумя выборками, имеющими нормальное распределение значений, определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента; сравнение двух выборочных долей вариант, не имеющих нормального распределения, проводили с использованием *F*-преобразования Фишера [18]. Различие считалось статистически достоверным при вероятности безошибочного прогноза $p \geq 95\%$ ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что активность всех изученных антиокислительных ферментов – СОД, каталазы и СПА, а также коэффициенты их соотношения в перифокальной зоне как первичных, так и вторичных неоплазм (вне зависимости от локализации первичного ракового очага), не отличались от аналогичных показателей в перифокальной зоне доброкачественных опухолей мозга (условно интактная ткань мозга) (табл. 1). Вместе с тем уровень содержания витамина Е и особенно витамина А в условно интактной ткани мозга был значительно выше, чем в ткани перифокальной зоны злокачественных новообразований (табл. 2). Так, уровень содержания витамина Е превосходил средние значения в перифокальной зоне глиом и метастазов практически на 46%, уровень содержания витамина А – в 4 раза ($p < 0,05$). В этой связи коэффициент их соотношения, характеризующий способность биологических мембран к окислению, в ткани перифокальной зоны метастазов, вне зависимости от локализации первичного очага и злокачественных глиом, был в среднем в 2 раза выше, чем в условно интактной ткани мозга ($p < 0,05$) (табл. 2). В 1,5 раза выше был и уровень содержания МДА в перифокальной зоне злокачественных неоплазм по сравнению с условно интактной тканью мозга ($p < 0,05$).

Активность антиокислительных ферментов в ткани злокачественных опухолей имела разнонаправленный характер. Установлено, что активность СОД в ткани злокачественных астроцитом

и метастазов рака молочной железы, легкого и почки в головной мозг достоверно не отличались друг от друга и были на 25%, 22,5%, 23% и 21% соответственно выше, чем показатели в их перифокальных зонах (табл. 1).

Исключение составили метастазы меланомы кожи в головной мозг: активность СОД в них была на 88% выше, чем в соответствующей перифокальной зоне и в среднем на 60% выше, чем в злокачественных глиомах и ткани метастазов других органов в головной мозг ($p < 0,05$). СПА во всех исследуемых образцах тканей, напротив, была снижена относительно соответствующей перифокальной зоны: при глиомах – на 39,4%, метастазах молочной железы – в 2,4 раза, метастазах рака легкого – в 2,5 раза, метастазах меланомы кожи – в 3 раза и метастазах рака почки – в 2,4 раза ($p < 0,05$). Активность каталазы в ткани злокачественных глиом превосходила таковую в соответствующей перифокальной зоне на 79,5%, в ткани метастазов рака молочной железы – на 57,2%, ткани метастазов рака легкого – на 46,2%, рака почки – на 22,1%, меланомы кожи – в 2,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

В этой связи коэффициент СОД/СПА в ткани метастазов рака различной локализации в головной мозг не только превосходил показатели в соответствующей перифокальной зоне, но и аналогичный показатель в ткани злокачественных глиом. Так, СОД/СПА в ткани метастазов молочной железы, легкого и почки был в среднем в 3 раза выше, чем в перифокальной зоне, а в ткани метастазов меланомы кожи – в 5,6 раза ($p < 0,05$). Для сравнения мы изучили этот показатель в ткани доброкачественных астроцитом, где он был в среднем в 2 раза ниже, чем в ткани метастазов рака молочной железы, легкого и почки и в 4,6 раза ниже, чем в ткани метастазов меланомы кожи ($p < 0,05$) (табл. 1).

Содержание витамина Е в ткани злокачественных глиом и ткани метастазов рака различной локализации в головной мозг не различалось и было практически одинаково снижено относительно соответствующей перифокальной зоны в среднем в 1,6 раза (табл. 2). Уровень витамина А в ткани злокачественных глиом и ткани метастазов также был практически одинаков, но, напротив, повышен относительно показателей в каждой ткани перифокальной зоны: в злокачественных глиомах – в 4,5 раза, а в метастазах – в среднем в 1,8 раза. Соответственно коэффициент Е/А в тканях злокачественных новообразований головного мозга также достоверно отличался от показателей в соответствующих перифокальных зонах.

Таблица 1. Показатели ферментативной антиокислительной активности тканей при различных новообразованиях головного мозга (I – перифокальная зона опухоли; II – ткань новообразования мозга)

Новообразования головного мозга	Исследуемые показатели									
	СОД ед. акт./мл		СПА ед. акт./мл		Каталаза нмоль/мг белка		Коэф. СОД/СПА		Коэф. СОД/Кат.	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Злокачественные глиомы	364,3 ±57,1	455,1 ±44,7	0,71 ±0,08	0,43 ±0,06 ^б	51,3 ±4,8	92,1 ±7,3 ^б	513,1 ±43,8	1125,3 ±85,3 ^б	7,0 ±0,5	4,9± 0,5
Доброкачественные глиомы	367,5 ±25,7	331,7 ±24,5 ^а	0,8 ±0,08	0,45 ±0,03 ^б	49,3 ±3,6	87,1 ±6,4 ^б	459,4 ±34,3	737,3 ±65,8 ^{а,б}	7,5 ±0,6	3,8± 0,4 ^б
Метастазы рака молочной железы	387,5 ±34,6	473,1 ±32,4 ^б	0,81 ±0,06	0,34 ±0,05 ^б	53,8 ±4,9	84,6 ±7,9 ^б	478,0 ±44,3	1391,5 ±73,4 ^{а,б}	7,2 ±0,6	5,6± 0,6 ^б
Метастазы рака легкого	351,9 ±27,8	432,8 ±41,6 ^б	0,78 ±0,07	0,31 ±0,06 ^{а,б}	48,9 ±4,3	71,5 ±6,5 ^{а,б}	451,2 ±36,9	1396,1 ±64,9 ^{а,б}	7,2 ±0,5	6,1± 0,6
Метастазы меланомы кожи	396,8 ±37,7	746,8 ±69,3 ^{а,б}	0,65 ±0,06	0,22 ±0,04 ^{а,б}	47,6 ±4,9	101,3 ±9,12	610,0 ±57,4	3394,5 ±113,8	8,3 ±0,8	7,4± 0,7
Метастазы рака почки	359,3 ±31,5	465,0 ±41,5 ^б	0,71 ±0,07	0,30 ±0,04 ^{а,б}	56,8 ±5,5	69,4 ±5,3 ^{а,б}	492,0 ±47,3	1550,0 ±96,8 ^{а,б}	6,3 ±0,6	6,7± 0,7 ^а

^а Достоверно по отношению к показателям в злокачественных глиомах;

^б Достоверно по отношению к показателям в перифокальной зоне.

Таблица 2. Показатели активности свободнорадикальных процессов тканей при различных новообразованиях головного мозга (I – перифокальная зона опухоли; II – ткань новообразования мозга)

Новообразования головного мозга	Исследуемые показатели							
	Витамин Е ед. /мл		Витамин А ед. /мл		Коэф. Е/А		МДА нмоль/мл	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Злокачественные глиомы	0,29± 0,03	0,19± 0,05 ^б	0,03± 0,004	0,09± 0,002	9,5± 2,8	2,7± 0,3 ^б	11,3± 0,9	18,5± 1,4 ^б
Доброкачественные глиомы	0,58± 0,05 ^а	0,25± 0,03 ^б	0,16± 0,02 ^а	0,1± 0,02 ^б	3,6± 0,3 ^а	2,5± 0,4 ^б	8,7± 0,6 ^а	9,2± 0,8 ^а
Метастазы рака молочной железы	0,35± 0,03	0,16± 0,01 ^б	0,05± 0,005	0,07± 0,004 ^{а,б}	7,0± 0,5	2,3± 0,2 ^б	11,9± 1,0	22,8± 3,2 ^б
Метастазы рака легкого	0,31± 0,03	0,19± 0,02 ^б	0,04± 0,004	0,06± 0,006 ^{а,б}	7,8± 0,7	3,2± 0,3 ^б	13,3± 1,1	34,6± 3,8 ^{а,б}
Метастазы меланомы кожи	0,29± 0,02	0,24± 0,02 ^б	0,04± 0,004	0,1± 0,001 ^б	7,3± 0,7	2,4± 0,2 ^б	15,8± 1,3 ^а	43,1± 4,1 ^{а,б}
Метастазы рака почки	0,33± 0,03	0,21± 0,02 ^б	0,05± 0,005	0,09± 0,008 ^б	6,3± 0,5	2,3± 0,2 ^б	14,2± 1,2 ^а	29,7± 3,1 ^{а,б}

^а Достоверно по отношению к показателям в злокачественных глиомах;

^б Достоверно по отношению к показателям в перифокальной зоне.

Такое состояние элементов ферментативного и неферментативного звеньев антиокислительной защиты тканей злокачественных новообразований указывало на возможность нерегулируемого протекания в них свободнорадикальных процессов, особенно выраженное в тканях мета-

статических опухолей. Это подтверждалось также повышенным содержанием одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА в тканях злокачественных новообразований по сравнению с аналогичными тканями доброкачественных глиом (табл. 2). Так, содержание МДА в злокачествен-

ных глиомах было выше в 2 раза, а в метастазах – в 3,5 раза ($p < 0,05$). Аналогичные данные о повышении уровня МДА и снижении активности элементов антиокислительной защиты в злокачественных глиомах были получены и некоторыми другими авторами [19, 20].

Считается, что соседствующие с опухолью ткани первыми обедняются антиоксидантами, транспортируемыми из нормальных тканей в неоплазму, и первыми же воспринимают воздействие секретируемых ею продуктов, в том числе способствующих трансформации клеток [7]. Известно также, что уровень содержания витаминов А и Е определяет способность клеток к апоптозу (программированной клеточной гибели), а их недостаток, что и показано в нашем исследовании, снижает уровень апоптоза вплоть до его прекращения. Известна также роль окислительного стресса в механизмах апоптоза [21]. Полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов и антиокислительной защиты в ткани перифокальной зоны опухоли свидетельствуют о нарушении процесса программированной клеточной гибели, что является, по-видимому, патогенетическим механизмом развития злокачественных новообразований. Нарушение баланса витаминов-антиоксидантов с накоплением продуктов ПОЛ в ткани перифокальной зоны выступает дополнительным патогенетическим фактором развития злокачественных неоплазм. Как показывают наши результаты, указанные изменения в равной степени выражены как в ткани, прилежащей к первичной злокачественной опухоли головного мозга, так и в ткани, непосредственно окружающей метастазы рака различной локализации в головной мозг.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие первичных злокачественных глиом и церебральных метастазов рака различной локализации, развивающихся в головном мозге, имеет общие биохимические механизмы. Они заключаются в том, что повышенный уровень активных форм кислорода в клетках обеспечивается, по-видимому, нарушением митохондриального дыхания и соответственно слабой утилизацией молекулярного кислорода, возрастанием его парциального давления и усилением дисбаланса в системе “прооксиданты – антиоксиданты”, способствующим реализации кислородно-перекисного механизма роста и прогрессии неоплазм [7]. Об этом свидетельствует повышение содержания МДА в ткани злокачественных неоплазм, нарушения в функционировании естественного каскада антиокислительных фермен-

тов и уровня жирорастворимых витаминов-антиоксидантов.

Вместе с тем, несмотря на общность биохимических механизмов развития как первичных, так и вторичных опухолей мозга, можно отметить более агрессивный характер метастазов рака различной локализации в головной мозг по сравнению со злокачественными глиомами. Среди изученных нами метастазов по степени агрессивности можно выделить метастазы меланомы кожи в головной мозг, так как именно в этой ткани наблюдаются наиболее выраженные сдвиги в системе “прооксиданты – антиоксиданты”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology // *J. Neurooncol.* 2005. Vol. 75. N 10. P. 5–14.
2. Fidler I.J., Schackert G., Zhang R.D., Radinsky R., Fujimaki T. The biology of melanoma brain metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* 1999. Vol. 18. N 3. P. 387–400.
3. Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D., Fujimaki T., Bucana C.D. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. N 1. P. 53–57.
4. Nathoo N., Chahlavi A., Barnett G.H., Toms S.A. Pathobiology of brain metastases // *J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 58. N 3. P. 237–242.
5. Menter D.G., Herrmann J.L., Marchetti D., Nicolson G.L. Involvement of neurotrophins and growth factors in brain metastasis formation // *Invasion Metastasis.* 1994–95. Vol. 14. N 1–6. P. 372–384.
6. Sierra A., Price J.E., Ramirez M. et al. Astrocyte-derived cytokines contribute to the metastatic brain specificity of breast cancer cells // *Lab. Invest.* 1997. Vol. 77. N 4. P. 357–368.
7. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алматы: “Высшая школа”, 2003. 808 с.
8. Cox S., Ray G., Husain S.A. Antioxidants and Metastasis tumor cascade // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. N 9. P. 4383–4390.
9. Hasegawa H., Ushio Y., Hayakawa T. et al. Changes of the blood-brain barrier in experimental metastatic brain tumors // *J. Neurosurg.* 1983. Vol. 59. P. 304–310.
10. Кислицын Ю.В. Патогенетическое и клиническое значение состояния гематоэнцефалического барьера при опухолях головного мозга. Киров, 1999. 177 с.
11. Кислицын Ю.В. Проницаемость гематоэнцефалического барьера у нейроонкологических больных в послеоперационном периоде // *Журнал “Вопросы нейрохирургии” им. Н.Н. Бурденко.* 1999. № 1. С. 25–28.
12. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: “Медицина”, 2000. 344 с.

13. Зозуля Ю.П., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе опухолей головного мозга // Журнал Акад. мед. наук Украины. 2002. Т. 8. № 1. С. 26–40.
14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
15. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. М.: "Медицина", 1969. 420 с.
16. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. 1984. № 6. С. 362–365.
17. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels // Anal. Biochem. 1971. Vol. 44. P. 276–281.
18. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: "Медицина", 1973. 142 с.
19. Шарова Л.А. Процессы перекисного окисления липидов в опухолевой ткани у пациентов с онкологической патологией легких и головного мозга // Цитология. 1999. Т. 41. № 9. С. 782.
20. Acikgoz S., Bingol F., Acikgoz B. Free radical processes in malignant glioma // J. Pharmacology. 1995. Vol. 26. N 2. P. 437–439.
21. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Успехи биологической химии. 1999. Т. 39. С. 289–326.

THE STATE OF FREE RADICAL PROCESSES IN TISSUE AND PERIFOCAL ZONE OF PRIMARY AND METASTATIC BRAIN TUMOURS

Academician of RAS Y.S. Sidorenko, K.G. Airapetov,
E.M. Frantziyantz

Main biochemical parameters characterizing activity of free radical processes have been studied in post-operative tissue samples of primary (gliomas) and secondary (cancer metastases) brain tumors. It has been shown that development of primary malignant gliomas and cancer cerebral metastases of different localizations developing in brain area has common biochemical mechanisms. Meanwhile, in spite of the fact, more aggressive character of cancer brain metastases of different localizations in comparison with malignant gliomas is observed.

REFERENCES

1. Gavrilovic I.T., Posner J.B. 2005. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J. Neurooncol.* 75(10): 5–14.
2. Fidler I.J., Schackert G., Zhang R.D., Radinsky R., Fujimaki T. 1999. The biology of melanoma brain metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 18(3): 387–400.
3. Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D., Fujimaki T., Bucana C.D. 2002. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol.* 3(1): 53–57.
4. Nathoo N., Chahlavi A., Barnett G.H., Toms S.A. 2005. Pathobiology of brain metastases. *J. Clin. Pathol.* 58(3): 237–242.
5. Menter D.G., Herrmann J.L., Marchetti D., Nicolson G.L. 1994–1995. Involvement of neurotrophins and growth factors in brain metastasis formation. *Invasion Metastasis.* 14(1–6): 372–384.
6. Sierra A., Price J.E., Ramirez M. et al. 1997. Astrocyte-derived cytokines contribute to the metastatic brain specificity of breast cancer cells. *Lab. Invest.* 77(4): 357–368.
7. Lyu B.N. 2003. *Starenie, vozrastnye patologii i kantserogenez (kislородno-perekisnaya kontseptsiya)*. [The aging, age-related pathologies and carcinogenesis (oxygen peroxide concept)]. Almaty, “Vysshaya shkola” Publ.: 808 p. (In Russian).
8. Cox S., Ray G., Husain S.A. 1998. Antioxidants and Metastasis tumor cascade. *Cancer Res.* 58(9): 4383–4390.
9. Hasegawa H., Ushio Y., Hayakawa T. et al. 1983. Changes of the blood-brain barrier in experimental metastatic brain tumors. *J. Neurosurg.* 59: 304–310.
10. Kislitsyn Yu.V. 1999. *Patogeneticheskoe i klinicheskoe znachenie sostoyaniya gematoentsefalicheskogo bar'era pri opukholyakh golovnoy mozga*. [Pathogenetic and clinical significance of the state of the blood brain barrier in brain tumors]. Kirov: 177 p. (In Russian).
11. Kislitsyn Yu.V. 1999. [The permeability of the blood-brain barrier in Nero cancer patients in the postoperative period]. *Voprosy neyrokhirurgii.* (1): 25–28. (In Russian).
12. Zozulya Yu.A., Baraboy V.A., Sutkovoy D.A. 2000. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya zashchita pri patologii golovnoy mozga*. [Free radical oxidation and antioxidant protection in the pathology of the brain]. Moscow, “Meditsina” Publ.: 344 c. (In Russian).
13. Zozulya Yu.A., Baraboy V.A., Sutkovoy D.A. 2002. [The role of lipid peroxidation and the antioxidant system in the pathogenesis of brain tumors]. *Zhurnal Akad. med. nauk Ukraini.* 8(1): 26–40. (In Russian).
14. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. 1988. [The method for determining the activity of catalase]. *Lab. delo.* (1): 16–18. (In Russian).
15. Pokrovskiy A.A. 1969. *Biokhimicheskie metody issledovaniya v klinike*. [Biochemical research methods in clinic]. Moscow, “Meditsina” Publ.: 420 p. (In Russian).
16. Chernyaukskaya R.Ch., Varshkyavichene Z.Z., Gribauskas P.S. 1984. [A simultaneous fluorimetric determination of the concentration of vitamins E and A in the blood serum]. *Lab. delo.* (6): 362–365. (In Russian).
17. Beauchamp C., Fridovich I. 1971. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.* 44: 276–281.
18. Gubler E.V., Genkin A.A. 1973. *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh*. [Application of nonparametric statistics in biomedical research]. Leningrad, “Meditsina” Publ.: 142 p. (In Russian).
19. Sharova L.A. 1999. [Lipid peroxidative oxidation processes in the tumor tissue of patients with lung cancer pathology and brain]. *Tsitologiya.* 41(9): 782. (In Russian).
20. Acikgoz S., Bingol F., Acikgoz B. 1995. Free radical processes in malignant glioma. *J. Pharmacology.* 26(2): 437–439.
21. Saprin A.N., Kalinina E.V. 1999. [Oxidative stress and its role in the mechanisms of apoptosis and pathological processes]. *Uspekhi Biologicheskoy Khimii.* 39: 289–326. (In Russian).