

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Федорова М.В.¹, Вознесенский В.И.², Созарукова М.М.³, Харченко А.А.², Соснова Е.А.⁴,
Проскурнина Е.В.⁵

¹ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»

ул. Новогиреевская, 3а, г. Москва, 111123, РФ; e-mail: theklazontag@yandex.ru

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»

ул. Вешняковская, д.2., Москва, 111539, РФ

³ ФГБУН «Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН»

Ленинский просп., 31, г. Москва, 119991, РФ

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»

ул. Трубецкая, д.8, стр. 2., Москва, 119991, РФ

⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

ул. Москворечье, 1, г. Москва, 115522, РФ

Поступила в редакцию 03.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0590

Аннотация. При раке яичников перитонеальная жидкость является активным участником канцерогенеза и свободнорадикального гомеостаза, являясь материалом для исследования локального окислительного стресса. В обсервационное одномоментное неконтролируемое моноцентровое пилотное исследование были включены 48 пациенток 25–74 лет с гистологически подтвержденным раком яичников и доброкачественными новообразованиями яичника. При помощи оригинальной методики, основанной на методе активированной кинетической хемилюминесценции, оценены антиоксидантные профили перитонеальной жидкости с раком яичника и доброкачественными новообразованиями. Для каждого случая из хемилюминограммы рассчитывали два параметра: «уратную» антиоксидантную емкость перитонеальной жидкости S_p , обусловленную сильными антиоксидантами, а так же «альбуминовую» емкость ΔI_b и ΔI_r , обусловленную меркаптоальбумином В перитонеальной жидкости антиоксидантная емкость значимо нарастала в ряду доброкачественные опухоли < высокодифференцированные < умеренно- и низкодифференцированные аденокарциномы, приводя к состоянию антиоксидантной избыточности в случае умеренно- и низкодифференцированных аденокарцином. В этом же ряду снижается «альбуминовая» емкость, что свидетельствует об нарастании окислительного стресса в системе глутатиона. Таким образом, при раке яичников прогрессирование опухоли приводит к сдвигу в сторону избытка антиоксидантов за счет, возможно, метаболитов самой опухоли.

Ключевые слова: антиоксидантная емкость, перитонеальная жидкость, рак яичников.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников является социально значимой проблемой в большинстве стран мира, занимая лидирующую позицию среди причин смерти от гинекологических заболеваний [1,2], что обусловлено поздним диагностированием этого заболевания, низким процентом пятилетней выживаемости (менее 35–45%), а также высокой долей химиорезистентных опухолей [1-3].

Канцерогенез является сложным многокомпонентным и до конца не изученным процессом, одним из важнейших звеньев которого является свободнорадикальный гомеостаз — совокупность разнородных веществ — свободных радикалов, индукторов, катализаторов, активаторов ферментов и антиоксидантов — и их взаимопревращений, находящихся в состоянии равновесия. Активные формы кислорода (АФК), являясь как сигнальными, так и эффекторными молекулами, играют ведущую роль в опухолевой прогрессии и противоопухолевой защите [4,5]. Их избыточная активность, проявляющаяся в окислительном стрессе, влияет на все стадии канцерогенеза, включая инициацию, промоцию, уклонение и прогрессию. Окислительный стресс активирует различные транскрипционные факторы: ядерный фактор NF-κB, активирующий белок AP-1, транскрипционный фактор p53, индуцируемый гипоксией фактор HIF-1α, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами PPAR-γ, β-катенин/Wnt, а также ядерный фактор Nrf2, которые вовлечены в экспрессию многочисленных генов иммунного и воспалительного ответа, ремоделирования ткани и фиброза, канцерогенеза и метастазирования [6]. С другой стороны, АФК необходимы для индукции гибели клеток и действуют как противоопухолевые агенты, причем эти эффекты определяются концентрацией АФК в среде [7]. Особенностью опухолевого процесса является выраженное нарушение внутриклеточного АФК-гомеостаза. В раковых клетках выявляется высокий уровень окислительного стресса как следствие гипоксии и анаэробного гликолиза [8]. При раке меняется экспрессия важнейших регуляторов редокс-статуса клетки глутатион-редуктазы и глутатион-пероксидазы [9]. Экспрессия каталазы и супероксиддисмутазы может как повышаться,

так и понижаться в зависимости от опухоли [9-11]. В целом, локальный АФК-гомеостаз опухолевой ткани является чрезвычайно сложным и уникальным.

Одним из участников патофизиологии канцерогенеза при раке яичников является перитонеальная жидкость. Раковые клетки, попадая в перитонеальную жидкость, создают специальные условия для своего выживания, пролиферации и метастазирования [12,13]. В асцитической жидкости при раке яичников содержатся в повышенных концентрациях такие биологически активные молекулы как HGF (фактор роста гепатоцитов), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета-1) и GRO-1 (связанный с ростом ооген-1); при этом HGF и GRO-1 способствуют старению клеток мезотелия и увеличению продукции гиалуроновой кислоты, u-PA (урокиназный активатор плазминогена), IL-8 и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), стимулирующих адгезию, пролиферацию и миграцию клеток рака яичников [12]. Старение клеток мезотелия при раке яичников связывают с окислительным повреждением ДНК и липидов в связи с повышенной выработкой АФК в этих клетках [14], при этом снижается активность митохондриальных ферментов цитохром *c* оксидазы и НАДН-дегидрогеназы, уменьшается потенциал внутренней мембраны митохондрий [14]. Клетки высокоагрессивных серозных и недифференцированных опухолей в перитонеальной жидкости способны в большей степени к метастазированию, чем клетки светлоклеточного и эндометриоидного рака, что связано с выработкой этими клетками АФК, опосредованной митоген-активируемой протеинкиназой p38 и ядерным фактором NF- κ B [13].

Задачей исследования явилось изучение антиоксидантной емкости перитонеальной жидкости у пациенток с аденокарциномой яичников по сравнению с доброкачественными новообразованиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В обсервационное одномоментное неконтролируемое моноцентровое пилотное исследование были включены 48 пациенток 25–74 лет с гистологически подтвержденным раком яичников (низкодифференцированная серозная аденокарцинома, умереннодифференцированная светлоклеточная аденокарцинома, серозная папиллярная карцинома, от T1aN0M0 до pT3cNXM1) и доброкачественными новообразованиями яичника (дермоидные кисты, текома, серозно-муцинозная цистаденома) при условии добровольного подписания информированного согласия.

Оперативное вмешательство и наблюдение пациентов проводили в ГКБ им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Москвы. Морфологическая верификация диагноза была выполнена в патологоанатомическом отделении ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ. Пациенткам с раком яичников было проведено оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника и лимфаденэктомии.

Материалом для исследования служила перитонеальная жидкость, полученная в день операции. Образцы перитонеальной жидкости транспортировали в вакутейнере с Li-гепарином при температуре +4°C, анализировали не позднее чем через 2 часа после взятия материала. Эксперименты по оценке антиоксидантной емкости проводили в Медико-генетическом центре имени академика Н.П. Бочкова.

Определение антиоксидантной емкости перитонеальной жидкости. Регистрацию хемилюминесценции проводили на хемилюминиметре «Lum 1200» (ООО «ДИСофт», Россия) по адаптированной методике [15] Хемилюминесценцию регистрировали при температуре 37°C в системе, содержащей генератор свободных радикалов 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП) и активатор свечения люминол в фосфатном буферном растворе (100 мМ, pH 7,4) (все реагенты «Sigma-Aldrich», США). Регистрировали начальное свечение до достижения плато, далее добавляли 10 мкл перитонеальной жидкости, предварительно разбавленной фосфатным буферным раствором (100 мМ, pH 7,4) в 10 раз, и проводили регистрацию в течение примерно 30 минут до достижения нового стационарного уровня. Из хемилюминограммы определяли площадь подавления свечения S и разность между начальным и конечным стационарными уровнями свечения ΔI (рис. 1).

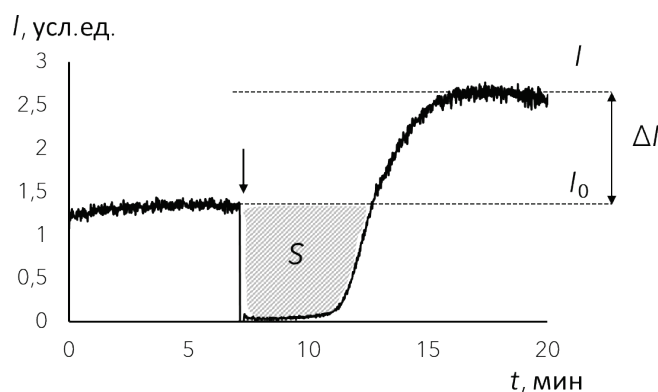


Рисунок 1. Антиоксидантный профиль перитонеальной жидкости пациентки с доброкачественным новообразованием яичников (цистаденома); S – площадь подавления свечения, ΔI – разность между конечным и начальным стационарными уровнями хемилюминесценции. Стрелкой показан момент добавления перитонеальной жидкости

Для выяснения вклада мочевой кислоты в антиоксидантную емкость перитонеальной жидкости проводили эксперименты с уриказой. Исходный раствор готовили следующим образом: 5 мг уриказы (Uricase from *Bacillus fastidiosus*, #94310, 13.4 U/mg, Sigma, США) растворяли в 500 мкл фосфатного буферного раствора (100 mM, pH 7,4). Рабочий раствор уриказы получали разбавлением исходного в 100 раз фосфатным буферным раствором. Добавляли к перитонеальной жидкости 10 мкл рабочего раствора уриказы (0,013 ME), встряхивали, инкубировали в течение 15 мин в защищенном от света месте, далее анализировали, как указано выше.

Статистическая обработка. Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica, версия 10.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводили с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антиоксидантная емкость перитонеальной жидкости. Для каждого случая рассчитывали два параметра: «уратную» антиоксидантную емкость перитонеальной жидкости S_p , обусловленную сильными антиоксидантами, «альбуминовую» емкость ΔI_b и ΔI_p , обусловленную меркаптоальбумином (табл. 1).

Средние значения «альбуминовой» емкости ΔI_b имела тенденцию к снижению и была значимо ниже нормы для подгрупп умереннодифференцированных и низкодифференцированных аденокарцином.

Активность нейтрофилов $A_{ФМЛФ}$ в отдельных случаях могла быть выше или ниже пределов референтного интервала, но в среднем соответствовала референтным значениям.

Референтных значений по показателям перитонеальной жидкости не может быть получено по этическим причинам, поэтому сравнивали данные по подгруппам с группой контроля, что имеет определенные ограничения, связанные с тем, что при доброкачественных новообразованиях АФК-гомеостаз тоже может изменяться. Для доброкачественных новообразований «уратная» емкость S_p оставалась в пределах референтных значений для крови. Для группы рака яичников этот показатель был значимо выше (антиоксидантный стресс), причем случаи умеренно- и низкодифференцированные опухолей характеризовались значимо более высокой емкостью, чем высокодифференцированные аденокарциномы. Следовательно, для умеренно- и низкодифференцированных опухолей локальный антиоксидантный статус отличается от системного (рис. 2). «Альбуминовая» емкость ΔI_p также имела тенденцию к снижению в ряду доброкачественные \approx высокодифференцированные $>$ умереннодифференцированные $>$ низкодифференцированные опухоли яичников.

В плазме крови основную часть антиоксидантной емкости S_p обеспечивает мочевая кислота. Нарастание «уратной» антиоксидантной емкости S_p в перитонеальной жидкости в случае рака яичников может быть обусловлено как собственно мочевой кислотой, так и метаболитами опухолевой ткани, обладающими сильными антиоксидантными свойствами. Добавление уриказы к перитонеальной жидкости пациенток с умеренно- и низкодифференцированными аденокарциномами привело к неполному подавлению антиоксидантной активности (рис. 3), следовательно, дополнительная емкость обеспечивалась иными веществами, вероятно, метаболитами опухолевой ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным результатам работы следует отнести тот факт, что изменения в «альбуминовой» емкости в перитонеальной жидкости коррелирует со снижением дифференцировки опухоли, «альбуминовая емкость» имеет тенденцию к снижению и выходит за рамки референтного интервала для умеренно- и низкодифференцированных опухолей (рис. 4).

Таблица 1. Параметры антиоксидантного профиля перитонеальной жидкости для изученных подгрупп, данные приведены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения.

* — значимые различия с контрольной группой

Объект исследования параметры Группы	Перитонеальная жидкость	
	S_p , усл.ед.	ΔI_p , усл.ед.
Доброкачественные новообразования ($n = 10$), группа контроля	245 (130)	1,26 (0,38)
Высоккодифференцированная аденокарцинома ($n = 6$)	422* (231)	1,31 (0,44)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома ($n = 8$)	658* (243)	1,01 (0,27)
Низкодифференцированная аденокарцинома ($n = 24$)	579* (260)	0,90* (0,44)

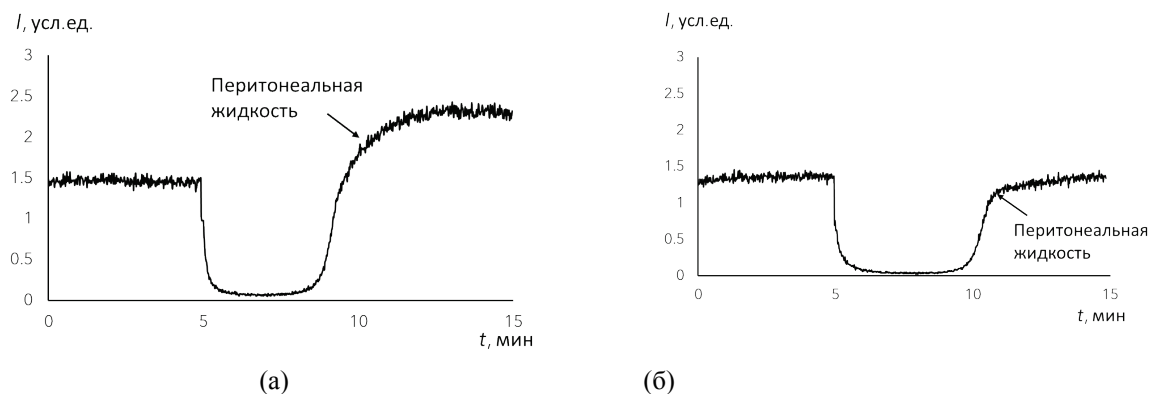


Рисунок 2. Антиоксидантные профили перитонеальной жидкости пациенток с доброкачественным новообразованием (а) и низкодифференцированной аденокарциномой (б)

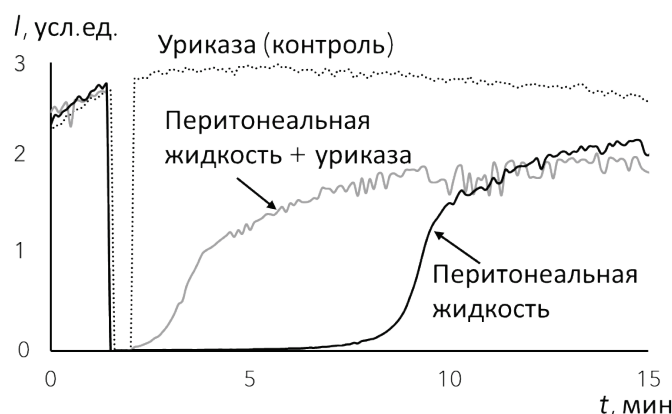


Рисунок 3. Влияние уриказы на антиоксидантный профиль перитонеальной жидкости пациентки с низкодифференцированной аденокарциномой. Пунктирная линия – добавление уриказы (контроль), черный контур – перитонеальная жидкость, серый контур – перитонеальная жидкость в смеси с уриказой

	Доброкачественные опухоли (группа сравнения)	Высокодифференцированные аденокарциномы	Умереннодифференцированные аденокарциномы	Низкодифференцированные аденокарциномы
S_p	Соответствие референтному интервалу для плазмы крови	Незначительное превышение РИ	Превышение РИ (более 1,5N)	Превышение РИ (1,4N)
ΔI_p	Соответствие РИ	Соответствие РИ	Соответствие РИ	ниже референтного интервала (0,9N)

Рисунок 4. Закономерности изменения параметров, характеризующих антиоксидантный профиль перитонеальной жидкости, в изученных подгруппах, РИ – референтный интервал

При онкологических заболеваниях варианты локальных и системных изменений крайне разнообразны и зависят от опухоли и стадии канцерогенеза. В перитонеальной (асцитической) жидкости изменение антиоксидантной емкости было значимым, причем этот показатель изменялся не в сторону окислительного стресса, а наоборот, антиоксидантной избыточности. Нарастание антиоксидантной емкости может быть как компенсаторной реакцией организма на окислительный стресс, так и результатом продукции опухолью метаболитов с сильными антиоксидантными свойствами.

Компенсаторное увеличение антиоксидантной емкости может произойти прежде всего за счет повышения уровня мочевой кислоты. Гипотеза о том, что мочевая кислота как сильный антиоксидант защищает от окислительного повреждения при раке, была высказана давно [16]. Есть экспериментальные подтверждения — уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был ниже у пациентов с раком полости рта по сравнению со здоровыми добровольцами [17]. Более высокие уровни мочевой кислоты были связаны с более низким риском смертности от любого рака [18]. Лучшая выживаемость совпала с низкими уровнями маркеров повреждения ДНК в совокупности с высоким уровнем мочевой кислоты в плазме при колоректальном раке [19]. Более высокие уровни альбумина и мочевой кислоты связаны с более низким риском развития рака молочной железы и

смертности от него [20]. Низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке и повышенные маркеры воспаления были определены как факторы риска рака простаты [21].

В литературе, однако, встречаются работы, которые противоречат этой гипотезе. Не было найдено влияния уровня мочевой кислоты на смертность от рака [22]. В исследовании повышение уровня мочевой кислоты считают предиктором летального исхода у безнадежно больных [23]. На большой выборке (более 83 тысяч мужчин и 28 тысяч женщин) было показано, что высокий уровень мочевой кислоты независимым образом связан со смертностью от рака, что противоречит гипотезе о предполагаемом защитном действии мочевой кислоты [24,25]. Аналогичный результат был получен для пациенток с сахарным диабетом, повышенный уровень мочевой кислоты у которых приводил к большей смертности от рака [26]. Большой мета-анализ привел к выводу, что мужчины с высокими уровнями мочевой кислоты имели более высокий риск заболеть раком. Высокие уровни мочевой кислоты связаны с повышенным риском общей смертности у рака, особенно у женщин, что также не подтверждает гипотезу о защитной роли мочевой кислоты [27].

Предположительно, мочевая кислота может способствовать воспалению как в кристаллической форме, которая распознается TLR4 рецепторами, так и в растворимой, которая проникает в клетки и активирует MAP киназы и путь NF-κB, возможно, через НАДФН-оксидазу [28]. Предложена гипотеза, согласно которой внутриклеточное воспаление, связанное с мочевой кислотой, способствует злокачественной трансформации, в то время как повышенный уровень внеклеточной мочевой кислоты способствует выживанию раковых клеток и стимулирует их пролиферацию, т.е. развитию высокоагрессивного рака. Негативную роль мочевой кислоты в канцерогенезе подтверждают и современные исследования [29-32]. Исследований по роли мочевой кислоты при раке яичников найти не удалось.

Метаболизм раковой ткани существенно отличается от метаболизма нормальных клеток. Росту эпителиального рака яичников способствует гипергликемия [33], с раком яичников связано нарушение системного липидного обмена [34-36], метаболизма холина [37], железа [38], сфинголипидов [39], фолиевой кислоты [40]. Раковые клетки используют метаболическое перепрограммирование для адаптации к изменениям окружающей среды и удовлетворения растущей потребности в питательных веществах. Такое перепрограммирование затрагивает биоэнергетику, воспалительные реакции и устойчивость к лекарственной терапии. Эффект Варбурга – повышенная потребность раковых клеток в глюкозе – долгое время считался основной метаболической особенностью раковых клеток, однако последние исследования указывают на митохондриальный окислительный метаболизм как движущую силу опухолевого роста [41]. Апоптоз – программируемая гибель клеток – реализуется с участием активных форм кислорода [42-44]. Отмечается двойственная роль антиоксидантов в отношении канцерогенеза, которые, с одной стороны, подавляют его, предотвращая окислительное повреждение ДНК, с другой стороны, способствуют выживанию клеток [45]. Не исключено, что в нашем случае антиоксидантная среда, создаваемая в перитонеальной жидкости, является вариантом метаболического перепрограммирования и защиты от апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при операбельном раке яичников в перитонеальной жидкости наблюдается увеличение «уратной» антиоксидантной емкости в ряду высокодифференцированные <умереннодифференцированные и низкодифференцированные аденокарциномы за счет не только мочевой кислоты, но, вероятно, метаболитов опухоли, обладающих антиоксидантными свойствами. В этом же ряду снижается «альбуминовая» емкость, что свидетельствует об нарастании окислительного стресса в системе глутатиона. В перспективе целесообразно выявить природу антиоксидантных компонентов в перитонеальной жидкости и их биохимическую роль в канцерогенезе.

Список литературы / References:

1. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I. et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann. Oncol.*, 2019, vol. 30, pp. 672-705, doi: 10.1093/annonc/mdz062.
2. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2017, vol. 41, pp. 3-14, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.
3. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. Ovarian cancer. *Lancet*, 2014, vol. 384, pp. 1376-1388, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7.
4. Moloney J.N., Cotter T.G. ROS signalling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev. Biol.*, 2018, vol. 80, pp. 50-64, doi: 10.1016/j.semcdb.2017.05.023.
5. Aggarwal V., Tuli H.S., Varol A., Thakral F., Yerer M.B., Sak K., Varol M., Jain A., Khan M.A., Sethi G. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules*, 2019, vol. 9, doi: 10.3390/biom9110735.
6. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*, 2010, vol. 49, pp. 1603-1616, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
7. Wang J., Yi J. Cancer cell killing via ROS: to increase or decrease, that is the question. *Cancer Biol Ther*, 2008, vol. 7, pp. 1875-1884, doi: 10.4161/cbt.7.12.7067.

8. Hileman E.O., Liu J., Albitar M., Keating M.J., Huang P. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, vol. 53, pp. 209-219, doi: 10.1007/s00280-003-0726-5.
9. Fletcher N.M., Belotte J., Saed M.G., Memaj I., Diamond M.P., Morris R.T., Saed G.M. Specific point mutations in key redox enzymes are associated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *Free Radic Biol Med*, 2017, vol. 102, pp. 122-132, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.028.
10. Belotte J., Fletcher N.M., Saed M.G., Abusamaan M.S., Dyson G., Diamond M.P., Saed G.M. A Single Nucleotide Polymorphism in Catalase Is Strongly Associated with Ovarian Cancer Survival. *PLoS One*, 2015, vol. 10, e0135739, doi: 10.1371/journal.pone.0135739.
11. Belotte J., Fletcher N.M., Awonuga A.O., Alexis M., Abu-Soud H.M., Saed M.G., Diamond M.P., Saed G.M. The role of oxidative stress in the development of cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer. *Reprod Sci*, 2014, vol. 21, pp. 503-508, doi: 10.1177/1933719113503403.
12. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Matuszkiewicz K., Szubert S., Moszynski R., Szperek D., Sajdak S., Tykarski A., Ksiazek K. Ovarian cancer-derived ascitic fluids induce a senescence-dependent pro-cancerogenic phenotype in normal peritoneal mesothelial cells. *Cell Oncol (Dordr)*, 2016, vol. 39, pp. 473-481, doi: 10.1007/s13402-016-0289-1.
13. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Szubert S., Szperek D., Sajdak S., Tykarski A., Ksiazek K. Malignant ascites determine the transmesothelial invasion of ovarian cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, vol. 92, pp. 6-13, doi: 10.1016/j.biocel.2017.09.002.
14. Pakula M., Mikula-Pietrasik J., Stryczynski L., Uruski P., Szubert S., Moszynski R., Szperek D., Sajdak S., Tykarski A., Ksiazek K. Mitochondria-related oxidative stress contributes to ovarian cancer-promoting activity of mesothelial cells subjected to malignant ascites. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, vol. 98, pp. 82-88, doi: 10.1016/j.biocel.2018.03.011.
15. Alekseev A.V., Proskurnina E.V., Vladimirov Y.A. Determination of Antioxidants by Sensitized Chemiluminescence Using 2,2'-azo-bis(2-amidinopropane) *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2012, vol. 67, pp. 127-132, doi: 10.3103/S0027131412030029.
16. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, vol. 78, pp. 6858-6862, doi: 10.1073/pnas.78.11.6858.
17. Lawal A.O., Kolude B., Adeyemi B.F. Serum uric Acid levels in oral cancer patients seen at tertiary institution in Nigeria. *Ann Ib Postgrad Med*, 2012, vol. 10, pp. 9-12.
18. Taghizadeh N., Vonk J.M., Boezen H.M. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes Control*, 2014, vol. 25, pp. 1075-1080, doi: 10.1007/s10552-014-0408-0.
19. Dziaman T., Banaszkiwicz Z., Roszkowski K., Gackowski D., Wisniewska E., Rozalski R., Foksinski M., Siomek A., Speina E., Winczura A. et al. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients. *Int J Cancer*, 2014, vol. 134, pp. 376-383, doi: 10.1002/ijc.28374.
20. Kuhn T., Sookthai D., Graf M.E., Schubel R., Freisling H., Johnson T., Katzke V., Kaaks R. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *Br J Cancer*, 2017, vol. 117, pp. 1572-1579, doi: 10.1038/bjc.2017.313.
21. Benli E., Cirakoglu A., Ayyildiz S.N., Yuce A. Comparison of serum uric acid levels between prostate cancer patients and a control group. *Cent European J Urol*, 2018, vol. 71, pp. 242-247, doi: 10.5173/ceju.2018.1619.
22. Wu C.Y., Hu H.Y., Chou Y.J., Huang N., Chou Y.C., Lee M.S., Li C.P. High Serum Uric Acid Levels Are Associated with All-Cause and Cardiovascular, but Not Cancer, Mortality in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, vol. 63, pp. 1829-1836, doi: 10.1111/jgs.13607.
23. Shin H.S., Lee H.R., Lee D.C., Shim J.Y., Cho K.H., Suh S.Y. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2006, vol. 31, pp. 493-501, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.11.014.
24. Strasak A.M., Rapp K., Hilbe W., Oberaigner W., Ruttman E., Concin H., Diem G., Pfeiffer K.P., Ulmer H. et al. Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control*, 2007, vol. 18, pp. 1021-1029, doi: 10.1007/s10552-007-9043-3.
25. Strasak A.M., Rapp K., Hilbe W., Oberaigner W., Ruttman E., Concin H., Diem G., Pfeiffer K.P., Ulmer H. et al. The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28 000 older Austrian women. *Ann Oncol*, 2007, vol. 18, pp. 1893-1897, doi: 10.1093/annonc/mdm338.
26. Deng Z., Gu Y., Hou X., Zhang L., Bao Y., Hu C., Jia W. Association between uric acid, cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: Shanghai diabetes registry study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, vol. 32, pp. 325-332, doi: 10.1002/dmrr.2724.
27. Yan S., Zhang P., Xu W., Liu Y., Wang B., Jiang T., Hua C., Wang X., Xu D., Sun B. Serum Uric Acid Increases Risk of Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*, 2015, vol. 2015, p. 764250, doi: 10.1155/2015/764250.
28. Fini M.A., Elias A., Johnson R.J., Wright R.M. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clin Transl Med*, 2012, vol. 1, p. 16, doi: 10.1186/2001-1326-1-16.

29. Yiu A., Van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L., Malmstrom H., Lambe M.; Hammar N., Walldius G., Jungner I., Wulaningsih W. Circulating uric acid levels and subsequent development of cancer in 493,281 individuals: findings from the AMORIS Study. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, pp. 42332-42342, doi: 10.18632/oncotarget.16198.
30. Yue C.F., Feng P.N., Yao Z.R., Yu X.G., Lin W.B., Qian Y.M., Guo Y.M., Li L.S., Liu M. High serum uric acid concentration predicts poor survival in patients with breast cancer. *Clin Chim Acta*, 2017, vol. 473, pp. 160-165, doi: 10.1016/j.cca.2017.08.027.
31. Dai X.Y., He Q.S., Jing Z., Yuan J.Q. Serum uric acid levels and risk of kidney cancer incidence and mortality: A prospective cohort study. *Cancer Med*, 2020, vol. 9, pp. 5655-5661, doi: 10.1002/cam4.3214.
32. Huang C.F., Huang J.J., Mi N.N., Lin Y.Y., He Q.S., Lu Y.W., Yue P., Bai B., Zhang J.D., Zhang C. et al. Associations between serum uric acid and hepatobiliary-pancreatic cancer: A cohort study. *World J Gastroenterol*, 2020, vol. 26, pp. 7061-7075, doi: 10.3748/wjg.v26.i44.7061.
33. Kellenberger L.D., Bruin J.E., Greenaway J., Campbell N.E., Moorehead R.A., Holloway A.C., Petrik J. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer. *J Oncol*, 2010, vol. 2010, p. 514310, doi: 10.1155/2010/514310.
34. Tania M., Khan M.A., Song Y. Association of lipid metabolism with ovarian cancer. *Curr Oncol*, 2010, vol. 17, pp. 6-11, doi: 10.3747/co.v17i5.668.
35. Kouba S., Ouldamer L., Garcia C., Fontaine D., Chantome A., Vandier C., Goupille C., Potier-Cartereau M. Lipid metabolism and Calcium signaling in epithelial ovarian cancer. *Cell Calcium*, 2019, vol. 81, pp. 38-50, doi: 10.1016/j.ceca.2019.06.002.
36. Ji Z., Shen Y., Feng X., Kong Y., Shao Y., Meng J., Zhang X., Yang G. Deregulation of Lipid Metabolism: The Critical Factors in Ovarian Cancer. *Front Oncol*, 2020, vol. 10, p. 593017, doi: 10.3389/fonc.2020.593017.
37. Bagnoli M., Granata A., Nicoletti R., Krishnamachary B., Bhujwalla Z.M., Canese R., Podo F., Canevari S., Iorio E., Mezzanzanica D. Choline Metabolism Alteration: A Focus on Ovarian Cancer. *Front Oncol*, 2016, vol. 6, p. 153, doi: 10.3389/fonc.2016.00153.
38. Rockfield S., Raffle J., Mehta R., Rehman N., Nanjundan M. Iron overload and altered iron metabolism in ovarian cancer. *Biol Chem*, 2017, vol. 398, pp. 995-1007, doi: 10.1515/hsz-2016-0336.
39. Kreitzburg K.M., van Waardenburg R., Yoon K.J. Sphingolipid metabolism and drug resistance in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist*, 2018, vol. 1, pp. 181-197, doi: 10.20517/cdr.2018.06.
40. Rizzo A., Napoli A., Roggiani F., Tomassetti A., Bagnoli M., Mezzanzanica D. One-Carbon Metabolism: Biological Players in Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, vol. 19, doi: 10.3390/ijms19072092.
41. Amoroso M.R., Matassa D.S., Agliarulo I., Avolio R., Maddalena F., Condelli V., Landriscina M., Esposito F. Stress-Adaptive Response in Ovarian Cancer Drug Resistance: Role of TRAP1 in Oxidative Metabolism-Driven Inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, vol. 108, pp. 163-198, doi: 10.1016/bs.apcsb.2017.01.004.
42. Mates J.M., Sanchez-Jimenez F.M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, vol. 32, pp. 157-170, doi: 10.1016/s1357-2725(99)00088-6.
43. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis. *Anticancer Res*, 2000, vol. 20, pp. 4115-4139.
44. Stojnev S., Ristic-Petrovic A., Jankovic-Velickovic L. Reactive oxygen species, apoptosis and cancer. *Vojnosanit Pregl*, 2013, vol. 70, pp. 675-678, doi: 10.2298/vsp1307675s.
45. Poljsak B., Milisav I. The neglected significance of "antioxidative stress". *Oxid Med Cell Longev*, 2012, vol. 2012, p. 480895, doi: 10.1155/2012/480895.

ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PERITONEAL FLUID IN OVARIAN CANCER

Fedorova M.V.¹, Voznesensky V.I.², Sozarukova M.M.³, Kharchenko A.A.², Sosnova E.A.⁴, Proskurnina E.V.⁵¹ Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing*Novogireevskaya str., 3a, Moscow, 111123, Russia; e-mail: theklazontag@yandex.ru*² Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow*Veshnyakovskaya str., 2., Moscow, 111539, Russia*³ Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, RAS*Leninsky prosp., 31, Moscow, 119991, Russia*⁴ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)*Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russia*⁵ Research Centre for Medical Genetics*Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russia*

Received 03.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0590

Abstract. In ovarian cancer, peritoneal fluid is an active participant in carcinogenesis. The study included 48 patients aged 25–74 years with histologically confirmed ovarian cancer and benign ovarian neoplasms. Using an original technique based on the method of enhanced kinetic chemiluminescence, the antioxidant profiles of peritoneal fluid with ovarian cancer and benign neoplasms were evaluated. In the peritoneal fluid, the antioxidant capacity significantly increased in the series benign tumors > highly differentiated > moderately and poorly differentiated adenocarcinomas, leading to a state of antioxidant excess in the case of moderately and poorly differentiated adenocarcinomas. Thus, in ovarian cancer, tumor progression leads to a shift towards an excess of antioxidants, possibly due to metabolites of the tumor itself.

Key words: *antioxidant capacity, peritoneal fluid, ovarian cancer.*