

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.07

УДК 577.1

Е.К. Румянцев, Е.В. Томтосова, В.М. Николаев

УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Проведена оценка состояния перекисного окисления липидов и системы глутатиона у больных раком легкого в зависимости от гистологической формы и стадии заболевания. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали по накоплению малонового диальдегида. Показатели системы глутатиона оценивали по концентрации восстановленной формы глутатиона и активности ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что по мере развития клинической стадии рака легких уровень перекисного окисления липидов увеличивается на фоне угнетения активности фермента глутатионредуктазы. Более высокий уровень малонового диальдегида у пациентов с аденокарциномой позволяет предположить, что окислительный стресс играет достаточно важную роль в развитии данной опухоли.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, рак лёгкого, аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, мелкоклеточный рак легкого.

The evaluation of the status of lipid peroxidation and the glutathione system in patients with lung cancer depending on the histological form and stage of the disease has been carried out. The intensity of free radical oxidation of lipids was assessed by the accumulation of malondialdehyde. The indicators of the glutathione system were assessed by the concentration of the reduced form of glutathione and the activity of enzymes: glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase.

Our data indicate that as the clinical stage of lung cancer develops, the level of lipid peroxidation increases, against the background of inhibition of the glutathione reductase activity). Higher levels of malondialdehyde in patients with adenocarcinoma suggest that tumor development may be more closely related to oxidative stress.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant protection, lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, small cell lung cancer.

Введение. В структуре онкологической заболеваемости во всем мире рак легкого занимает первое место [27]. Данное заболевание имеет один из самых низких показателей 5-летней выживаемости среди онкопатологий [27]. Рак легкого является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют как экзогенные (курение, асбест, радон, мышьяк, никель, кадмий, хром, полициклические ароматические углеводороды, хлорметиловый эфир, дым от древесного топлива, климатические факторы и др.), так и эндогенные (хронические заболевания, наследственная предрасположенность, возраст гормональные сдвиги) факторы [21,26]. Курение является одним из самых главных

факторов риска развития заболевания рака легких [5]. По мнению Bade BC, Dela Cruz CS, 2020, если рассматривать рак легких у никогда не куривших людей, то данное заболевание заняло бы седьмое место в мире среди онкопатологий [6].

По мнению многих как отечественных, так и зарубежных авторов, важную роль в развитии рака легкого играет инициация свободнорадикальных процессов [2-4]. Многие из вышеперечисленных экзо- и эндогенных факторов стимулируют развитие окислительного стресса в ткани легких. Следует отметить, что в отличие от других органов, в силу анатомо-физиологических особенностей легкое подвержено непосредственному воздействию мощного окислителя – кислорода.

Ткани легких имеют достаточно мощную защитную систему (антиоксидантная система), подавляющую развитие окислительного стресса, основным звеном которой является система глутатиона. Глутатион – внутриклеточный трипептид, который, кроме антиоксидантной защиты, выполняет большое количество важных функций: принимает участие в детоксикации ксенобиотиков [1], способствует репарации

поврежденной ДНК [7], обеспечивает активный транспорт аминокислот [23], участвует в модуляции иммунного ответа [20], регулирует редокс-статус клетки [19] и т.д. Глутатион является ключевым коферментом ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза), входящих в систему глутатиона. Функционирование ферментов: глутатионпероксидазы (фермент, участвующий в утилизации липоперекисей и перекиси водорода) и глутатионтрансферазы (фермент, участвующий в детоксикации электрофильных ксенобиотиков), зависит от непосредственной концентрации восстановленной формы глутатиона. Основной пул восстановленной формы глутатиона поддерживается глутатионредуктазой. Сведения о роли системы глутатиона и перекисного окисления липидов в зависимости от стадии заболевания и развития разных гистологических форм рака легких скудны.

В связи с этим **целью** данного исследования была оценка состояния системы глутатиона и перекисного окисления липидов в крови больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, tzeentch1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9843-3098>, **ТОМТОВОСОВА Евгения Викторовна** – м.н.с., ytomtosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9037-9266>, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>

Таблица 1

Краткая характеристика обследованных пациентов

Гистологические формы рака легкого		Мелкоклеточный рак легкого, n	Аденокарцинома, n	Плоскоклеточный рак легкого, n
Все (n)		18	26	50
Пол	м	10	22	42
	ж	8	4	8
Возраст		67,000±1,527	64,600±1,080	66,666±2,677
Стадия	Первая	0	2	2
	Вторая	0	4	6
	Третья	4	10	24
	Четвёртая	14	10	18

Материал и методы. Данная работа была проведена в 2024 г. на базе отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» совместно с ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер». В данной работе было обследовано 100 чел., больных раком легкого. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» №52 от 24.03.2021, решение 1.

Контрольная группа подобрана с учетом возраста, пола и этнической принадлежности. Она включала 60 добровольцев, подобранных с учетом возраста. Основным критерием отбора в контрольную группу было отсутствие каких бы то ни было онкологических заболеваний.

Материалом исследования служила венозная кровь, которую брали натошак из локтевой вены. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли спектрофотометрическими методами по накоплению ТБК - активных продуктов в сыворотке крови (ТБК-АП) [11]. В гемолизате эритроцитов крови были определены следующие показатели системы глутатиона: активность глутатионпероксидазы [17], активность глутатионредуктазы [10], активность глутатионтрансферазы [14], уровень восстановленного глутатиона [29]. Гемолизат эритроцитов крови был приготовлен путем разбавления очищенной эритроцитарной массы, дистиллированной водой в соотношении 1:20.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью па-

кета прикладных статистических программ SPSS 23 для Windows. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Распределение выборки на «нормальность» оценивали с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий между средними оценивали при нормальном распределении с помощью критерия t Стьюдента для независимых выборок, а при отклонении от нормального распределения с помощью критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным в крови больных раком легкого концентрации малонового диальдегида и восстановленного глутатиона были выше в 1,9 раза, $p = 0,010$ ($2,187 \pm 0,091$ мкмоль/л), и в 1,2 раза ($2,122 \pm 1,332$ мкмоль/л), по сравнению с лицами, не имеющими онкологических заболеваний.

Активность глутатионпероксидазы в крови больных была выше в 1,1 раза ($11,290 \pm 0,647$ U/ml), а активности глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы были значительно ниже в 2,8 раза, $p = 0,000$ ($4,131 \pm 0,354$ U/ml), и 2,1 раза, $p = 0,001$ ($1,937 \pm 0,131$ U/ml), соответственно.

Полученные нами данные свидетельствуют об интенсификации свободнорадикальных процессов в организме больных раком легкого, на что указывают повышение уровня конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, на фоне угнетения системы глутатиона, снижение активности глутатионредуктазы, что согласуется с литературными данными [18].

Значения учитываемых нами биохимических показателей у больных раком легкого в зависимости от степени тяжести и относительно здоровых лиц, не имеющих онкологических заболеваний, представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в крови больных с онкопатологией легких, даже у пациентов с начальной стадией, показатели актив-

Таблица 2

Уровень показателей системы глутатиона и малонового диальдегида у больных раком легких (РЛ) и лиц, не имеющих онкопатологии

Группы	Контрольная группа (n=60)	Больные с онкопатологией легких			
		1 стадия (n=4)	2 стадия (n=12)	3 стадия (n=40)	4 стадия (n=44)
GPx U/ml	10,169±0,496	12,065±1,735	9,628±0,1529	11,605±1,103	11,385±1,001
GR U/ml	11,821±0,883	4,548±0,576	2,935±0,744*	3,024±0,342***	4,179±0,570*.*.*.*.*
GST U/ml	4,050±0,066	1,488±0,504	1,705±0,265*	2,058±0,197*	1,931±0,225*
GSH мкмоль/л	2,285±0,072	2,965±0,206	2,704±0,199	2,205±0,365	2,148±0,404
MDA мкмоль/л	1,109±0,067	1,999±0,123	2,127±0,136*	2,748±0,249***	2,846±0,239***

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ по сравнению с больными РЛ 2 и 3 стадий; *** $p < 0,05$ по сравнению с больными РЛ 2 и 4 стадий; **** $p < 0,05$ по сравнению с больными РЛ 3 и 4 стадий.

ности глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а также концентрация малонового диальдегида статистически значимо изменялись по сравнению с лицами, не имеющими онкологических заболеваний. Хотя учитываемые нами показатели не являются специфическими для данной патологии, но, вероятно, могут быть использованы как дополнительные показатели прогностического значения для ранней диагностики рака легких. Однако для подтверждения этих результатов необходимо провести дополнительные исследования.

Гистологически рак легкого подразделяется на две группы: мелкоклочный и немелкоклеточный. Немелкоклеточный рак легкого можно разделить на три гистологические формы: аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома и крупноклеточная карцинома [30]. Уровень учитываемых нами биохимических показателей с учетом гистологической формы и степени тяжести заболевания представлен в табл. 3 и 4.

В связи с тем, что онкопатология легких очень трудно выявляется на ранних стадиях, пациентов с 1-2 стадиями заболевания недостаточно, чтобы

судить о статистически значимых отличиях в группах с разными гистологическими формами данной патологии.

При анализе пациентов с 3-4 стадиями между больными раком легких с различными гистологическими типами и контрольной группой выявлены статистически значимые различия в активности глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и концентрации малонового диальдегида (табл. 4). Среднее значение малонового диальдегида у больных с мелкоклочной формой рака легкого было в 1,3 раза ниже по сравнению с больными, страдающими аденокарциномой. У больных мелкоклочной формой рака активность глутатионтрансферазы была в 1,3 раза выше, по сравнению с группой пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Статистически значимых различий по другим биохимическим показателям между различными гистологическими формами рака легкого не выявлено.

Исследования предыдущих авторов указывали на то, что концентрация малонового диальдегида повышается в крови больных раком легкого [18,28].

Некоторые авторы утверждают, что повышение перекисного окисления липидов связано с клиническим прогрессированием опухоли [13,25]. Полученные нами данные согласуются с тем фактом, что по мере увеличения стадии рака легких происходит повышение липоперекисных процессов в организме больных. Однако в исследовании Xiang M, Feng J, Geng L, 2019, авторы не обнаружили существенных различий в уровнях общего оксидантного статуса и индекса окислительного стресса. [31]

Имеются противоречивые данные об антиоксидантной защите у больных с онкопатологией, одни утверждают об активации антиоксидантной системы [9,15], другие авторы сообщают о снижении антиоксидантной защиты [22, 24]. Наше исследование показало, что в крови больных раком легкого не происходит достоверного изменения уровня восстановленной формы глутатиона, однако отмечается угнетение системы глутатиона за счет снижения активности фермента, восстанавливающего глутатион из его окисленной формы – глутатионредуктазы. Также нами отмечено статистически значимое сни-

Таблица 3

Показатели системы глутатиона и уровня малонового диальдегида в зависимости от гистологической формы рака легкого 1-2 стадии заболевания

Гистологическая форма	GPx U/ml	GR U/ml	GST U/ml	GSH мкМоль/л	MDA мкМоль/л
Аденокарцинома (n=6)	9,955±2,034	2,628±0,214	1,309±0,446	2,4233±0,303	1,958±0,198
Плоскоклеточный рак легкого (n=8)	11,528±1,701	3,577±1,020	1,835±0,278	2,207±0,539	1,944±0,116
Мелкоклеточный рак легкого (n=0)	-	-	-	-	-

Таблица 4

Показатели системы глутатиона и уровня малонового диальдегида в зависимости от гистологической формы рака легкого 3-4 стадии заболевания

Гистологическая форма	Контрольная группа (n=60)	Аденокарцинома (n=20)	Плоскоклеточный рак легкого (n=42)	Мелкоклеточный рак легкого (n=18)
GPx U/ml	10,169±0,496	11,335±1,474	12,068±0,969	11,418±1,988
GR U/ml	11,821±0,883	5,218±1,096 *	4,164±0,555 *	4,324±0,554 *
GST U/ml	4,050±0,066	1,808±0,202 *	1,889±0,205 *	2,441±0,234***
GSH мкМоль/л	2,285±0,072	2,730±0,332	2,900±0,208 *	2,885±0,283 *
MDA мкМоль/л	1,109±0,067	2,913±0,051 *	2,593±0,316 *	2,295±0,205***

Примечание. * p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p<0,05 по сравнению с аденокарциномой и плоскоклеточной карциномой; *** p<0,05 по сравнению с аденокарциномой.

жение активности глутатионтрансферазы. В зависимости от стадии рака легкого нами отмечено статистически значимое увеличение уровня восстановленного глутатиона в начальной стадии данного онкозаболевания в 1,3 раза.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по мере развития клинической стадии рака легких уровень перекисного окисления липидов увеличивается на фоне угнетения активности фермента глутатионредуктазы. Более высокий уровень малонового диальдегида у пациентов с аденокарциномой позволяет предположить, что окислительный стресс играет достаточно важную роль в развитии данной опухоли.

Литература

1. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 299-384. EDN TUTVVJ.
2. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes // Successes of biological Chemistry. 2014. Vol. 54. P. 299-384. EDN TUTVVJ.
3. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р.Н. Белоногов, Н.М. Титова, Ю.А. Дыхно [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. №4.
4. Oxidative modification of plasma proteins and lipids in patients with lung cancer / R.N. Belonogov, N.M. Titova, Yu.A. Dykhno [et al.] // Siberian Journal of Oncology. 2009. No. 4.
5. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы / В.Н. Павлов, И.Р. Рахматуллина, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. 2017. №2.
6. Free radical oxidation and carcinogenesis: controversial issues / V.N. Pavlov, I.R. Rakhmatullina, R.R. Farkhutdinov [et al.] // Creative surgery and oncology. 2017. No. 2.
7. Abid SA "ANTI-OXIDANTS AND LUNG CANCER". *LIAQUAT MEDICAL RESEARCH JOURNAL*. Vol. 4. No. 4, Jan. 2023, doi:10.38106/LMRJ.2022.4.4-01.
8. Andrew W.C., Stella T., Ahmad B. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, (), —, doi:10.1016/j.mrrev.2021.108365
9. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
10. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291-2298. doi: 10.1083/jcb.201804161. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29915025; PMCID: PMC6028537.
11. Chiang, F.-F.; Huang, S.-C.; Yu, P.-T.; Chao, T.-H.; Huang, Y.-C. Oxidative Stress Induced by Chemotherapy: Evaluation of Glutathione and Its Related Antioxidant Enzyme Dynamics in Patients with Colorectal Cancer. *Nutrients* **2023**, *15*, 5104. <https://doi.org/10.3390/nu15245104>
12. Dastmalchi N, Baradaran B, Latifi-Navid S, Safaralizadeh R, Khojasteh SMB, Amini M, Roshani E, Lotfinejad P. Antioxidants with two faces toward cancer. *Life Sci*. 2020 Oct 1;258:118186. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118186. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32768586.
13. Delia A-L, Lidia M-B, Segundo Á, Nuria E-C, and et.al. The Effectiveness of Glutathione Redox Status as a Possible Tumor Marker in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, (2021), — doi:10.3390/ijms22126183
14. D'souza D, Subhas BG, Shetty SR, Balan P. Estimation of serum malondialdehyde in potentially malignant disorders and post-antioxidant treated patients: A biochemical study. *Contemp Clin Dent*. 2012 Oct;3(4):448-51. doi: 10.4103/0976-237X.107438. PMID: 23633807; PMCID: PMC3636848.
15. Esme H, Cemek M, Sezer M, Saglam H, Demir A, Melek H, Unlu M. High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology*. 2018 Jan;13(1):112-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01212.x. PMID: 18197920.
16. Gurer-Orhan H, Ince E, Konyar D, Saso L, Suzen S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. *Curr Med Chem*. 2018;25(33):4084-4101. doi: 10.2174/0929867324666170711114336. PMID: 28699501.
17. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974 Nov 25;249(22):7130-9. PMID: 4436300.
18. Harris IS, DeNicola GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol*. 2020 Jun;30(6):440-451. doi: 10.1016/j.tcb.2020.03.002. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32303435.
19. Hiva D, Nasrin Z, Seyed A, Nahid N, Roghayeh A. "Association between Oxidative Stress Parameters and Hematological Indices in Breast Cancer Patients", *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2022, Article ID 1459410, 8 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1459410>
20. Jablonska E, Gromadzinska J, Peplonska B, Fendler W, Reszka E, Krol MB, Wieczorek E, Bukowska A, Gresner P, Galicki M, Zambano Quispe O, Morawiec Z, Wasowicz W. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. *BMC Cancer*. 2015 Oct 7;15:657. doi: 10.1186/s12885-015-1680-4. PMID: 26446998; PMCID: PMC4597452.
21. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(1):22-28. doi:10.4103/jcrt.JCRT_862_16
22. Kalinina EV, Gavriluk LA. Glutathione Synthesis in Cancer Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2020 Aug;85(8):895-907. doi: 10.1134/S0006297920080052. PMID: 33045950.
23. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020 Oct 9;10(10):1429. doi: 10.3390/biom10101429. PMID: 33050144; PMCID: PMC7600400.
24. Malhotra, Jyoti; Malvezzi, Matteo; Negri, Eva; La Vecchia, Carlo; Boffetta, Paolo (2016). Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*, (), ERJ-00359-2016—. doi:10.1183/13993003.00359-2016
25. Moloney JN, Cotter TG. ROS signaling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2018 Aug;80:50-64. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.05.023. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28587975.
26. Ou Y, Huang J, Yang L. The prognostic significance of pretreatment serum γ-glutamyltranspeptidase in primary liver cancer: a meta-analysis and systematic review. *Biosci Rep*. 2018 Nov 28;38(6):BSR20181058. doi: 10.1042/BSR20181058. PMID: 30389711; PMCID: PMC6259011.
27. Poljsak B, Milisav I. The Role of Antioxidants in Cancer, Friends or Foes? *Curr Pharm Des*. 2018;24(44):5234-5244. doi: 10.2174/1381612825666190123112647. PMID: 30674247.
28. Sajadimajd S, Khazaei M. Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(6):538-557. doi: 10.2174/1568009617666171002144228. PMID: 28969555.
29. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Oct;28(10):1563-1579. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221. PMID: 31575553; PMCID: PMC6777859.
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
31. Tang X, Ding H, Liang M, Chen X, Yan Y, Wan N, Chen Q, Zhang J, Cao J. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thorac Cancer*. 2021 Apr;12(8):1219-1230. doi: 10.1111/1759-7714.13904. Epub 2021 Mar 3. Erratum in: *Thorac Cancer*. 2024 Apr 5; PMID: 33656766; PMCID: PMC8046146.
32. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem*. 1969 Mar;27(3):502-22. doi: 10.1016/0003-2697(69)90064-5. PMID: 4388022.
33. Wood, Steven L.; Pernemalm, Maria; Crosbie, Philip A.; Whetton, Anthony D. (2015). Molecular histology of lung cancer: From targets to treatments. *Cancer Treatment Reviews*, 41(4), 361–375. doi:10.1016/j.ctrv.2015.02.008
34. Xiang M, Feng J, Geng L, et al. Sera total oxidant/antioxidant status in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17179. doi:10.1097/MD.00000000000017179
35. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, Cha JW, Maeng YH, Chang WY, Moon P, Moon P, et al: Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π-1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol* 45: 1275-1283, 2014