

А.П. Бурлака¹
В.В. Голотюк²
А.В. Вовк¹
С.М. Лукін¹
Є.П. Сидорик¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

²Івано-Франківський Національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: рак прямої кишки, нейтрофіли, НАДФ-Н-оксидаза, індукцйбельна NO-синтаза, неоад'ювантна променева терапія, тегафур.

ВПЛИВ $O_2^{\cdot-}$ - ТА NO-ГЕНЕРУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Мета: вивчити особливості генерування супероксидних радикалів ($O_2^{\cdot-}$) та оксиду азоту (NO) нейтрофілами крові хворих на рак прямої кишки (РПК) та зв'язок цих параметрів із виживаністю. **Об'єкт і методи:** досліджено нейтрофіли, виділені з крові 58 хворих на РПК II–III стадії та 20 здорових донорів. Визначення $O_2^{\cdot-}$ - та NO-генеруючої активності нейтрофілів проводили методом електронного парамагнітного резонансу з використанням технології спінових уловлювачів. **Результати:** у більшості хворих на РПК виявлено високі рівні $O_2^{\cdot-}$ -генеруючої активності нейтрофілів. При проведенні неоад'ювантної променевої терапії (НПТ) та НПТ з одночасним введенням радіомодифікатора спостерігали транзиторне зниження $O_2^{\cdot-}$ -генеруючої активності нейтрофілів в обох групах пацієнтів. У хворих I групи, які одержали лише курс НПТ, рівень $O_2^{\cdot-}$ на момент операції знову зростав, перевищуючи медіану показника ($> 0,31$ нМ/10⁶ клітин·хв). У пацієнтів, які на фоні НПТ отримували тегафур (II група), активність генерування $O_2^{\cdot-}$ хоч і підвищилася, але не досягла медіани ($< 0,31$ нМ/10⁶ клітин·хв). Зареєстровано достовірне зниження NO-генеруючої активності нейтрофілів на всіх етапах дослідження (до початку лікування, під час НПТ, перед операцією). Загальна та безрецидивна виживаність пацієнтів, у яких до початку лікування рівень активності НАДФ-Н-оксидази був нижчим за медіану ($< 0,31$ нМ/10⁶ клітин·хв), виявилася статистично достовірною кращою, ніж у пацієнтів із вищою активністю генерування $O_2^{\cdot-}$ ($> 0,31$ нМ/10⁶ клітин·хв) за обох схем передопераційного лікування. **Висновок:** моніторинг супероксид-генеруючої активності нейтрофілів у хворих на РПК може бути додатковим показником прогнозування ефективності лікування.

ВСТУП

Нейтрофіли першими мігрують із периферичної крові до пухлини після ініціації розвитку останньої та є активними компонентами стромы в зонах інтенсивного росту. Їм властива швидка активація метаболічних процесів і мобілізація, що робить їх ефективними щодо пошкодження клітин пухлини супероксидними радикалами ($O_2^{\cdot-}$) та оксидом азоту (NO). Однак інфільтрація пухлини нейтрофілами може сприяти її прогресуванню, селекції більш злоякісних варіантів пухлинних клітин, посиленню ангиогенезу та метастазуванню. Факторами, які визначають ефекти $O_2^{\cdot-}$ та NO на пухлинні клітини, є їх концентрація та висока реакційна здатність [1–7].

Мета дослідження: вивчити особливості генерування супероксидних радикалів та оксиду азоту нейтрофілами крові хворих на рак прямої кишки (РПК) та зв'язок цих параметрів із виживаністю.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено нейтрофіли периферичної крові 58 хворих (середній вік $64,0 \pm 1,6$ року) із діагнозом аденокарцинома прямої кишки II–III стадії, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному онкологічному диспансері. У 34 пацієнтів діагностовано II стадію захворювання (T3–4N0M0), у 24 — III (T2–4N1–2M0). У всіх пацієнтів була верифікована аденокарцинома помірного ступеня диференціювання. Діагноз, стадію захворювання та наявність метастазів встановлювали згідно з вимогами доказової медицини (у ході відповідних клініко-інструментальних обстежень, морфологічно). Дослідження виконували відповідно до принципів проведення біомедичних досліджень за згодою пацієнтів, що викладені в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації.

I групу сформували 35 пацієнтів, що отримали курс неоад'ювантної променевої терапії (НПТ) на ділянку пухлини без застосування радіомодифікаторів (20 сеансів фракціями по 2 Гр до сумарної вогнищевої дози 40 Гр) з наступним хірургічним лікуванням через 4–6 тиж. 23 хворих II групи на фоні аналогічного курсу НПТ отримували хіміо-радіомодифікацію препаратом тегафур із розрахунку 800 мг/добу за 2 прийоми *per os* (зранку та ввечері) при масі тіла до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми при масі тіла більше 70 кг щодня упродовж усього курсу НПТ. Пацієнтам обох груп були виконані подібні хірургічні втручання в аналогічні терміни.

Нейтрофіли виділяли з венозної крові на розчині трилону Б (3%) за стандартною методикою на градієнті щільності фікол-верографін [8]. Дослідження O_2^- -генеруючої активності НАДФ·Н-оксидази нейтрофілів проводили методом електронного парамагнітного резонансу з використанням спінового уловлювача 1-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-4-оксипіперидину при кімнатній температурі. Визначення NO, генерованого індукцією NO-синтазою (iNOS) нейтрофілів, виконували методом електронного парамагнітного резонансу та технології Spin Traps при температурі 77 К. Як спіновий уловлювач застосовували діетилдитіокарбамат «Sigma» [9].

O_2^- -генеруючу активність НАДФ·Н-оксидази та швидкість генерування NO індукцією NO-синтазою (iNOS) визначали на етапі встановлення діагнозу, після 1-го та 20-го сеансу НПТ і перед операцією (через 4–5 тиж після закінчення НПТ). Контролем слугували визначені за аналогічними методиками показники 20 практично здорових людей (11 чоловіків та 9 жінок віком 50–58 років).

Вживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейера, для парних порівнянь використовували *log-rank* критерій [10]. Статистичний аналіз проводили з використанням прикладних ліцензійних програм GraphPadPrism 6 та Origin 7.0. Різницю між показниками вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що генерування O_2^- нейтрофілами відбувається після активації НАДФ·Н-оксидази — багатоконпонентного білкового комплексу, який продукує та переносить електрони на молекулярний кисень з утворенням супероксидних радикалів.

На рис. 1 наведено дані щодо швидкості генерування O_2^- НАДФ·Н-оксидазою нейтрофілів у хворих на РПК. У 16 (28%) пацієнтів до початку лікування активність генерування O_2^- нейтрофілами в середньому становила $0,24 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв і була близькою до показників донорів ($0,23 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв). У більшості хворих ($n = 42$; 72%) до лікування цей показник був підвищений і перебував у межах $0,25$ – $0,48$ нМ/10⁵ клітин·хв ($0,36 \pm 0,01$; $p < 0,05$). У підгрупі з незміненою швидкістю генерування

O_2^- дещо переважали пацієнти з II стадією РПК порівняно з хворими з III стадією (відповідно 11 (69%) проти 5 (31%) осіб; $p > 0,05$). У підгрупі з підвищенням дослідженого показника розподіл пацієнтів за стадією захворювання був практично рівномірним (відповідно 23 (55%) проти 19 (45%) осіб). Медіана швидкості генерування O_2^- у хворих на РПК до початку лікування становила $0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв; показник менше медіани був у 30 осіб, більше — у 28. Розподіл пацієнтів відносно медіани у групах лікування був практично однаковим: генерування O_2^- більше медіани — у 19 (54%), менше медіани — у 16 (46%) хворих I групи, тоді як II групи — у 12 (52%) та 11 (48%) пацієнтів відповідно. Після 1-го сеансу НПТ у хворих II групи, які отримували тегафур під час опромінення, реєстрували зниження рівня швидкості генерування O_2^- у межах від $0,09$ до $0,20$ нМ/10⁵ клітин·хв (у середньому $0,14 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв) порівняно з I групою (НПТ без радіомодифікації) — від $0,16$ до $0,23$ нМ/10⁵ клітин·хв ($0,18 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв; $p < 0,05$). Після 20-го сеансу НПТ активність НАДФ·Н-оксидази у хворих практично не відрізнялася від значень донорів в обох групах (I група — $0,22 \pm 0,04$, II група — $0,20 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв). Перед операцією цей показник знову достовірно підвищувався в обох групах, але різною мірою. У I групі він становив $0,37 \pm 0,02$ нМ/10⁵ клітин·хв, у II групі — $0,28 \pm 0,01$ нМ/10⁵ клітин·хв, при цьому різниця між групами була достовірною ($p < 0,05$). Таким чином, вплив НПТ проявився у транзиторному зниженні O_2^- -генеруючої активності нейтрофілів в обох групах хворих. В учасників I групи, які пройшли лише курс НПТ, рівень O_2^- на момент операції знову зростає, перевищивши медіану показника ($> 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв). Водночас у хворих, які на фоні НПТ отримували тегафур, активність генерування O_2^- хоч і зростає, але не досягла медіани ($< 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв).

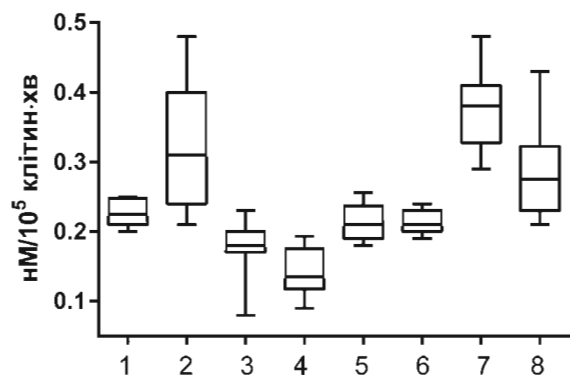


Рис. 1. O_2^- -генеруюча активність нейтрофілів у крові хворих на РПК: 1 — донори; 2 — хворі до лікування; 3 та 4 — хворі I та II груп відповідно через добу після початку НПТ; 5 та 6 — хворі I та II груп відповідно після 20 сеансів НПТ; 7 та 8 — хворі I та II груп відповідно через 4–5 тиж після закінчення курсу НПТ (перед операцією)

При пухлинному процесі активація нейтрофілів реалізується за умов утворення функціональної НАДФ·Н-оксидази шляхом взаємодії цитозольних компонентів (p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} та Rac 2) із мембранним флавоцитохромом b558 (gp91^{phox} та p22^{phox}) [1], що може бути мішенню для регулювання активності нейтрофілів.

iNOS, як і НАДФ·Н-оксидаза, забезпечує регуляторну та цитотоксичну активність нейтрофілів, генеруючи NO, який при злоякісній трансформації проявляє як про-, так і протипухлинну активність. При дослідженні активності iNOS у хворих на РПК на етапі встановлення діагнозу загалом виявлено нижчі її рівні ($0,39 \pm 0,017$ нМ/10⁵ клітин·хв) порівняно з показниками донорів ($1,45 \pm 0,02$ нМ/10⁵ клітин·хв; $p < 0,01$). Медіана активності iNOS у хворих на РПК становила $0,41$ нМ/10⁵ клітин·хв. Показник менше медіани мав 31 пацієнт, більше медіани — 27. Після 1-го сеансу НПТ активність iNOS у I та II групах сягала $0,43 \pm 0,01$ та $0,46 \pm 0,03$ нМ/10⁵ клітин·хв відповідно, після 20-го сеансу — $0,42 \pm 0,05$ нМ/10⁵ клітин·хв у I групі та $0,43 \pm 0,02$ нМ/10⁵ клітин·хв — у II групі ($p > 0,05$ при порівнянні груп в обидва терміни дослідження); перед операцією цей показник становив у середньому $0,42 \pm 0,03$ нМ/10⁵ клітин·хв у хворих обох груп. Це свідчить про те, що НПТ без та із застосуванням тегафуру не впливає на процеси генерування NO нейтрофілами (рис. 2).

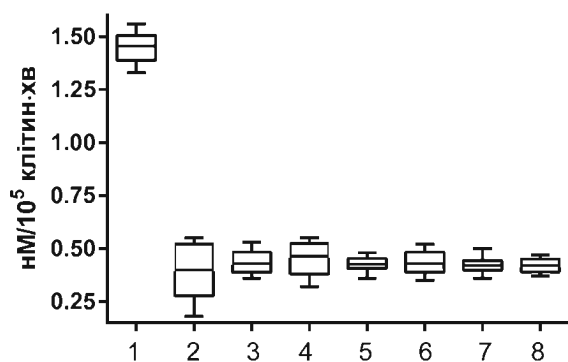


Рис. 2. Швидкість генерування NO нейтрофілами у крові хворих на РПК: 1 — донори; 2 — хворі до лікування; 3 та 4 — хворі I та II груп відповідно через добу після початку НПТ; 5 та 6 — хворі I та II груп відповідно після 20 сеансів НПТ; 7 та 8 — хворі I та II груп відповідно через 4–5 тиж після закінчення курсу НПТ (перед операцією)

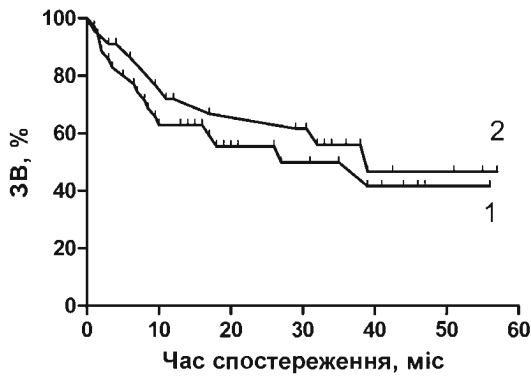
Швидкість генерування O₂^{·-} та NO у хворих на РПК має кореляційний зв'язок зі стадією пухлинного процесу ($r = 0,76$ і $r = 0,69$ відповідно) та розміром пухлини ($r = 0,54$ і $r = 0,67$); не залежить від віку пацієнтів ($r = 0,08$ і $r = 0,14$), статі ($r = 0,21$ і $r = 0,17$), ступеня диференціювання клітин пухлини ($r = 0,24$ і $r = 0,16$).

Низькі рівні NO-генеруючої активності нейтрофілів в обох групах пацієнтів із РПК можуть бути пояснені безпосереднім O₂^{·-}- та NO-залежним порушенням функціональної активності гему ферменту.

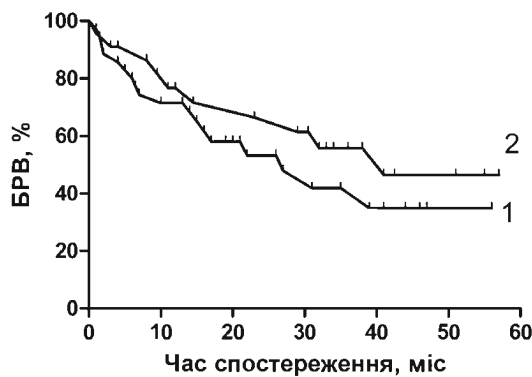
NO може взаємодіяти з гемовим залізом цитохрому P450 з утворенням комплексу NO-цитохром P450, а також, дифундуючи в еритроцити, реагувати із гемовим залізом оксигемоглобіну (HbO₂) та утворювати комплекси NO-гемоглобін (NOHb) [1, 2]. NO, взаємодіючи з негемовим залізом FeS-білків дихального ланцюга мітохондрій, призводить до порушення механізму транспорту електронів, внаслідок чого ініціюється процес генерування супероксидних радикалів і формується клітинна гіпоксія. За умов неукомплектованості індукцибельної NO-синтази кофактором біоптерином BH₄ фермент проявляє НАДФ·Н-оксидазну активність і генерує супероксидні радикали замість NO. Оксид азоту може взаємодіяти з супероксидними радикалами з утворенням сильного окисника — пероксинітриду (ONOO⁻). Крім того, у попередніх наших дослідженнях [11] було показано, що NO може зв'язуватися з церулоплазміном. Враховуючи вищезазначені механізми зниження рівнів NO, генерованих нейтрофілами, і, як наслідок, зменшення його протипухлинної активності у хворих на РПК, важливо застосовувати терапевтичні впливи з метою корекції рівнів оксиду азоту.

Першим етапом аналізу впливу досліджених показників на загальну та безрецидивну виживаність (ЗВ, БРВ) хворих було визначення останніх у I і II групах у цілому (без розподілу пацієнтів за рівнем генерування O₂^{·-} і NO). У I групі 5-річна ЗВ становила 42%, медіана виживаності (МВ) — 36 міс; у групі II — 43% та 41 міс відповідно (відношення ризиків (ВР) 1,34; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,62–2,90; $\chi^2 = 0,536$; $p = 0,464$). 5-річна БРВ сягала 38 і 43%, МВ — 30 і 39 міс відповідно (ВР 1,47; 95% ДІ 0,69–3,12; $\chi^2 = 0,991$; $p = 0,319$) (рис. 3). Тобто дещо кращою була виживаність у II групі, але різниця статистично виражена на рівні тенденції.

Аналізували також 5-річну ЗВ та БРВ хворих залежно від рівня активності НАДФ·Н-оксидази до лікування. У пацієнтів ($n=28$), в яких до лікування активність НАДФ·Н-оксидази була більше медіани ($> 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв), 5-річна ЗВ становила 40% із МВ 39 міс (ВР 2,85; 95% ДІ 1,06–7,11), БРВ — 30% і 23 міс відповідно (ВР 2,25; 95% ДІ 1,03–4,81). У хворих ($n=30$) з низькою швидкістю генерування O₂^{·-} (менше медіани) ЗВ сягала 78%, МВ не досягнуто (ВР 0,35; 95% ДІ 0,14–0,95; $\chi^2 = 4,25$; $p = 0,039$), БРВ становила 65%, МВ не досягнуто (ВР 0,45; 95% ДІ 0,21–0,97; $\chi^2 = 4,10$; $p = 0,043$; рис. 4). Таким чином, виживаність хворих із низькою швидкістю генерування O₂^{·-} була достовірно вищою порівняно з пацієнтами з високим показником активності НАДФ·Н-оксидази (при оцінці загальної групи хворих, без урахування групи лікування). Аналіз ЗВ і БРВ окремо у I і II групах підтвердив встановлену та описану вище залежність виживаності від швидкості генерування O₂^{·-}, але при всіх варіантах порівняння різниця була на рівні тенденції. При зіставленні ЗВ: генерування O₂^{·-} більше медіани, I група



а

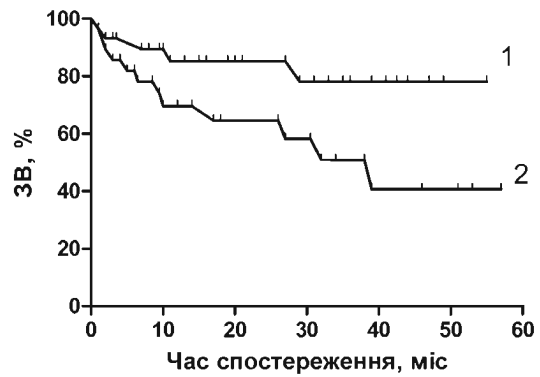


б

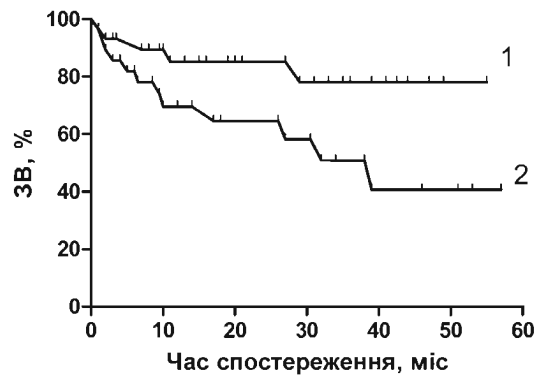
Рис. 3. ЗВ (а) та БРВ (б) хворих на РПК I (1) та II (2) груп (без розподілу пацієнтів за рівнем генерування O_2^-). Оцінка виживаності за Капланом — Мейером, log-rank тест, при порівнянні ЗВ $p = 0,464$, БРВ — $p = 0,319$

проти II групи — $p = 0,62$; генерування O_2^- менше медіани, I група проти II групи — $p = 0,43$; I група, O_2^- більше медіани проти O_2^- менше медіани — $p = 0,28$; II група, O_2^- більше медіани проти O_2^- менше медіани — $p = 0,43$. При порівнянні БРВ: генерування O_2^- більше медіани, I група проти II групи — $p = 0,60$; генерування O_2^- менше медіани, I група проти II групи — $p = 0,40$; I група, O_2^- більше медіани проти O_2^- менше медіани — $p = 0,23$; II група, O_2^- більше медіани проти O_2^- менше медіани — $p = 0,47$. Отже, встановлено достовірний вплив швидкості генерування O_2^- НАДФ-Н-оксидазою до початку лікування на ЗВ та БРВ пацієнтів із РПК.

При аналізі 5-річної ЗВ і БРВ хворих на РПК залежно від ступеня зниження NO на етапі встановлення діагнозу виявлено, що у пацієнтів ($n=27$), які до лікування мали вищу активність iNOS ($> 0,41$ нМ/10⁵ клітин·хв), 5-річна ЗВ становила 76%, МВ не досягнуто (ВР 0,46; 95% ДІ 0,18–1,23), БРВ — 65%, МВ не досягнуто (ВР 0,48; 95% ДІ 0,23–1,08). У хворих ($n=31$) із низьким показником ($< 0,41$ нМ/10⁵ клітин·хв) ЗВ сягала 48%, МВ — 39 міс (ВР 2,20; 95% ДІ 0,81–5,44; $\chi^2 = 2,32$; $p = 0,13$), БРВ — 35%, МВ — 23 міс (ВР 2,08; 95% ДІ 0,93–4,32; $\chi^2 = 3,11$; $p = 0,078$). Тобто виявлено залежність ЗВ і БРВ хво-



а



б

Рис. 4. ЗВ (а) та БРВ (б) хворих на РПК II–III стадії залежно від O_2^- -генеруючої активності нейтрофілів до лікування: менше медіани ($< 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв) — 1, більше медіани — 2. Оцінка виживаності за Капланом — Мейером, log-rank тест, при порівнянні ЗВ $p = 0,039$, БРВ — $p = 0,043$

рих на РПК від швидкості генерування NO до початку лікування на рівні тенденції. Для оцінки прогностичного значення цього показника потрібні подальші дослідження зі збільшенням когорти учасників.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток РПК викликає достовірне підвищення O_2^- -генеруючої активності та зниження активності iNOS нейтрофілів периферичної крові пацієнтів із пухлинним процесом II–III стадії.

2. Застосування НПТ і НПТ з одночасним введенням радіомодифікатора викликало транзиторне зниження швидкості генерування O_2^- ; водночас вплив НПТ із хіміорадіомодифікацією препаратом тегафур був більш тривалим і вираженим. Не виявлено достовірного впливу застосованих режимів передопераційного лікування на процеси генерування NO нейтрофілами.

3. ЗВ і БРВ пацієнтів, у яких до початку лікування активність НАДФ-Н-оксидази була менше медіани показника у хворих на РПК II–III стадії ($< 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв), виявилися статистично достовірно кращими, ніж у пацієнтів із вищою активністю генерування O_2^- ($> 0,31$ нМ/10⁵ клітин·хв) при обох схемах передопераційного лікування.

4. Одержані дані вказують на можливу перспективність визначення $O_2^{\cdot-}$ -генеруючої активності нейтрофілів периферичної крові хворих на РПК як додаткового прогностичного чинника.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурлака АП, Сидорик ЕП. Редоксзависимые молекулы в механизмах опухолевого процесса. К: Наукова думка, 2014. 255 с.
2. Бурлака АП, Сидорик ЕП. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. К: Наукова думка, 2006. 227 с.
3. Jablonska E, Pużewska W, Marcińczyk M, et al. iNOS expression and NO production by neutrophils in cancer patients. Arch Immunol Ther Exp 2005; 53: 175–9.
4. Jablonski J, Jablonska E, Leonik A. The effect of N-nitrosodimethylamine on Bax and Mcl-1 expression in human neutrophils. Bull Environ Contam Toxicol 2011; 87: 638–42.
5. Granot Z, Henke E, Comen E, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung. Cancer Cell 2011; 20: 300–14.
6. Jahani-Asl A, Bonni A. iNOS: a potential therapeutic target for malignant glioma. Curr Mol Med 2013; 8: 1241–9.
7. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, et al. Nitric oxide and cancer: a review. World J Surg Oncol 2013; 11: 118–27.
8. Ковальчук ЛВ, Игнатъева ГА, Ганковская ЛВ. Иммунология. Практикум: Учеб. пособ. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 194 с.
9. Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, et al. Effects of radical oxygen species and NO: formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues. Exp Oncol 2006; 28: 49–53.
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Stat Ass 1958; 53: 457–81.
11. Бурлака АП, Ганусевич ІІ, Голотиук ВВ та ін. Порушення у системі церулоплазмін-трансферин у хворих на рак прямої кишки. Онкологія 2014; 16: 206–10.

INFLUENCE OF NEUTROPHILS $O_2^{\cdot-}$ AND NO-GENERATING ACTIVITY ON THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

A.P. Burlaka, V.V. Golotiuk, A.V. Vovk, S.M. Lukin, E.P. Sydoryk

Summary. Aim: to explore the features of superoxide radicals ($O_2^{\cdot-}$) and nitric oxide (NO) generation by neutrophils of blood of patients with rectal cancer (RC) and the correlation between these parameters and sur-

vival rates. **Object and methods:** neutrophils isolated from the blood of 58 patients with RC at stage II–III and those of 20 healthy donors were investigated. The determination of $O_2^{\cdot-}$ - and NO-generating activity of neutrophils was performed by electron paramagnetic resonance method using the spin trap technology. **Results:** in the vast majority of cancer patients high levels of $O_2^{\cdot-}$ -generating activity of neutrophils were revealed. During the neoadjuvant radiotherapy (NRT) and NRT with simultaneous injection of a radiomodifier a transient decrease of $O_2^{\cdot-}$ -generating activity of neutrophils was observed in both groups of patients. In the group I of patients who received only NRT course, before the surgery $O_2^{\cdot-}$ -level increased again, exceeding the median of the index ($> 0.31 \text{ nM}/10^6 \text{ cell}\cdot\text{min}$). Although in patients who were receiving tegafur on the background of NRT (group II) $O_2^{\cdot-}$ -generation activity increased, but it had not reached the median ($< 0.31 \text{ nM}/10^6 \text{ cell}\cdot\text{min}$). A significant decrease in NO-generating activity of neutrophils was registering at all stages of the study (before treatment, during the NRT, before surgery). The overall survival and relapse-free survival of patients, whose level of activity of NADPH-oxidase before the treatment was less than the median ($< 0.31 \text{ nM}/10^6 \text{ cells}\cdot\text{min}$), statistically were significantly better than in patients with higher activity of $O_2^{\cdot-}$ -generation ($> 0.31 \text{ nM}/10^6 \text{ cells}\cdot\text{min}$) for both pre-surgery schemes. **Conclusion:** monitoring of superoxide-generating activity of neutrophils in patients with RC may be an additional indicator for the prediction of treatment effectiveness.

Key Words: rectal cancer, neutrophils, NADPH-oxidase, inducible NO-synthase, neoadjuvant radiotherapy, tegafur.

Адреса для листування:

Бурлака А.П.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Одержано: 25.02.2015