

*Ирина Ивановна Матвеева, Галина Николаевна Зубрихина,
Эрна Гаспаровна Горожанская, Марина Михайловна Добровольская*

ОКСИД АЗОТА И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Клинико-диагностическая лаборатория Централизованного клинико-
лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва (115478, РФ, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 24)*

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, клинико-диагностическая лаборатория, Зубрихина Галина
Николаевна; e-mail: zubrlab@list.ru

В сыворотке крови 84 нелеченных онкологических больных с различной локализацией злокачественного процесса определяли содержание оксида азота — потенциально токсичного вещества, участвующего в регуляции различных биохимических процессов. Степень эндогенной интоксикации организма оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида и глутатиона в эритроцитах. Изучали также роль оксида азота в развитии анемии у онкологических больных. В качестве контроля были обследованы 60 практически здоровых лиц. Показано, что содержание оксида азота достоверно снижено у 68,1% больных независимо от локализации первичной опухоли. Обнаружена прямая корреляция между содержанием оксида азота и глутатионом, а также отмечена обратная корреляция между продукцией оксида азота и уровнем малонового диальдегида. Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли оксида азота в развитии токсического синдрома, возникающего при инициации окислительного стресса. Исследования в этом направлении могут способствовать разработке новых подходов к профилактике эндогенной интоксикации при помощи препаратов с антиоксидантными свойствами, особенно при химиотерапии.

Ключевые слова: оксид азота, малоновый диальдегид, глутатион, гемоглобин, онкологические больные.

В последние годы широко обсуждается патогенетическая роль свободных радикалов кислорода и инициируемых ими процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии тяжелых заболеваний, в том числе онкологических. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что свободные радикалы являются ключевыми регуляторами различных физиологических и биохимических процессов, необходимых для нормального функционирования клетки. В настоящее время при изучении механизмов инициации ПОЛ и развития окислительного стресса особое значение придается исследованиям роли оксида азота (NO) как свободного радикала в регуляции важнейших биологических процессов. Биологическое действие NO общепризнано после идентификации его как эндотелий-зависимого фактора релаксации сосудов, ответственного за мощные ва-

зодилатирующие свойства стимулированного эпителия. Установлено, что основным вазодилатирующим компонентом эндотелий-зависимого фактора релаксации сосудов является NO. Более того, оказалось, что спазмолитическое действие лекарственных препаратов, основу которых составляют различные нитрозо- и нитросоединения (в частности, нитроглицерин, нитропруссид и другие нитровазодилаторы), зависит от их способности генерировать в организме NO.

Открытие биологической роли NO в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы является одним из выдающихся достижений в области физиологии и медицины. За это открытие в 1998 г. трем американским ученым — R. F. Furchgott, F. Murad, L. J. Ignarro — была присуждена Нобелевская премия. Их исследования легли в основу разработки новой области — биологии NO. В результате огромного числа исследований было установлено, что NO обладает широким спектром биологического действия. Показано участие NO не только в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, но и в

работе центральной и вегетативной нервной деятельности, в функционировании желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, в деятельности секреторных тканей и органов дыхания, в системе гемостаза. Все это придает NO особую роль при развитии патологических процессов.

За прошедшие годы установлено, что NO в организме человека непрерывно продуцируется ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина при помощи синтазы оксида азота (КФ 1.14.13.19) и служит универсальным регулятором различных сторон метаболизма. Молекула NO содержит неспаренный электрон, т. е. является свободным радикалом и легко реагирует с другими соединениями, имеющими свободный радикал. Следует подчеркнуть, что генерирование свободных радикалов — частиц, имеющих неспаренный электрон и обладающих вследствие этого высокой реакционной способностью, — необходимый процесс в жизнедеятельности нормальной клетки. Стабильность гомеостаза организма в значительной степени обеспечивается NO, являющимся основным регулятором внутри- и межклеточных процессов, связанных со свободнорадикальным окислением.

В то же время NO является потенциально токсичным, так как при взаимодействии с супероксидным анионом NO образует токсичный пероксинитрит (ONOO^-), который может продуцировать высокореакционные гидроксильные радикалы, способствуя развитию окислительного стресса. В этом случае проявляется токсическое действие NO, приводящее к синдрому эндогенной интоксикации организма. Образование нитроксильного радикала наряду с другими формами кислорода является ключевым звеном деструкции клеточных мембран. Разрушение структурной целостности клеточных мембран и накопление токсичных продуктов, опасных для жизнедеятельности клетки, служит одной из причин токсического синдрома, наблюдающегося при тяжелых патологических состояниях, в том числе при развитии злокачественной опухоли в организме.

Согласно современным представлениям, одна из основных причин эндогенной интоксикации у онкологических больных — тяжелые, подчас необратимые изменения в метаболических процессах, возникающие при окислительном стрессе. Вопрос о роли NO в функционировании систем, регулирующих продукцию свободных радикалов при онкологических заболеваниях, до сих пор не решен. Практически не изучено влияние продукции NO на степень эндогенной интоксикации организма при развитии в нем опухоли. В то же время одновременное изучение содержания NO и показателей, отражающих степень интоксикации организма, может способствовать разработке патогенетических основ для ранней диагностики и профилактики токсических проявлений в организме онкологического больного, в том числе при анемическом синдроме, сопровождающем в большинстве случаев злокачественное заболевание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 60 практически здоровых людей в возрасте 25—60 лет и 84 ранее нелеченных онкологических больных с различной локализацией злокачествен-

ного процесса (желудок — 27, толстая кишка — 26, яичники — 15, шейка матки — 10, молочная железа — 6).

Общее содержание нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитрата до нитрита гранулами кадмия в присутствии цинка и измеряли при длине волны 546 нм [1]. Результаты выражали в микромолях на 1 л сыворотки. В литературе описано множество методов количественной оценки конечных метаболитов NO в различных биологических жидкостях. Исследователи предлагают электрохимические, флуоресцентные и хемилюминесцентные методы, капиллярный электрофорез, газовую хроматографию и масс-спектрофотометрию. Однако эти методические приемы сложны, трудоемки, нуждаются в специальном дорогостоящем оборудовании и, следовательно, непригодны для клинической практики. Метод определения содержания NO_x при помощи реактива Грисса относительно простой и хорошо воспроизводимый. При этом следует отметить, что для восстановления нитрата в нитрит исследователи используют кадмий [1], ванадий [6] или нитрат-редуктазу [8]. При последующем определении содержания оксида азота (NO_x) с помощью реактива Грисса были получены вполне сопоставимые результаты, не зависящие от применяемого восстановителя ($26,2 \pm 1,1$; $48,0 \pm 1,7$ и $35,9 \pm 1,6$ мкмоль/л соответственно), что дает основание рекомендовать этот метод для использования в клинико-диагностических лабораториях.

Степень эндогенной интоксикации оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) и глутатиона в эритроцитах. Метод определения содержания МДА основан на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты, и измерении его содержания при длине волны 532 нм [12]. Результаты представляли в микромолях на 1 мл сыворотки. Содержание глутатиона определяли в эритроцитах по реакции с 5,5-дитио-бис (2-нитробензойной кислотой) после 20-минутной инкубации в присутствии глутатионредуктазы и NaDPH [11] и измеряли при длине волны 412 нм. Результаты выражали в микромолях на 1 мл эритроцитов.

Все измерения производили на автоматическом анализаторе «Multiskan Spectrum» фирмы «Thermo Electron Corporation». В работе использовали реактивы фирмы «Sigma». Уровень гемоглобина (Hb) измеряли на аппарате «Advia 120» («Bayer»).

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы «Statistica 6» непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах — U-критерия Манна—Уитни. Корреляционный анализ произведен методом Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в сыворотке крови практически здоровых людей ($n = 60$), как мужчин, так и женщин, содержание NO_x колеблется от 13,6 до 63,6 мкмоль/л и составляет в среднем $28,1 \pm 1,6$ мкмоль/л. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [1; 6; 8].

При исследовании сыворотки крови онкологических больных оказалось, что содержание NO_x достоверно сни-

жено у большинства из них (68,1%) независимо от локализации первичной опухоли (табл. 1). Следует отметить, что низкий уровень NO_x (менее 22 мкмоль/л) был обнаружен и у 19,6% здоровых лиц. При сравнительном анализе оказалось, что наиболее существенное снижение содержания NO_x (на 36,3% ниже нормы) наблюдается у больных раком яичников ($17,9 \pm 1,3$ мкмоль/л). Причина этого может заключаться в агрессивном течении данного заболевания, раннем метастазировании и глубоких нарушениях метаболических процессов в организме. У больных с локализацией злокачественного процесса в других органах снижение содержания NO_x по сравнению с нормой составило от 20,3% (при раке желудка) до 27,1% (при раке шейки матки).

NO представляет собой универсальный регулятор различных биохимических процессов, необходимых для нормального функционирования клетки. Важным механизмом развития эндотоксикоза является окислительный стресс, в инициации которого существенную роль играет NO_x , регулирующий образование активированных кислородных метаболитов [4]. При этом в организме накапливаются токсичные продукты перекисидации, что сопровождается значительным повышением уровня МДА.

Многочисленные данные указывают на то, что повышение содержания МДА — промежуточного продукта свободнорадикального окисления — не только свидетельствует об интенсификации окислительного стресса; являясь токсичным продуктом, МДА, способствует эндогенной интоксикации организма. Выявленные корреляции между повышением содержания МДА и степенью интоксикации организма позволили ученым предложить термин «индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода», а МДА назвать маркером липидной перекисидации и маркером повреждения тканей [10].

По данным исследования содержания МДА, у 75% больных независимо от локализации первичной опухоли уровень этого метаболита в 1,5—1,8 раза выше, чем в норме ($p < 0,001$) (см. табл. 1). Более того, при сравнительном анализе оказалось, что понижение содержания NO_x сопровождается повышением уровня МДА ($r = -0,58$; $p < 0,049$) (табл. 2), а это свидетельствует о накоплении токсичных продуктов перекисидации и повышении степени интоксикации организма. Одной из причин понижения концентрации NO_x может быть образование токсичного пероксинитрита в результате сопряженной реакции NO и супероксида. При этом могут возникать серьезные нарушения в детоксикационной системе организма онкологического больного.

Особый интерес для оценки степени эндотоксикоза вызывают исследования показателей системы глутатиона. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион непосредственно влияет на развитие окислительного стресса, выступая эффективной ловушкой свободных радикалов. Имеются сведения, что глутатион, взаимодействуя с глутатион-S-трансферазой, играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков [13].

В эритроцитах здоровых людей содержание глутатиона колебалось от 0,94 до 1,31 мкмоль/мл эритроцитов и составило в среднем $1,19 \pm 0,07$ мкмоль/мл эритроцитов. У первично обследованных онкологических больных независимо от локализации злокачественного процесса уровень глутатиона был на 40% выше нормы (см. табл. 1). Наиболее высокий уровень глутатиона наблюдался у больных раком желудка и раком толстой кишки ($1,79 \pm 0,06$ и $1,86 \pm 0,07$ мкмоль/мл эритроцитов соответственно). По данным литературы, высокий уровень глутатиона характерен для онкологических больных, устойчивых к лечению химиопрепаратами [2]. И хотя уро-

Таблица 1

Содержание NO , гемоглобина и эндогенная интоксикация у здоровых и больных со злокачественными новообразованиями^а

Исследуемые группы	NO , мкмоль/л	МДА, мкмоль/мл	Глутатион, мкмоль/мл эритроцитов	Гемоглобин, г/л
Практически здоровые (n = 60)	$28,1 \pm 1,6$ (13,6—63,6)	$3,8 \pm 0,1$ (2,2—5,7)	$1,19 \pm 0,07$ (0,94—1,31)	$145,0 \pm 0,4$ (129,0—164,0)
Онкологические больные (n = 84)	$22,1 \pm 1,1^6$ (10,2—52,4)	$5,8 \pm 0,2^6$ (1,63—9,1)	$1,67 \pm 0,09^6$ (0,74—2,88)	$124,0 \pm 1,5^6$ (67,0—161,0)
рак яичников (n = 15)	$17,9 \pm 1,3^6$ (11,3—26,1)	$6,8 \pm 0,5^6$ (4,4—9,1)	$1,69 \pm 0,08^6$ (0,93—2,88)	$127,0 \pm 0,5^6$ (115,0—138,0)
рак шейки матки (n = 10)	$20,5 \pm 1,7^6$ (11,3—42,1)	$4,5 \pm 0,4$ (1,63—5,98)	$1,66 \pm 0,1^6$ (0,96—2,86)	$115,0 \pm 1,1^6$ (67,0—141,0)
рак толстой кишки (n = 26)	$21,2 \pm 1,4^6$ (10,9—41,4)	$6,9 \pm 0,2^6$ (3,42—7,52)	$1,86 \pm 0,07^6$ (1,1—2,4)	$119,0 \pm 0,4^6$ (73,0—151,0)
рак желудка (n = 27)	$22,4 \pm 1,3^6$ (10,9—52,4)	$5,9 \pm 0,2^6$ (2,99—6,5)	$1,79 \pm 0,07^6$ (1,1—2,4)	$124,0 \pm 0,5^6$ (77,0—161,0)
рак молочной железы (n = 6)	$22,3 \pm 1,2^6$ (15,1—39,1)	$5,1 \pm 0,5^6$ (2,39—7,44)	$1,4 \pm 0,1$ (0,74—1,81)	$134,0 \pm 1,2$ (123,0—152,0)

^а В скобках приведен разброс показателей в группе.

⁶ $p < 0,01$ по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Таблица 2

Корреляции уровня NO с показателями эндогенной интоксикации и гемоглобина у здоровых и онкологических больных^a

Показатель	Здоровые			Онкологические больные		
	r Спирмена	t(N-2)	p	r Спирмена	t(N-2)	p
NO — МДА	0,30	2,23	0,03	-0,58	2,05	0,049
NO — глутатион	0,40	3,11	0,003	0,36	2,49	0,02
NO — гемоглобин	-0,74	7,70	0,00002	0,13	1,1	0,27
Гемоглобин — МДА	0,39	3,02	0,003	0,4	3,37	0,001
Гемоглобин — глутатион	0,32	2,39	0,02	0,13	0,87	0,139
МДА — глутатион	0,15	1,04	0,30	0,39	2,4	0,02

^a Корреляция достоверна при $p < 0,05$.

вень глутатиона, зависящий от множества факторов, не может являться абсолютным критерием оценки лекарственной устойчивости, следует отметить определенную связь между уровнем глутатиона и устойчивостью опухоли к химиопрепаратам. Так, лечение цитостатиками больных с опухолями яичников, шейки матки, молочной железы значительно эффективнее, чем у пациентов с опухолями желудка и толстой кишки, и содержание глутатиона у таких больных оказалось достоверно ниже. Эти данные подтверждают, что определение содержания глутатиона в сочетании с оценкой активности глутатион-S-трансферазы может не только иметь прогностическое значение при химиотерапии онкологических больных [3], но и свидетельствовать о существенной роли антипероксидной системы глутатиона в процессах детоксикации.

Одним из наиболее часто встречающихся ранних симптомов эндогенной интоксикации организма при опухолевой патологии являются нарушения в системе кроветворения и гемостаза, в частности нарушения в свертывающей системе, повышение агрегационной способности форменных элементов, изменения в эритроцитарном звене при анемиях и других расстройствах реологических свойств крови. Многочисленными наблюдениями установлено, что у большинства онкологических больных независимо от локализации первичной опухоли уже на ранних стадиях заболевания обнаруживаются первые признаки анемии. Независимо от причины анемии уменьшение содержания Hb существенно снижает качество жизни онкологического больного и является неблагоприятным фактором, ограничивающим возможности противоопухолевого лечения.

Уровень Hb в группе здоровых людей колебался от 129 до 164 г/л, составляя в среднем $145 \pm 0,4$ г/л, что соответствует норме. При сопоставлении результатов оценки содержания Hb и NO_x была выявлена четкая обратная корреляция между этими показателями ($r = -0,74$; $p < 0,000002$). У обследованных онкологических больных средний уровень Hb оказался ниже нормы ($p < 0,05$), при

этом отмечались большие колебания этого показателя (от 67 до 161 г/л). У 48% больных была выявлена анемия, что полностью соответствует данным литературы [7]. В этой группе больных содержание Hb было ниже 120 г/л и составило в среднем $99,3 \pm 3,2$ г/л. В то же время у больных с высоким уровнем NO_x (более 22 мкмоль/л) уровень Hb оказался незначительно, но достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных с содержанием NO_x менее 22 мкмоль/л (табл. 3). Аналогичные результаты, полученные при обследовании пациентов с железодефицитной анемией [8], указывают, что снижение уровня Hb и повышение продукции NO_x — два взаимосвязанных процесса. Однако при одновременном определении содержания МДА и глутатиона не обнаружено значительных различий по изученным показателям у этих больных, хотя содержание этих метаболитов в обеих группах было достоверно выше, чем в норме (см. табл. 3).

Данное обстоятельство дает основание полагать, что нарушение продукции NO_x и накопление при этом высокотоксичных промежуточных продуктов липопероксидации, влияющих на общий гомеостаз организма, не оказывает прямого действия на клетки эритроцитарного ряда и участие NO_x в развитии анемии, скорее всего, является опосредованным. Очевидно, что для окончательного решения этого вопроса необходимо комплексное исследование основных показателей системы эритропоэза с одновременным определением уровня NO_x.

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что NO_x — потенциально токсичное вещество, которое в организме человека широко участвует не только в разнообразных физиологических, но и в патологических процессах. Установлено его двойственное действие — от регуляторной роли в различных биохимических процессах до токсического влияния на клетку. Взаимодействие NO с активными формами кислорода и инициация при этом окислительного стресса во многом определяют токсические эффекты NO [5; 9]. Полученные результаты могут иметь существенное значение для оценки роли NO в эндогенной интоксикации организма при онкологическом

Таблица 3

Уровни МДА, глутатиона и гемоглобина у больных с разным уровнем NO

Группы онкологических больных с разным уровнем NO	NO, мкмоль/л	МДА, мкмоль/мл	Глутатион, мкмоль/мл эритроцитов	Гемоглобин, г/л
NO < 22 мкмоль/л	15,6 ± 0,55	6,1 ± 0,19	1,59 ± 0,12	128,0 ± 3,8
NO > 22 мкмоль/л	29,5 ± 1,08 ^a	5,5 ± 0,20 ^a	1,7 ± 0,10	114,0 ± 4,9 ^a

^a Достоверно по сравнению с показателями в группе больных с низким уровнем NO.

заболевании, а также для разработки новых подходов к профилактике эндогенной интоксикации с помощью препаратов-антиоксидантов, особенно при химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови // Биомед. химия. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 79—85.
2. Горожанская Э. Г., Королева Е. Ю., Егорова Н. И. и др. Роль глутатиона и глутатион-S-трансферазы в лекарственной устойчивости опухолей // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1998. — Т. 125, № 6. — С. 562—565.
3. Горожанская Э. Г., Ларионова В. Б., Зубрихина Г. Н. и др. Содержание глутатиона и активность глутатион-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии больных раком яичников // Рос. онкол. журн. — 2002. — № 5. — С. 29—33.
4. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологические аспекты. — М., 2001. — 343 с.
5. Киричук В. Ф., Андронов Е. В., Иванов А. Н., Мамонтова Н. В. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2007. — № 4. — С. 14—21.
6. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб.

диагн. — 2005. — № 6. — С. 15—18.

7. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез, лечение рекомбинантным эритропоэтином // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 50—54.
8. Choi J. W., Pais S. H., Kim S. K. et al. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents // Ann. Hematol. — 2002. — Vol. 81. — P. 1—6.
9. Demchenko I. T., Boso A. E., O'Neil T. J. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen // J. Appl. Physiol. — 2000. — Vol. 88. — P. 1381—1389.
10. Hultqvist M., Hegbrant J. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde is markers of oxygen free radical production during hemodialysis // Clin. Nephrol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 37—46.
11. 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. — Vol. 27, № 3. — P. 502—522.
12. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Anal. Biochem. — 1978. — Vol. 86, № 1. — P. 271—278.
13. Vina J. (Ed.) Glutathione metabolism and physiological functions. — Boston, 1990. — 378 p.

Поступила 17.04.2008

*Irina Ivanovna Matveeva, Galina Nikolaevna Zubrikhina,
Erna Gasparovna Gorozhanskaya, Marina Mikhailovna Dobrovolskaya*

NITRIC OXIDE AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN CANCER PATIENTS

*Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical
Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh.,
Moscow, 115478, Russian Federation)*

Address for correspondence: Zubrikhina Galina Nikolaevna, Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: zubrlab@list.ru

Nitric oxide, a potentially toxic substance involved in regulation of various biochemical processes, was measured in sera from 84 untreated patients with cancer of various sites. Degree of endogenous intoxication was assessed by serum concentration of malondialdehyde and glutathione in erythrocytes. The role of nitric oxide in anemia development in cancer patients was also evaluated. Sixty healthy subjects were enrolled in the control group. Nitric oxide concentration was significantly reduced in 68.1% of patients irrespective of site of the primary. There was a direct relationship between contents of nitric oxide and glutathione, and a reverse relationship between nitric oxide production and malondialdehyde. These findings demonstrate that nitric oxide plays an important role in development of toxic syndrome due to initiation of oxidation stress. Study in this field may help to develop novel approaches to prevention of endogenous intoxication especially during chemotherapy, including development of agents with antioxidant properties.

Key words: nitric oxide, malondialdehyde, glutathione, hemoglobin, cancer patients.
