

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПЕРОКСИДАЗИ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ ОНКОГЕНЕЗУ РАКУ ГОРТАНОГЛОТКИ

Раскалей Тетяна Яківна,

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри гістології та ембріології,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;

старший науковий співробітник лабораторії біофізики,

Державна установа «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка

Національної академії медичних наук України»

ORCID: 0000-0002-6737-2381

Раскалей Володимир Борисович,

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри гістології та ембріології,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ORCID: 0000-0002-5240-6278

Рак гортаноглотки характеризується агресивним перебігом, що потребує пошуку альтернативних і надійних маркерів ранньої діагностики. Peroxidase як компонент антиоксидантного статусу відіграє подвійну роль у канцерогенезі, впливаючи на проліферацію та апоптоз клітин.

Мета роботи – аналіз динаміки активності пероксидаз (зокрема, GPx1 та GPx4) як можливих індикаторів агресивності раку гортаноглотки.

Проведено оглядове дослідження наукових джерел за визначеною темою, виданих за останні 10 років. Визначено актуальність досліджуваної теми, зроблено огляд літератури. З'ясовано, що є основними механізмами оксидативного стресу і як це пов'язано з роботою пероксидаз. Визначено кореляційний зв'язок між рівнем пероксидаз і стадією ракового процесу. Доведено, що активність пероксидаз може бути індикатором і прогностичним параметром перебігу раку гортаноглотки. Обґрунтовано причини резистентності до методів лікування раку гортаноглотки за умов високої активності пероксидаз.

Динаміка активності пероксидази є інформативним індикатором стадії онкогенезу. Висока активність на ранніх етапах відображає захисну реакцію, тоді як її падіння є прогностичним маркером декомпенсації та несприятливого прогнозу. Показник ПО рекомендовано для включення в алгоритм моніторингу пацієнтів під час хіміо-променевої терапії.

Ключові слова: рак гортаноглотки, пероксидаза, оксидативний стрес, біомаркери, прогноз виживання.

Raskaliei Tetiana, Raskaliei Volodymyr. Diagnostic and prognostic potential of peroxidase in evaluating hypopharyngeal cancer oncogenesis

Hypopharyngeal cancer is characterized by an aggressive clinical course, which necessitates the search for alternative and reliable markers for early diagnosis. Peroxidase, as a component of the antioxidant status, plays a dual role in carcinogenesis, influencing cell proliferation and apoptosis.

To analyze the dynamics of peroxidase activity (specifically GPx1 and GPx4) as potential indicators of hypopharyngeal cancer aggressiveness.

A comprehensive review of scientific literature published on the subject over the last 10 years was conducted. The relevance of the research topic was established, and a systematic literature review was performed. The core mechanisms of oxidative stress and their functional relationship with peroxidase activity were elucidated. A correlation between peroxidase levels and the stage of the cancerous process was identified. It was demonstrated that peroxidase activity can serve as both an indicator and a prognostic parameter for the clinical course of hypopharyngeal cancer. Furthermore, the factors underlying resistance to treatment modalities in hypopharyngeal cancer under conditions of high peroxidase activity were substantiated.

The dynamics of peroxidase activity serve as an informative indicator of the stage of oncogenesis. High activity in the early stages reflects a protective response, whereas its decline acts as a prognostic marker of decompensation and poor clinical outcome. The peroxidase (PO) index is recommended for inclusion in patient monitoring algorithms during chemoradiotherapy.

Key words: hypopharyngeal cancer, peroxidase, oxidative stress, biomarkers, survival prognosis, oncogenesis.



Вступ. Рак гортаноглотки, на думку деяких науковців, вважається не дуже поширеним у світі й займає 2,5% серед загальної кількості раків органів голови та ший. 95% випадків раку гортаноглотки припадає на плоскоклітинну карциному, решту займають аденокарцинома, саркома та неспідермодні карциноми [1]. Існує статистика, згідно з якою захворюваність на рак гортаноглотки в Україні вважається досить високою і становить 1,5–2,8%, а серед злоякісних пухлин вуха, горла, носа та суміжних ділянок голови й ший – 12–18% [2]. За даними досліджень, ця патологія нерідко (у 15% випадків) супроводжується раком інших органів (ротової порожнини, стравоходу або легень). Найвагомішою причиною раку гортаноглотки, ймовірно, є паління, оскільки хвороба найчастіше діагностується у чоловіків після 50 років. Спеціалісти вважають, що рак гортаноглотки характеризується одним із найгірших прогнозів серед пухлин голови та ший (5-річна виживаність ~25–50%) [1], а лікування супроводжується появою ускладнень і втратою працездатності [2]. Рак гортаноглотки вирізняється складною діагностикою через локалізацію. За даними деяких досліджень, під час первинних діагностичних оглядів шляхом езофагогастроудоденоскопії відсоток невиявлення раку гортаноглотки становить 41,3% [3]. Отже, пошук молекулярних маркерів для ранньої діагностики та прогнозування резистентності до терапії є критичним завданням для науковців.

Плоскоклітинний рак гортаноглотки розвивається в тій частині органу, яка є важкодоступною для ревізії. Власне, це є однією з причин пізньої діагностики. Небезпечним у плані розповсюдження є близьке розташування гортані, стравоходу, легень. За даними наукових джерел, 5% пухлин гортаноглотки розвиваються в посткрикоїдній області, близько 25% походять із задньої стінки глотки, а решта 70% – у грушоподібних синусах [1]. Клінічно рак гортаноглотки проявляється болем, утрудненням ковтання, осиплістю голосу, що найчастіше і, на жаль, свідчить про ураження стравоходу й гортані та про запусненість процесу. Новий метод виявлення ларингофарингеального раку в реальному часі за допомогою системи штучного інтелекту з мультимодальними даними [4] був розроблений групою науковців для підвищення діагностичної точності. Лікування раку гортаноглотки складається з хірургічного видалення частини глотки за ранньої діагностики або глотки й прилеглого органу залежно від ступеня ураження і променевої терапії [5]. Надзвичайно травмуюче лікування, пізня діагностика, неспри-

ятливий прогноз роблять рак гортаноглотки науковою ціллю для вчених-дослідників, а боротьбу з ним справою честі. Успішний пошук прогностичних маркерів хвороби – це реальний шанс для виживання пацієнтів.

Нещодавно була розглянута у новому ракурсі прогностичного маркера одна з родини треонінових протеїнкіназ MAP3K19 (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 19), відома своєю функцією активації відновних процесів шляхом зупинки поділу клітини й стимуляції генів до продукції необхідних білків. MAP3K19 локалізується в ядрі і швидко реагує на травмуючу дію зовнішніх чинників, запускаючи синтез, до прикладу колагену, тому його роль в розвитку фіброзів є очевидною. Була досліджена патологічна активація MAP3K19 макрофагів респіраторного епітелію з розвитком фіброзу легень після тривалого хронічного запалення [6]. Виявилось, що MAP3K19 допомагає раковим клітинам уникати апоптозу й адаптуватися до метаболічного стресу [7]. Нещодавні наукові дослідження довели, що MAP3K19 стимулює прогресування гіпофарингеального раку (рак гортаноглотки), ускладнюючи активацію, дозрівання та функцію дендритних клітин, які є антигенпрезентуючими макрофагами [8]. Тому розглядається варіант експериментального блокування функції MAP3K19 для використання у схемі лікування раку.

Повертаючись до метаболічного стресу, розглянемо зв'язок між ним і розвитком раку глотки. Чому оксидативний стрес виникає унаслідок пошкодження тканин агресивними чинниками і спричиняє розвиток раку? Оксидативний стрес – це патологічний стан, результат дезадаптації клітини за умов надмірного накопичення вільних радикалів кисню за обмежених можливостей його нейтралізувати через вадку або виснаження антиоксидантної системи, через порушення редокс-сигналізації та адаптації [9]. Основними механізмами оксидативного стресу є:

- 1) накопичення активних форм кисню (АФК), які в нормі виробляються в організмі та виконують сигнальні функції (пероксид водню, супероксид-радикал та гідроксильний радикал) [10];

- 2) активний неспарений електрон «відбирає» електрон для нейтралізації й пошкоджує, таким чином, ліпіди (руйнуючи біомембрани), білки (найпоказовішим результатом є інактивація рецепторів; накопичення «уламків» неутілізованих білків, що прискорює старіння клітини), ДНК (мутації генів з активацією їх експресії нетипового епітелію для даної локації (метаплазія) [11], що призводить до раку).

Вочевидь, існує прямий зв'язок між оксидативним стресом і виникненням раку, зокрема й раку гортаноглотки. З іншого боку, за офіційними даними, причинами раку глотки найчастіше є тютюнопаління, уживання алкоголю, хронічні запальні процеси, які можуть бути первинними чи вторинними, як ускладнення основного захворювання.

Роль оксидативного стресу. Опис зв'язку між курінням, алкоголем та хронічним окиснювальним пошкодженням тканин гортаноглотки виглядає як патофізіологічний ланцюг із таких ланок:

- компоненти тютюнового диму містять вільні радикали у великій кількості, які атакують плазмолемі клітин, які трапляються на шляху (епітеліоцити глотки й верхніх дихальних шляхів) [12];
- етанол як основний складник алкоголю є універсальним розчинником; він підвищує проникність плазмолем епітеліоцитів покривного епітелію глотки і дихальних шляхів для компонентів тютюнового диму (нітрозамінів, поліциклічних ароматичних вуглеводнів) й інших токсичних речовин зовнішнього повітря;
- під час розщеплення алкоголю вивільнюється ацетальдегід, який є токсичним, стимулюючи викид додаткових вільних радикалів;
- якщо у складі алкоголю присутні додаткові компоненти, вони здійснюють додатковий токсичний ефект на плазмолемі епітеліоцитів, посилюючи стан оксидативного стресу;
- хронічний вплив тютюнового диму й алкоголю разом знижує рівень глутатіону та активність ферментів (супероксиддисмутази), що робить епітеліоцити слизової оболонки глотки й дихальних шляхів беззахисними перед дією вільних радикалів, що змінюють ДНК, індуюючи синтез факторів канцерогенезу й приводячи до появи плоско клітинного раку.

Є науковим фактом те, що одночасне вживання алкоголю з хронічним тютюнопалінням у 35–38 разів збільшує шанс виникнення раку глотки й дихальних шляхів [13]. Доведено, що алкоголь і тютюновий дим значно знижують 5-річну виживаність у хворих на рак гортаноглотки, яка для цієї локалізації є однією з найнижчих серед пухлин голови та шиї (близько 35–37%) [14].

Мета дослідження – аналіз динаміки активності пероксидаз (зокрема GPx1 та GPx4) як можливих індикаторів агресивності пухлинного процесу та прогностичні перспективи.

Огляд літератури та теоретичне обґрунтування

Біологічна роль пероксидаз. Оскільки основним носієм вільного кисню, здатного нашко-

дити біологічним структурам і згенерувати стан окисного стресу, є пероксид водню (H_2O_2), слід приділити увагу саме тим ферментам, які відповідають за його детоксикацію: каталаза, глутатіонпероксидази (GPx) та пероксиредоксини (Prx). Найшвидше перекис водню в клітині розщеплює каталаза без використання коферментів. Каталаза є маркерним ензимом пероксисом, органел, які, власне, спеціалізуються на цій дії [15]. Функція глутатіонпероксидази GPx1–4 є комплексною через використання відновленого глутатіону (GSH) як донора електронів. Вони відновлюють перекис водню й гідропероксиди ліпідів до спиртів, інактивуючи, таким чином, вільний радикал кисню [16]. Ну й, нарешті, пероксиредоксини здатні знешкодити незначну кількість перекису водню через використання тіоредоксинової системи [17].

Пероксидази в онкогенезі. Оскільки основною роллю пероксидаз (GPx та Prx) є інактивація вільних радикалів, аби зберегти клітину від безпосереднього пошкодження, регенеративного збою через пошкодження ДНК і початку апоптозу, то ті ж самі функції вони виконують і для ракових клітин, уважаючи їх «своїми». Тож дія пероксидаз у цьому разі виглядає пропуклиною, а вони самі є чинниками, що запобігають самознищенню ракових клітин [18]. Отже, ймовіріше, прогресування ракової пухлини супроводжуватиметься збільшенням рівня пероксидаз (GPx та Prx), саме вказуючи цим на погіршення стану хворого й погані прогнози.

Особливості раку гортаноглотки. Локації плоскоклітинної карциноми гортаноглотки вирізняються хронічною гіпоксією, надійним маркером якої є карбангідраза (CA-9). CA-9 нейтралізує внутрішньоклітинне закислення, спричинене інтенсивним гліколізом, сприяючи виведенню в міжклітинний простір із цитоплазми H^+ , закислюючи тим самим його й шкодячи оточуючим клітинам. Кисле оточуюче середовище пухлини провокує каскад окиснювального стресу, який пухлина нівелює шляхом активації пероксидазних систем. Закислюючи міжклітинний матрикс, CA-9 активує матриксні металопротеїнази (MMPs), що руйнують компоненти матриксу, даючи пухлині змогу проростати в сусідні структури та поширюватися по організму. Отже, CA-9 виступає таким собі проміграційним чинником. Слід відзначити функцію CA-9 як індикатора несприятливого прогнозу та резистентності до променевої терапії через стан глибокої гіпоксії уражених ділянок.

Методи діагностики активності пероксидаз. Оскільки рівень експресії пероксидаз корелює

з прогнозами щодо розвитку ракової пухлини гортаноглотки, то надважливим є визначитися з методами точної діагностики активності цих ензимів. Найчастіше в лабораторних умовах для оцінки активності пероксидаз (зокрема, глутатіонпероксидази, каталази та мієлопероксидази) використовують такі методи:

- спектрофотометричний аналіз (метод Пагліа та Валентайна): класичний метод, що базується на моніторингу швидкості окиснення нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH) за відновлення глутатіону;

- флуоресцентні зонди: використання молекул, що змінюють світіння за взаємодії з пероксидами (наприклад, 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїн діацетата (DCFH-DA) або новітні зонди на основі бору);

- ELISA (імуноферментний аналіз): дає змогу точно визначити концентрацію конкретних ізоформ ферментів (наприклад, GPx4) у сироватці або тканинах Abcam Protocols;

- хемілюмінесценція: використовується для вимірювання активності пероксидаз у фагоцитах через посилення світлового сигналу люмінолом;

- імуногістохімічне дослідження (ИГХ): оцінка експресії GPx1 та GPx4 безпосередньо у біоптатах пухлини;

- біохімічні методи: визначення активності глутатіонпероксидази в сироватці крові та слині (перспективний неінвазивний метод) [19];

- гістохімічні методи, доступні для нас, дають змогу виявити концентрування пероксидаз безпосередньо в гістологічних зрізах пухлин гортаноглотки. Найпоширенішим є метод із використанням діамінобензидину (DAB), який під дією ферменту утворює нерозчинний коричневий осад у місцях активності пероксидаз.

Основними гістохімічними підходами до виявлення пероксидаз у зрізах тканин гортаноглотки можуть бути такі, як:

- класичний метод за Гремом – Карновським: використання DAB та пероксиду водню. Він вважається «золотим стандартом» для виявлення мієлопероксидази та інших пероксидаз у патоморфології [20];

- використання АЕС (3-аміно-9-етилкарбазол): дає яскраво-червоний осад, що зручно для контрастування із синім гематоксиліном;

- електронно-мікроскопічна гістохімія: дає змогу виявити пероксидазну активність на рівні органел (мітохондрій, пероксисом).

Діагностична цінність пероксидаз. Діагностична цінність пероксидаз доведена науково й

використовується в онкології для диференційної діагностики ранніх стадій раку (T1–T2) від доброякісних пухлин. Достовірною ознакою малігнізації процесу вважається різкий стрибок експресії пероксидаз як маркерів оксидативного стресу, запущеного ростом ракової пухлини. Зокрема, глутатіонпероксидази (GPx) та мієлопероксидаза (MPO) демонструють значні зміни концентрацій і активності вже на ранніх етапах канцерогенезу гортаноглотки [21].

Прогностичне значення. Наукові дослідження останніх років довели, що висока експресія глутатіонпероксидаз (особливо GPx1 та GPx4) вказує на зниження показників загальної та безрецидивної виживаності хворих на рак гортаноглотки, тому є несприятливим у прогностичному плані показником. Доведено, що основним механізмом дії цих ферментів є блокування каскаду апоптозу та ферроптозу, що робить ракові клітини стійкими до хіміо- та променевої терапії [22]. Резистентність злоякісних пухлин до радіотерапії пояснюється тим, що надмірна експресія пероксидаз (GPx, Ptx) за прогресування онкопроцесу інактивує вільні радикали кисню (АФК), які, власне, є основною зброєю радіотерапії [23].

Комплексна оцінка в онкологічній практиці. Згідно з даними наукової літератури, моніторинг динаміки змін експресії й активності пероксидаз у хворих на рак гортаноглотки в післяопераційний період дає змогу оцінити радикальність видалення пухлини. Зниження показника активності ферментів у післяопераційний період свідчить про успішність проведеної операції, а подальша стабілізація рівня пероксидаз – про стабільну ремісію [24].

Висновки. Огляд наукової літератури за визначеною темою свідчить, що рівень активності пероксидаз є чутливим індикатором переходу від доброякісних станів до ранніх стадій раку гортаноглотки (T1–T2). Гістохімічне визначення цих ферментів дає змогу виявляти патологічні зміни на молекулярному рівні ще до появи виражених морфологічних ознак агресії і дає можливість прогнозувати ймовірний хід захворювання, визначити шанс на виживання та стійку ремісію.

Оскільки пероксидази забезпечують пухлині «редокс-щит», що блокує каскади апоптозу та ферроптозу, даючи змогу раковим клітинам зберігати життєздатність навіть у ворожому мікросередовищі, показник активності пероксидаз дає можливість зорієнтуватися з протоколом антиракової терапії, вибираючи методи, до яких ракові клітини є чутливими.

Список літератури:

1. Hypopharyngeal cancer / D. Escalante, M. H. Howman, O. Sanders, S. Pathak. Last Update: February 18, 2025. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. PMID: 33620797. ID: NBK567720
2. Шумко Б. І., Костюк О. Г. Ретроспективний аналіз отриманих результатів лікування раку гортаноглотки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025. Т. 24, № 3. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.3.2025.41>
3. Differences in clinical characteristics between missed and detected laryngopharyngeal cancers / Y. Kumazawa et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2025. Vol. 40, no. 8. P. 2037–2045. DOI: doi: 10.1111/jgh.17023
4. Real-time detection of laryngopharyngeal cancer using an artificial intelligence system with multimodal data / Y. Li, W. Gu, H. Yue, G. Lei, W. Guo, Y. Wen, H. Tang, X. Luo, W. Tu, J. Ye, R. Hong, Q. Cai, Q. Gu, T. Liu, B. Miao, R. Wang, J. Ren, W. Lei. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21, iss. 1. Art. 698. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04572-y>
5. Prognostic factors affecting the outcome of comprehensive treatment of hypopharyngeal carcinoma / W. Xu, Z. Lyu, Z. Yang, J. Zou, H. Cao. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Kai Ke Za Zhi*. 2014. Vol. 49, iss. 7. P. 533–538. Chinese. PMID: 25257265. https://www.researchgate.net/publication/266254171_Prognostic_factors_affecting_results_of_comprehensive_treatment_of_hypopharyngeal_carcinoma
6. MAP3K19 Promotes the Progression of Tuberculosis-Induced Pulmonary Fibrosis Through Activation of the TGF- β /Smad2 Signaling Pathway / Y. Xia, H. Wang, M. Shao, X. Liu, F. Sun. *Molecular Biotechnology*. 2024. Vol. 66, iss. 11. P. 3300–3310. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00941-6>
7. The protein kinase MAP3K19 phosphorylates MAP2Ks and thereby activates ERK and JNK kinases and increases viability of KRAS-mutant lung cancer cells / Van Hoang, Katherine Nyswaner, Pedro Torres-Ayuso, John Brognard. *Journal of Biological Chemistry*. 2020. Vol. 295. Art. jbc.RA119.012365. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.012365>
8. MAP3K19 promotes hypopharyngeal cancer progression by suppressing dendritic cell maturation through mediating NF- κ B activation and PD-L1 expression / W. Wang, F. Yao, M. Zeng, X. Tuo, Z. Lei, R. Liu, J. Chen, Z. Zhong, J. Liang. *International Immunopharmacology*. 2026. Vol. 172. Art. 116202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2026.116202> PMID: 41564474
9. Oxidative stress: an evolving definition / L. L. Ji, D. Yeo. *Fac Rev*. 2021. Vol. 10. Art. 13. DOI: <https://doi.org/10.12703/r/10-13>. PMID: 33659931
10. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects / H. Sies. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, iss. 9. Art. 852. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>. PMID: 32927924
11. Павліна В., Росс М. Г. Гістологія: підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології : у 2-х т. / пер. з англ. 8-е вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 1. 480 с.
12. Impact of tobacco and alcohol on oxidative stress and antioxidant status in head and neck cancer patients / A. K. Mishra, P. Devgun, S. K. Gupta, S. Sharma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020. Vol. 16, iss. 3. P. 510–515. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2571052/v1>
13. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: A pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium / L. Giralddi, E. Leoncini, R. Pastorino, V. Wünsch-Filho, M. B. de Carvalho, R. V. Lopez, G. Cadoni, D. Arzani, L. Petrelli, K. Matsuo, S. Hosono, J. Y. Zhou, A. Agudo, W. Ahrens, C. Canova, D. I. Conway, M. P. Curado, L. Dal Maso, A. W. Daudt ... S. Boccia. *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, iss. 11. P. 2843–2851. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx486>
14. Oxidative Stress Biomarkers in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Their Clinical Implications: Preliminary Results / B. Verro, C. Saraniti, D. Di Liberto, G. Pratelli, M. Lauricella, D. Carlisi. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13, iss. 3. Art. 667. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030667>. PMID: 40149643
15. Павліна В., Росс М. Г. Гістологія: підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології : у 2-х т. / пер. з англ. 8-е вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 1. 480 с.
16. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 / F. Ursini, M. Maiorino. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020. Vol. 152. P. 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027>
17. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2013. Vol. 1830, iss. 9. P. 3289–3303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
18. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents / H. Sies, D. P. Jones. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020. Vol. 21, iss. 7. P. 363–383. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
19. Determination of glutathione peroxidase activity and oxidized/reduced glutathione ratio in patients with colon cancer / Gökce Kemal, Şeker Dağ. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 22, iss. 2. P. 196–202. DOI: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.22.2.0067>
20. Suvarna S. K., Layton C., Bancroft J. D. Bancroft's theory and practice of histological techniques. 8th ed. [Amsterdam] : Elsevier, 2019. 672 p.
21. Oxidative Stress Biomarkers in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Their Clinical Implications: Preliminary Results / B. Verro, C. Saraniti, D. Di Liberto, G. Pratelli, M. Lauricella, D. Carlisi. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13, iss. 3. Art. 667. DOI: [10.3390/biomedicines13030667](https://doi.org/10.3390/biomedicines13030667). PMID: 40149643
22. Extracellular Glutathione Peroxidase GPx3 and Its Role in Cancer / Caroline Chang, Beth Worley, Rebecca Phaeton, Nadine Hempel. *Cancers*. 2020. Vol. 12, iss. 8. Art. 2197. DOI: [10.3390/cancers12082197](https://doi.org/10.3390/cancers12082197)
23. Radiation-induced alterations in the cancer microenvironment (Review) / H. Liu, X. Zhu, He Z., J. Yang. *Medicine International*. 2026. Vol. 6, iss. 2. Art. 15. DOI: <https://doi.org/10.3892/mi.2026.299>

References:

1. Escalante, D., Howman, M. H., Sanders, O., & Pathak, S. (2025, February 18). Hypopharyngeal cancer. StatPearls Publishing. nih.gov ID: NBK567720
2. Shumko, B. I., & Kostiuk, O. H. (2025). Retrospektyvnyi analiz otrymanykh rezultativ likuvannia raku hortanohlotky [Retrospective analysis of the treatment results of hypopharyngeal cancer]. *Klinichna Anatomii ta Operatyvna Khirurhiia*, 24(3), 57–61. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.3.2025.41>
3. Kumazawa, Y., Ikenoyama, Y., Takamatsu, M., Kido, K., Namikawa, K., Tokai, Y., Yoshimizu, S., Horiuchi, Y., Ishiyama, A., Yoshio, T., Hirasawa, T., Seto, A., Toshiyasu, T., Takahashi, S., & Fujisaki, J. (2025). Differences in clinical characteristics between missed and detected laryngopharyngeal cancers. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 40(8), 2037–2045. doi: 10.1111/jgh.17023
4. Li, Y., Gu, W., Yue, H., Lei, G., Guo, W., Wen, Y., Tang, H., Luo, X., Tu, W., Ye, J., Hong, R., Cai, Q., Gu, Q., Liu, T., Miao, B., Wang, R., Ren, J., & Lei, W. (2023). Real-time detection of laryngopharyngeal cancer using an artificial intelligence system with multimodal data. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), Article 698. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04572-y>
5. Xu, W., Lyu, Z., Yang, Z., Zou, J., & Cao, H. (2014). Prognostic factors affecting the outcome of comprehensive treatment of hypopharyngeal carcinoma [Prognostic factors affecting the outcome of comprehensive treatment of hypopharyngeal carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Kai Ke Za Zhi*, 49(7), 533–538. https://www.researchgate.net/publication/266254171_Prognostic_factors_affecting_results_of_comprehensive_treatment_of_hypopharyngeal_carcinoma
6. Xia, Y., Wang, H., Shao, M., Liu, X., & Sun, F. (2024). MAP3K19 promotes the progression of tuberculosis-induced pulmonary fibrosis through activation of the TGF- β /Smad2 signaling pathway. *Molecular Biotechnology*, 66(11), 3300–3310. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00941-6>
7. Hoang, V., Nyswaner, K., Torres-Ayuso, P., & Brognard, J. (2020). The protein kinase MAP3K19 phosphorylates MAP2Ks and thereby activates ERK and JNK kinases and increases viability of KRAS-mutant lung cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 295(18), Article jbc.RA119.012365. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.012365>
8. Wang, W., Yao, F., Zeng, M., Tuo, X., Lei, Z., Liu, R., Chen, J., Zhong, Z., & Liang, J. (2026). MAP3K19 promotes hypopharyngeal cancer progression by suppressing dendritic cell maturation through mediating NF- κ B activation and PD-L1 expression. *International Immunopharmacology*, 172, Article 116202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2026.116202>
9. Ji, L. L., & Yeo, D. (2021). Oxidative stress: An evolving definition. *Fac Rev*, 10, Article 13. DOI: <https://doi.org/10.12703/r/10-13>
10. Sies, H. (2020). Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), Article 852. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
11. Pavlina, V., & Ross, M. H. (2021). Histology: A textbook and atlas with correlated cell and molecular biology (8th ed., Vol. 1). Kyiv: Medysyna. [in Ukrainian].
12. Mishra, A. K., Devgun, P., Gupta, S. K., & Sharma, S. (2020). Impact of tobacco and alcohol on oxidative stress and antioxidant status in head and neck cancer patients. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 16(3), 510–515. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2571052/v1>
13. Giralaldi, L., Leoncini, E., Pastorino, R., Wünsch-Filho, V., de Carvalho, M. B., Lopez, R. V., Cadoni, G., Arzani, D., Petrelli, L., Matsuo, K., Hosono, S., Zhou, J. Y., Agudo, A., Ahrens, W., Canova, C., Conway, D. I., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., . . . Boccia, S. (2017). Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: A pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Annals of Oncology*, 28(11), 2843–2851. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx486>
14. Verro, B., Saraniti, C., Di Liberto, D., Pratelli, G., Lauricella, M., & Carlisi, D. (2025). Oxidative stress biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma and their clinical implications: Preliminary results. *Biomedicines*, 13(3), Article 667. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030667>
15. Pavlina, V., & Ross, M. H. (2021). Histology: A textbook and atlas with correlated cell and molecular biology (8th ed., Vol. 1). Kyiv: Medysyna. [in Ukrainian].
16. Ursini, F., & Maiorino, M. (2020). Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*, 152, 175–185. doi.org <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027>
17. Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1830(9), 3289–3303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
18. Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
19. Kemal, GÖKCE & Dağ, Şeker. (2023). Determination of glutathione peroxidase activity and oxidized/reduced glutathione ratio in patients with colon cancer. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 22. 196-202. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.22.2.0067>
20. Suvarna, S. K., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). *Bancroft's theory and practice of histological techniques* (8th ed.). Elsevier. www.elsevier.com
21. Verro, B., Saraniti, C., Di Liberto, D., Pratelli, G., Lauricella, M., & Carlisi, D. (2025). Oxidative stress biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma and their clinical implications: Preliminary results. *Biomedicines*, 13(3), Article 667. DOI: 10.3390/biomedicines13030667

22. Extracellular Glutathione Peroxidase GPx3 and Its Role in Cancer / Caroline Chang, Beth Worley, Rebecca Phaeton, Nadine Hempel. *Cancers*. 2020. Vol. 12, iss. 8. Art. 2197. DOI:10.3390/cancers12082197
23. Liu, H., Zhu, X., He, Z., & Yang, J. (2026). Radiation-induced alterations in the cancer microenvironment (Review). *Medicine International*, 6, 15. <https://doi.org/10.3892/mi.2026.299>

Дата першого надходження статті до видання: 29.06.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 24.07.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 14.09.2026