

УДК 615.036.8:57.089.24

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ОСОБЕННОСТИ
ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ
МОНО- И ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ САР**

**Насырова Е.Ю., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В.,
Михеенко А.А., Генинг С.О.**

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru

В эксперименте на животных с экспериментальной асцитной опухолью яичников в плазме крови оценивали параметры окислительной модификации белков кетонного и основного характера, перекисного окисления липидов и активность ферментативного звена антиоксидантной системы через 3 и 8 дней после внутривенного введения цитостатиков в монорежиме и по схеме САР. Установили, что в первые 8 дней после перевивки асцитной опухоли яичников в сыворотке крови крыс возрастает активность процессов липопероксидации, окислительной модификации белков, каталазы при одновременном снижении активности глутатион-S⁻-трансферазы. Моноведение циклофосфана, цисплатины и доксорубина, а также введение этих химиопрепаратов по схеме САР у животных с экспериментальной асцитной опухолью яичников вызывает значительно менее выраженные значимые изменения параметров редокс-зависимых процессов, чем у интактных животных. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывает у животных с асцитной опухолью яичников через 3 дня после введения выраженный окислительный стресс, не возникающий после моноведения циклофосфана, цисплатины и доксорубина.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, химиотерапия, асцитная опухоль яичников

**OXIDATION POTENTIAL AND PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION
OF PLASMA PROTEINS IN EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER
THE BACKGROUND MONO- AND POLYCHEMOTHERAPY
ACCORDING TO CAP SCHEME**

Nasyrova E.Y., Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Mikheenko A.A., Gening S.O.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru

In the experiment on animals with experimental ascites of ovarian tumors in blood plasma was evaluated parameters of oxidative modification of proteins and ketone main character, lipid peroxidation and antioxidant activity of enzymatic chain of 3 and 8 days after intravenous administration of cytostatics in mono and CAP scheme. Found that in the first 8 days after transplantation of ovarian ascites tumor in the blood serum of rats increased activity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, catalase, while reducing the activity of glutathione-S⁻-transferase. Mono infiltration cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin as well as the introduction of these chemotherapy drugs scheme CAP in animals with experimental ascites of ovarian tumors is significantly less marked significant changes in the parameters of the redox-dependent processes than in intact animals. Administering chemotherapy scheme ATS animals causes ovarian ascites tumor 3 days after injection of oxidant stress does not occur after mono infiltration cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin.

Keywords: oxidative modification of proteins, lipid peroxidation, antioxidants, chemotherapy, ovarian ascites tumor

Активные формы кислорода (АФК) представляют собой нормальные метаболиты функционирующей клетки. Однако при определенных состояниях, к которым относят также возникновение и прогрессирование неоплазмы, происходит повышение образование АФК.

Показано, что редокс-зависимые процессы предполагают образование активных форм кислорода (АФК), перекисное окисление липидов (ПОЛ), окислительную модификацию белков (ОМБ) и антиоксидантную защиту (АОЗ). При этом интенсификация свободнорадикальных процессов и снижение буферной ёмкости АОЗ рассматривается как окислительный стресс и является патогенетическим звеном онкозаболеваний [14, 9].

Рак яичников (РЯ) по данным международного агентства по изучению рака (IARC) занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, 5-е место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин и лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний [1].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения РЯ [6]. На поздних стадиях и у ряда больных она становится главным методом лечения [3]. Противоопухолевая химиотерапия сопровождается многочисленными побочными эффектами. Токсическое повреждение органов и тканей вызывается при этом образующимися АФК, продуктами ПОЛ. Следует также учитывать, что химиотерапия

проводится у больных с уже активированными неоплазмой свободнорадикальными процессами [15]. Установлено, что проведение нескольких курсов полихимиотерапии (ПХТ) приводит у ряда больных к накоплению токсических продуктов свободнорадикального окисления и нарушению структуры мембран [4]. В соответствии с этим большинство авторов указывают на способность антиоксидантов улучшать переносимость и отдаленные результаты лечения [15, 8]. В то же время существует мнение о нецелесообразности использования антиоксидантов при химиотерапии цитостатиками.

Целью данного исследования было изучение влияния цитостатиков, вводимых по схеме CAP, на редокс-зависимые процессы в плазме крови крыс с экспериментальным раком яичников.

Материал и методы исследования

Экспериментальная группа состояла из 228 белых беспородных самок крыс массой 180–200 грамм в возрасте 2,5–3 месяца с асцитной опухолью яичников (АОЯ) (банк штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва). Животным внутривенно переливали асцит со средой 199 (1:1), из расчета 0,5 ml асцитической жидкости с опухолевыми клетками и 0,5 ml среды. Животные содержались в стандартных условиях вивария, имели полноценный рацион питания, свободный доступ к воде и пище. На основании практических рекомендаций по лекарственному лечению больных раком яичников от 2014 г. [7] к первой линии относится 3-компонентный режим платиновой химиотерапии – CAP (Цисплатин (ЦП) 50 мг/м², Доксорубинин (ДР) 50 мг/м², Циклофосфан (ЦФ) 500–750 мг/м² в/в).

При введении препаратов по схеме CAP брались половинные дозы на 3-й и 8-й день после введения. Контрольную группу составили 20 интактных крыс. В плазме крови оценивали уровень ОМБ по Е.В. Дубининой [12]. Результаты регистрировали при $\lambda = 346$ нм и $\lambda = 370$ нм (альдегидные и кетонные группы нейтрального характера), при $\lambda = 430$ нм и $\lambda = 530$ нм (соответственно альдегидные и кетонные группы основного характера) в ед.опт.плотности на мг белка. Для оценки ПОЛ в плазме крови определяли по И.А. Волчегорскому количество диеновых конъюгатов (ДК) при $\lambda = 232/220$ нм, кетодиенов (КД) при $\lambda = 278/220$ нм, шиффовых оснований (ШО) при $\lambda = 400/220$ нм [16]. Содержание вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) – оценивали по А.И. Андреевой [13] Для оценки ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови и Эр определяли активность каталазы, глутатион-S`-трансферазы (ГТ) по А.И. Карпищенко [5]. При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилконсона – Манна – Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ (Statistica 6). Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований была выявлена значимая активация окислительной модификации белков (ОМБ) и уровня КД в плазме крови животных-опухоленосителей по сравнению с интактными животными.

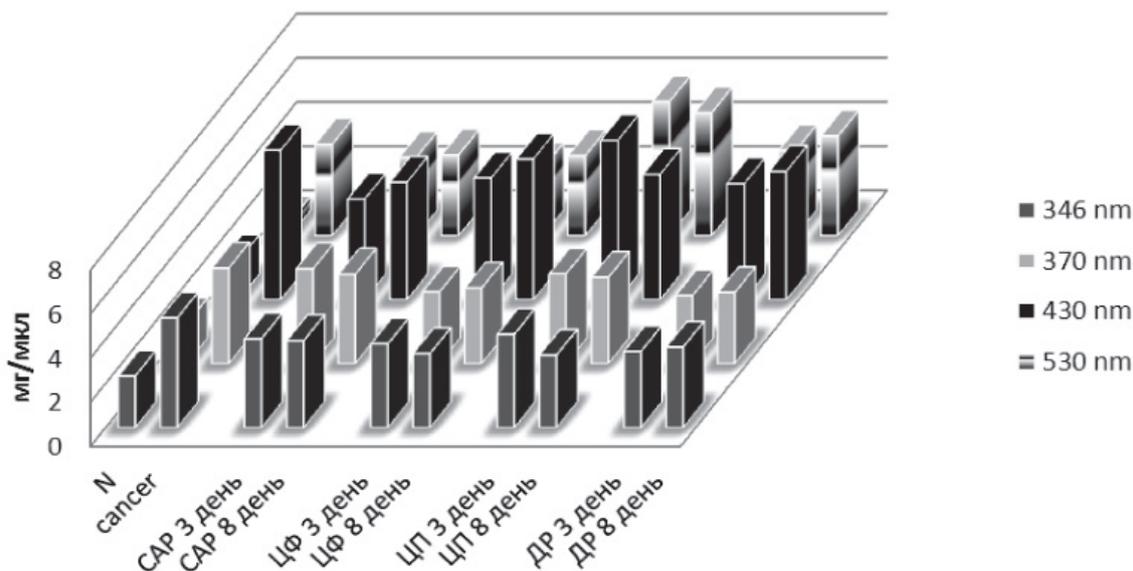


Рис. 1. Изменение уровня продуктов окислительной модификации белков в плазме крови после введения химиопрепаратов

При этом содержание альдегидных групп нейтрального характера при 346 нм у животных с РЯ составило $4,956 \pm 0,326$ ед./мг белка против $2,330 \pm 0,517$ ед./мг белка в контроле. Количество кетонных групп нейтрального характера, регистрируемое при 370 нм, составило $4,333 \pm 0,796$ ед./мг белка против $1,802 \pm 0,404$ ед./мг белка в контроле. Содержание карбонильных производных основного характера ($\lambda = 530$ нм) составило $0,825 \pm 0,104$ ед./мг белка против $0,124 \pm 0,049$ ед./мг белка в контроле (рис. 1). Повышение уровня продуктов ОМБ может свидетельствовать о возникновении карбонильного стресса у животных с АОЯ.

Изо всех изученных параметров ПОЛ достоверным было возрастание уровня

КД ($0,108 \pm 0,014$ ед.опт.плот./мл против $0,099 \pm 0,018$ ед.опт.плот./мл в контроле) (рис. 2). Это не противоречит данным литературы, согласно которым в первые 20 дней после трансплантации опухоли активность процессов ПОЛ в сыворотке крыс может как возрастать, так и снижаться [2].

Исследования на животных также свидетельствуют о фазности изменения антиоксидительной активности сыворотки крови: вначале она может повышаться, а затем падать ниже уровня нормы. Обращает на себя внимание разнонаправленное изменение активности GST и каталазы в динамике прогрессирования опухоли. Повышение активности каталазы может быть объяснено с точки зрения данных о том, что продукция H_2O_2 опухолевыми клетками выше, чем нормальными [10].

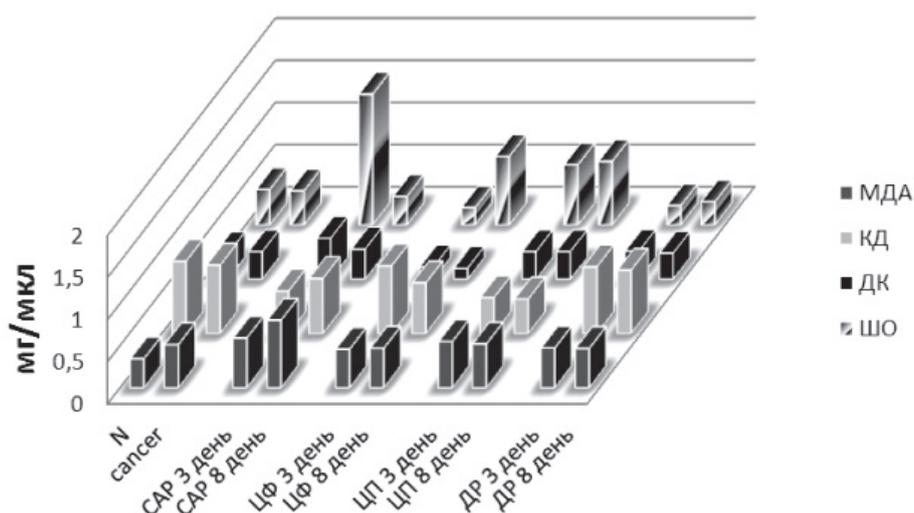


Рис. 2. Изменение уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови после введения химиопрепаратов

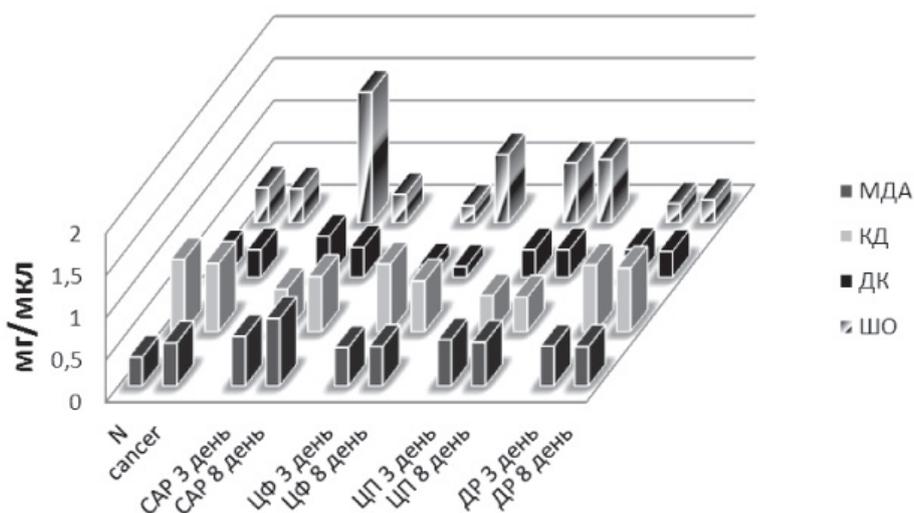


Рис. 3. Изменение активности антиоксидантных ферментов GST и каталазы в плазме крови после введения химиопрепаратов

При введении ЦП, ЦФ и ДР в монорегиме и в комбинации по схеме САР интактным животным было установлено, что наименьшее влияние на редокс-зависимые процессы имеет место при введении ЦФ. При этом на 8-е сутки после введения значимо возрос уровень МДА ($5,647 \pm 0,947$ мкмоль/л против $3,418 \pm 0,559$ мкмоль/л в контроле) (рис. 3). Наиболее выраженное влияние на систему ПОЛ-АО и ОМБ имело место при введении ДР. При этом уже на 3-и сутки после введения снижалась и оставалась сниженной на 8-е сутки активность GST ($0,0269 \pm 0,0097$ мкмоль/мин/л и $0,0516 \pm 0,0124$ мкмоль/мин/л соответственно против $0,0967 \pm 0,0190$ в контроле) (рис. 2). Одновременно повышался уровень продуктов ПОЛ (ДК $0,980 \pm 0,043$ ед. опт.плот./мл на 3-и и $0,925 \pm 0,0093$ ед. опт.плот./мл на 8-й день против $0,856 \pm 0,011$ ед. опт.плот./мл в контроле), уровень МДА ($6,153 \pm 1,0626$ мкмоль/л на 8-й день против $3,418 \pm 0,559$ мкмоль/л в контроле) (рис. 3) и усиливалась ОМБ (при $\lambda = 346$ нм на 8-й день составила $4,621 \pm 1,668$ ед./мг белка против $2,330 \pm 0,517$ ед./мг белка в контроле; при $\lambda = 370$ нм на 3-й день $4,674 \pm 0,817$ ед./мг белка, на 8-й день $6,423 \pm 1,806$ ед./мг белка против $1,802 \pm 0,404$ ед./мг белка в контроле; при $\lambda = 430$ нм на 3-й день $1,275 \pm 0,545$ ед./мг белка, на 8-й день $2,387 \pm 0,543$ ед./мг белка против $0,589 \pm 0,090$ ед./мг белка в контроле; при $\lambda = 530$ нм на 3-й день $0,334 \pm 0,083$ ед./мг белка, $1,107 \pm 0,128$ ед./мг белка на 8-й день против $0,124 \pm 0,049$ ед./мг белка в контроле) (рис. 1). Подобная динамика позволяет предполагать возможность развития оксидативного и карбонильного стресса при введении ДР интактным животным. Введение интактным крысам ЦП также вызывало снижение активности GST ($0,047 \pm 0,009$ мкмоль/мин/л на 3-й день, $0,078 \pm 0,007$ мкмоль/мин/л на 8-й день после введения против $0,096 \pm 0,019$ мкмоль/мин/л в контроле) (рис. 2) при одновременном возрастании уровня МДА ($18,347 \pm 2,295$ мкмоль/л на восьмой день после введения против $3,418 \pm 0,559$ мкмоль/л в контроле) (рис. 3). Также усиливается ОМБ на 3-й день после введения (при $\lambda = 370$ нм составило $2,838 \pm 0,784$ ед./мг белка против $1,802 \pm 0,404$ ед./мг белка в контроле; при $\lambda = 430$ нм $1,254 \pm 0,338$ ед./мг белка против $0,589 \pm 0,090$ ед./мг белка в контроле и при $\lambda = 530$ нм $0,452 \pm 0,094$ ед./мг белка против $0,124 \pm 0,049$ ед./мг белка в контроле) (рис. 1). Введение комбинации цитостатиков по схеме САР интактным животным вызывает снижение актив-

ности GST ($0,029 \pm 0,009$ мкмоль/мин/л на 3-й и $0,021 \pm 0,003$ мкмоль/мин/л на 8-й день после введения против $0,096 \pm 0,019$ мкмоль/мин/л в контроле) и повышение активности каталазы ($0,190 \pm 0,081$ ммоль/мин/л на 3-й день и $0,183 \pm 0,014$ ммоль/мин/л на 8-й день против $0,034 \pm 0,007$ ммоль/мин/л в контроле) (рис. 2). Также имеет место повышение уровня МДА ($7,436 \pm 1,719$ мкмоль/л против $3,418 \pm 0,559$ мкмоль/л в контроле) и уровня ШО ($0,063 \pm 0,010$ ед. опт.плот./мл против $0,013 \pm 0,009$ ед. опт.плот./мл в контроле) (рис. 3). Обращает внимание значимое снижение показателей ОМБ уже на 3-й день после введения, сохраняющееся и на 8-й день ($\lambda = 346$ нм $0,622 \pm 0,093$ ед./мг белка на 3-й день, $0,874 \pm 0,176$ ед./мг белка на 8-й день против $2,330 \pm 0,517$ ед./мг белка в контроле; $\lambda = 370$ нм $0,704 \pm 0,097$ ед./мг белка на 3-й день, $0,742 \pm 0,235$ ед./мг белка на 8-й день против $1,802 \pm 0,404$ ед./мг белка в контроле; $\lambda = 430$ нм $0,403 \pm 0,052$ ед./мг белка на 3-й день, $0,420 \pm 0,114$ ед./мг белка на 8-й день против $0,589 \pm 0,090$ ед./мг белка в контроле; $\lambda = 530$ нм $0,187 \pm 0,021$ ед./мг белка на 3-й день, $0,207 \pm 0,075$ ед./мг белка на 8-й день против $0,124 \pm 0,049$ ед./мг белка в контроле (рис. 1).

При введении ЦП, ЦФ и ДР в монорегиме и в комбинации по схеме САР животным с экспериментальным РЯ было установлено, что ЦФ и ДР в использованных дозах через 3-е суток после введения значимо не изменяет показатели свободнорадикального окисления в плазме крови по сравнению с показателями до введения. На 8-й день после введения ЦФ в плазме крови возрос уровень КД ($0,126 \pm 0,012$ ед. опт.плот./мл против $0,108 \pm 0,014$ ед. опт.плот./мл в контроле). После введения ДР на 8-й день снижался уровень ДК ($0,750 \pm 0,045$ ед. опт.плот./мл против $0,809 \pm 0,031$ ед. опт.плот./мл в контроле) и возросла активность GST ($0,127 \pm 0,029$ мкмоль/мин/л против $0,048 \pm 0,004$ мкмоль/мин/л). Введение ЦП вызвало снижение уровня ДК ($0,425 \pm 0,038$ ед. опт.плот./мл через 3 дня и $0,406 \pm 0,038$ ед. опт.плот./мл через 8 дней против $0,809 \pm 0,030$ в контроле) и увеличение уровня ОМБ ($\lambda = 530$ нм $1,210 \pm 0,320$ ед./мг белка через 3 дня и $1,108 \pm 0,268$ ед./мг белка через 8 дней против $0,825 \pm 0,204$ ед./мг белка в контроле) (рис. 3).

При введении химиопрепаратов по схеме САР резко и значимо возросла через 3 дня после введения в плазме крови животных-опухоленосителей активность каталазы ($0,209 \pm 0,071$ ммоль/мин/л против $0,117 \pm 0,071$ ммоль/мин/л)

и уровень продуктов ПОЛ (КД $0,161 \pm 0,037$ ед.опт.плот./мл против $0,108 \pm 0,014$ ед.опт.плот./мл в контроле. ШО $0,052 \pm 0,010$ ед.опт.плот./мл против $0,013 \pm 0,002$ ед.опт.плот./мл в контроле). Уровень ДК был снижен по сравнению с таковым до введения весь период наблюдения ($0,503 \pm 0,159$ ед.опт.плот./мл через 3 дня и $0,651 \pm 0,018$ ед.опт.плот./мл против $0,809 \pm 0,031$ ед.опт.плот./мл в контроле). Через 8 дней после введения повышается уровень МДА ($8,003 \pm 1,219$ мкмоль/л против $5,105 \pm 1,688$ мкмоль/л в контроле) (рис. 3).

Полученные результаты позволяют предполагать возникновение состояния окислительного и карбонильного стресса у животных с экспериментальным раком яичников. Карбонильные производные белков плазмы крови стабильнее и специфичнее, чем продукты перекисного окисления липидов. Их повышенное образование считается одним из ранних и надежных индикаторов нарушения редокс-гомеостаза [11]. Согласно полученным результатам выраженный карбонильный стресс имеет место через 3 дня после введения ЦП и в течение всего периода наблюдения после введения ДР интактным животным. Введение химиопрепаратов по схеме САР у интактных животных, напротив, вызывает снижение уровня продуктов ОМБ на фоне усиления ПОЛ на всех сроках наблюдения. Введение химиопрепаратов как в монорежиме, так и комбинированно по схеме САР животным с экспериментальным РЯ вызывает значимо меньше изменений параметров редокс-зависимых процессов по сравнению с изменениями у интактных животных. Так, введение ЦФ и ДР не вызывает значимых изменений изучаемых параметров через 3 дня после введения. Введение ЦП сопровождалось возрастанием ОМБ при $\lambda = 530$ нм и снижением ДК на 3-и и 8-е сутки после введения. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывало значимое повышение уровня продуктов ПОЛ: ШО, КД и МДА.

Заключение

1. В первые 8 дней после перевивки АОЯ в сыворотке крови крыс возрастает активность процессов ПОЛ, ОМБ, каталазы при одновременном снижении активности GST.

2. Моноведение ЦФ, ЦП и ДР, а также введение этих химиопрепаратов по схеме САР у животных с экспериментальной АОЯ вызывает значительно менее выраженные значимые изменения параметров редокс-зависимых процессов, чем у интактных животных.

3. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывает у животных с АОЯ через 3 дня после введения выраженный окислительный стресс, не возникающий после моноведения ЦФ, ЦП и ДР.

Работа поддержана гос. заданием Минобрнауки России.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
2. Барабой В.А., Орел В.Э. Спонтанная хемиллюминесценция сыворотки крови в норме и при воздействии ионизирующей радиации // Биохемиллюминесценция. – М.: Наука, 1983. – С. 220–240.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 493 с.
4. Горошинская И.В., Немашкалова Л.А. Влияние аутомиелиохимиотерапии на показатели эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления и состояния мембран у больных с рецидивами рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 27–31.
5. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник/ под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
6. Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чития Л.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т.20, № 2. – С. 34–39.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком яичников [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf (дата обращения: 17.12.14).
8. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N., Tothy P.K., Newman R.A., Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. // Int J Cancer. – 2008. – Vol.123, № 6. – P. 1227–39.
9. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. // Trends Biochem Sci. – 2003. – Vol. 28, № 9. – P. 509–14.
10. Dorward A., Sweet S., Moorehead R., Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance // J Bioenerg Biomembr. – 1997. – Vol.29, № 4. – P. 385–92.
11. Dröge W. The plasma redox state and ageing // Ageing Res Rev. – 2002. – Vol.1, № 2. – P. 257–78.
12. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism in oxidative stress // Vopr Med Khim. – 2001. – Vol.47, № 6. – P. 561–81.
13. Ilouno L.E., Shu E.N., Igbokwe G.E. An improved technique for the assay of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity // Clin Chim Acta. – 1996. – Vol.247, № 1–2. – P. 1–6.
14. Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging. // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – Vol. 1067. – P. 47–55.
15. Looi M.L., Mohd Dali A.Z., Md Ali S.A., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. // Eur J Cancer Prev. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 555–60.
16. Volchegorskii I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiĭ B.G., Lifshits R.I. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol

extracts of blood // *Vopr Med Khim.* – 1989. – Vol. 35, № 1. – P. 127–31.

References

1. Axel E.M. Statistics of malignant new growths of a female genital // *Oncogynecology*. 2012. no. 1. pp. 18–23.
2. Baraboy V.A., Orel V.E. A spontaneous hemilyuminiscention of blood serum in norm and at impact of the ionizing radiation // In book «*Biokhemiyluminiscention*». M.: Science, 1983. pp. 220–240.
3. Bokhman Ya.V. Instruction on an oncogynecology. L.: Medicine, 1989. 493 p.
4. Goroshinskaya I.V., Nemashkalova L.A. Influence of an automiyelokhimioterapy on indicators of endogenic intoxication, free-radical oxidation and a condition of membranes at patients with recurrence of a cancer of ovaries // the Russian oncological magazine. 2007. no. 2. pp. 27–31.
5. Medical laboratory diagnostics (programs and algorithms). The reference book / under the editorship of the Prof. A.I. Karpishchenko, S-Pb, Intermedika, 2001. 544 p.
6. Pokatayev I.A., Stenina M. B., Chitiya L.V. The retrospective analysis of effectiveness of a chemotherapy at platinorezistentny and a platinorefrakterny cancer of ovaries // *Bulletin of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science*. 2009. Vol. 20, no. 2. pp. 34–39.
7. Practical recommendations for drug treatment of patients with ovarian cancer [Electronic resource]. Mode of access: www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf (date of access: 17.12.14).
8. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N., Tothy P.K., Newman R.A., Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. // *Int J Cancer*. 2008. Vol.123, no. 6. pp. 1227–39.
9. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction // *Trends Biochem Sci*. 2003. Vol. 28, no. 9. pp. 509–14.
10. Dorward A., Sweet S., Moorehead R., Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance // *J Bioenerg Biomembr*. 1997. Vol. 29, no. 4. pp. 385–92.
11. Dröge W. The plasma redox state and ageing // *Ageing Res Rev*. 2002. Vol.1, no. 2. pp. 257–78.
12. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism in oxidative stress // *Vopr Med Khim*. 2001. Vol.47, no. 6. pp. 561–81.
13. Ilouno L.E., Shu E.N., Igbokwe G.E. An improved technique for the assay of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity // *Clin Chim Acta*. 1996. Vol. 247, no. 1–2. pp. 1–6.
14. Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging // *Ann N Y Acad Sci*. 2006. Vol. 1067. pp. 47–55.
15. Looi M.L., Mohd Dali A.Z., Md Ali S.A., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. // *Eur J Cancer Prev*. 2008. Vol. 17, no. 6. pp. 555–60.
16. Volchegorskii I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiĭ B.G., Lifshits R.I. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood // *Vopr Med Khim*. 1989. Vol. 35, no. 1. pp. 127–31.

Рецензенты:

Антонеева И.И., д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая гинекологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск;

Песков А.Б., д.м.н., профессор, декан постдипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.