

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Муравлёва Л.Е.¹, Сирота В.Б.¹, Жумакаева С.С.¹, Понамарева О.А.¹, Кабилдина Н.А.¹, Ключев Д.А.¹

¹Некоммерческое акционерное общество Медицинский университет Караганды, Караганда, e-mail: lem2403@mail.ru

Приведен анализ результатов исследования, посвященного роли окислительного стресса в механизмах развития и прогрессирования рака молочной железы. Показано, что развитие рака молочной железы сопровождается увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и карбонильных производных белков в различных биосубстратах. Приведены данные о том, что аккумуляция продуктов перекисного окисления в тканях карциномы молочной железы зависит от степени морфологической дифференцировки опухоли. Вместе с тем получены противоречивые результаты по направленности изменения ферментов антиоксидантной защиты. Обсуждаются существующие точки зрения о причинах гиперпродукции активных форм кислорода при раке молочной железы (дисрегуляция НАДФН-оксидазы, гиперэкспрессия тимидинфосфорилазы, митохондриальная дисфункция, макрофагальная инфильтрация и т.д.). Приведены данные о дуалистичных последствиях развития окислительного стресса при раке молочной железы: активные формы кислорода могут как ограничивать развитие онкогенеза, так и провоцировать его прогрессирование. Достаточно подробно рассматривается концепция роли окислительного стресса в микроокружении карциномы молочной железы. Обозначены перспективы и пути коррекции окислительного стресса для разработки новых подходов к лечению рака молочной железы (модуляторы, коррекция редокс-системы).

Ключевые слова: окислительный стресс, рак молочной железы, патогенез

OXIDATIVE STRESS IN BREAST CANCER

Muravlyova L.Ye.¹, Sirota V.B.¹, Zhumakayeva S.S.¹, Ponamareva O.A.¹, Kabildina N.A.¹, Klyuyev D.A.¹

¹«Karaganda Medical University» non-commercial joint-stock, Karaganda, e-mail: lem2403@mail.ru

The analysis of the scientific results about the role of oxidative stress in the mechanisms of development and progression of breast cancer was given. It was shown that the development of breast cancer was accompanied by an increase of the lipid peroxidation products (malonic dialdehyde) and proteins carbonyl derivatives in different biosubstrates. The results obtained demonstrated that the accumulation of peroxidation products in breast carcinoma tissues depended on the degree of tumor morphological differentiation. At the same time, contradictory results about the alteration of activities of antioxidant defense enzymes were obtained. The existing points of view devoted to the causes of hyperproduction of reactive oxygen species in breast cancer (disregulation of NADPH oxidase, overexpression of thymidine phosphorylase, mitochondrial dysfunction, macrophage infiltration, etc.) were discussed. The development of the oxidative stress in breast cancer had dualistic consequences, because the reactive oxygen species could both limit the development of carcinogenesis and provoke its progression. The concept of the role of oxidative stress in the breast carcinoma microenvironment was considered in details. Prospects and ways to correct oxidative stress for the development of new approaches to the treatment of breast cancer (modulators, correction of the redox system) were outlined.

Keywords: oxidative stress, breast carcinoma, pathogenesis

Одной из глобальных проблем во всем мире считается заболеваемость раком молочной железы (РМЖ), занимающая центральное место в структуре злокачественных новообразований у женщин. Имеются предположения, что число новых выявленных случаев рака возрастет до 15 млн к 2020 г., что повлечет за собой смерть около 12 млн людей во всем мире. Установлено, что молодые пациентки имеют худший прогноз в сравнении с пожилыми женщинами, что объясняется более агрессивной формой рака [1]. Это диктует необходимость детального изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития

и прогрессирования РМЖ. Одним из таких механизмов развития канцерогенеза является окислительный стресс (ОС).

Целью нашего исследования явился анализ данных литературы, посвященных изучению окислительного стресса в организме женщин, больных раком молочной железы. Анализ данных литературы показал, что при РМЖ исследование ОС проводится по ряду направлений. Прежде всего проводится изучение метаболитов ОС в биосубстратах у пациенток с РМЖ. Так, в ряде исследований показано увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) – одного из токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также 8-изопростана у женщин с РМЖ [2]. При этом повышение уровня МДА было обнаружено уже на ранних стадиях рака. Было высказано предположение, что МДА из-за его высокой цитотоксичности действует в качестве промотора опухоли и кокарциногенного агента [3]. Аккумуляция токсичных катаболитов ПОЛ при РМЖ сопровождается изменением уровня эндогенных антиоксидантов в тканях и крови. Так, отмечено увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровня восстановленного глутатиона в клетках опухоли молочной железы по сравнению с контролем и таковых у больных группы сравнения (фиброаденома). В то же время активность каталазы по одним источникам снижалась, по другим, наоборот, повышалась. В крови на фоне повышения продуктов ПОЛ и генерации супероксиданинов наблюдалось увеличение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона по сравнению с таковыми у здоровых женщин и больных с фиброаденомой [4]. В других исследованиях, напротив, было установлено, что активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, а также уровень восстановленного глутатиона и витаминов С и Е в крови женщин РМЖ были ниже таковых контроля и у больных с фиброаденомой [5, 6]. На основании этих исследований был сделан вывод, что даже повышение активности клеточных антиоксидантных ферментов не защищает макромолекулы от последствий ОС при злокачественных новообразованиях молочной железы. Эти результаты свидетельствуют об увеличенной потребности в антиоксидантах при РМЖ [4]. В исследовании Qebesu H.S. et al. [7] показано увеличение по сравнению с контролем содержания маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида и оксида азота) при снижении активности супероксиддисмутазы и уровня восстановленного глутатиона в тканях, полученных после хирургического удаления карциномы молочной железы. Также было установлено, что в зависимости от степени морфологической дифференцировки опухоли содержание МДА и оксида азота в тканях возрастало, тогда как активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона, наоборот, снижались. По мнению авторов исследования, эти результаты подтверждали ранее сформулированное предположение об участии активных форм

кислорода в механизмах прогрессирования РМЖ [7]. Е.М. Франциянц и соавт. проведено изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ткани опухоли молочной железы с различными вариантами роста (синхронный, метасинхронный и одиночный) [8]. Установлено, что в тканях карциномы молочной железы вне зависимости от варианта ее роста снижен уровень малонового диальдегида, а также витаминов А и Е. В то же время отмечено увеличение активности супероксиддисмутазы и уровня сульфгидрильных групп. В плазме крови больных РМЖ отмечены достоверный рост диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа относительно таковых показателей здоровых лиц, а также увеличение содержания нитратов и нитритов как маркеров эндотелиальной дисфункции. Рост продуктов перекисного окисления сопровождался снижением суммарной антиоксидантной активности плазмы крови, ростом спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствовало о взаимосвязи между активацией ПОЛ и нарушением гемостаза при РМЖ [9]. Chigh S. et al. [10] пришли к заключению, что высокий уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови и повышенное содержание антиоксидантных производных витамина А и билирубина связаны со снижением риска развития РМЖ. Кроме того, на уровень продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты у больных РМЖ существенное влияние оказывало лечение. Имеются единичные исследования окислено-модифицированных белков при РМЖ. Исследованиями P Rossner et al. [11] показано, что в крови женщин с РМЖ возрос уровень карбонильных производных белков. По мнению авторов, повышение уровня карбонильных производных в плазме крови является маркером риска развития РМЖ. В другом исследовании показано, что в аспирационной жидкости, полученной из сосков молочной железы (nipple aspirate fluid), существенно возрос уровень карбонильных производных белков по сравнению с контролем. Также было показано увеличение концентрации карбонильных производных белков в аспирационной жидкости у женщин с предраком молочной железы [12]. Следовательно, нарушение параметров окислительного стресса при РМЖ не вызывает сомнений. Однако, как показал анализ данных литературы, эти результаты неоднозначны и противоречивы. Недостаточно исследованы характер и направленность изменения окисленных белков у больных РМЖ.

В то же время остается открытым вопрос, является ли нарушение ОС одной из причин РМЖ, или он является результатом развития карциномы молочной железы. Дискутируется несколько возможных причин активации ОС при РМЖ. Известно, что опухолевые клетки продуцируют избыточное количество активных форм кислорода вследствие нарушения регуляции НАДФН-оксидазы ГТФ-зой Ras1 [13]. Другой причиной является характерная для клеток большинства карцином молочной железы гиперэкспрессия тимидинфосфорилазы.

Этот фермент катализирует распад тимидина до тимина и 2-дезоксидрибозо-1-фосфата. 2-дезоксидрибозо-1-фосфат участвует в реакции гликирования белков, которая сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК). Наконец, предложен специфичный для РМЖ механизм генерации АФК, который называется метаболизмом эстрогенных гормонов лактопероксидазой. Лактопероксидаза – это фермент, который продуцируется в клетках молочной железы, участвует в одноэлектронном окислении 17 β -эстрадиола до реакционноспособного феноксильного радикала [13, 14]. Кроме того, определенный вклад в индукцию ОС при РМЖ вносит макрофагальная инфильтрация опухоли. Макрофаги продуцируют не только активные формы кислорода, но и фактор некроза опухоли – α , который, как известно, индуцирует внутриклеточный ОС. Высказано предположение, что ангиогенез опухоли сопровождается чередованием периодов гипоксии и реперфузии, что также приводит к избыточной генерации АФК [13, 14]. Генерация АФК не только вызывает прямые повреждения биополимеров, но и способствует активации внутриклеточных сигнальных путей, которые тоже приводят к сверхпродукции АФК [13]. По мнению Mencalha A. et al. [15], длительная митохондриальная дисфункция является основным механизмом, который ведет к окислительной модификации белков и ПОЛ, а также к высокой вероятности прямого повреждения ДНК и системы репарации. Все это в совокупности приводит к злокачественной трансформации клеток молочной железы, создавая локализованную опухолевую массу, характерную для ранних стадий заболевания. Постоянное образование активных метаболитов кислорода и продуктов ОС способствует метастазированию опухоли, влияя на агрессивность РМЖ. Стойкий ОС также может быть вовлечен в индукцию химически резистентного РМЖ и может рассматриваться в качестве гипотезы для объяснения рецидива заболевания и развития вторичной опухоли. ОС также может быть одним из факторов, влияющих на прогноз заболевания, поскольку химиотерапевтические препараты могут различными путями воздействовать на редокс-статус организма больных РМЖ. Другим направлением исследования ОС у больных РМЖ является изучение последствий его развития для опухолевых клеток. С одной стороны, АФК индуцируют вступление клетки в апоптоз, с другой – стойкий персистирующий ОС приводит к развитию резистентности к апоптозу. Стойкий ОС в клетках карциномы молочной железы может индуцировать преимущественный отбор клеток с устойчивым к апоптозу фенотипом, у которых выключен ген p53 [14, 16]. Это имеет серьезные последствия для лечения РМЖ. Противоопухолевая эффективность радиотерапии, фотодинамической терапии и химиотерапии основана на их способности генерировать АФК и индукции апоптоза опухолевых клеток. Следовательно, стойкий ОС в опухолевых клетках при РМЖ может вызвать устойчивость к лечению. ОС может вызвать ангиогенез в карциноме

молочной железы. Рост кровеносных сосудов в микроокружении опухоли молочной железы увеличивает риск метастазирования, связанного с кровью. Свободные радикалы кислорода также могут увеличивать миграцию опухолевых клеток [14, 15, 16]. Модельные исследования позволили предположить, что механизм этого процесса связывают с активацией Р38 MAPK, которая в свою очередь увеличивает фосфорилирование белка-27 теплового шока, который и способствует миграции клеток РМЖ [14]. По мнению других исследователей, ОС в клетках опухолей молочной железы способствует метастазированию посредством реорганизации цитоскелета [17]. Высказано предположение, что кислородные радикалы могут увеличивать устойчивость клеток карциномы молочной железы к химиотерапии за счет экспрессии в опухолевых клетках Р-гликопротеина, представляющего собой эффлюксную помпу, определяющую множественную лекарственную устойчивость (the multidrug-resistance efflux pump) [17]. Установлено, что низкие и средние концентрации АФК могут вносить вклад в образование опухолей, либо действуя как сигнальные молекулы, либо за счет индукции мутаций геномной ДНК. В то же время высокие уровни АФК способствуют как гибели клеток, так и глубоким повреждениям клеточных структур. На ранних стадиях развития опухоли некоторые авторы рассматривают этот феномен как позитивный. Однако есть сведения о том, что высокий уровень АФК способствует отрыву клеток от клеточного матрикса. В связи с этим поиск путей для усиления окислительного стресса является тем стратегическим направлением, которое может уничтожать раковые клетки. В этой связи представляется перспективным направление, связанное с индукцией окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме. При развитии окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме нарушены условия для нормального фолдинга синтезированных белков, что приводит к накоплению последних и активации апоптоза. Такие стресс-индукторы в настоящее время рассматриваются как перспективные многообещающие противоопухолевые препараты [18].

Большой интерес вызывает сформулированная концепция роли окислительного стресса в микроокружении карциномы молочной железы. Согласно современным представлениям карцинома молочной железы включает в себя как мутированные соматические клетки, так и систему микроокружения, в которую входят фибробласты, адипоциты, иммунные и эндотелиальные клетки. ОС играет важную роль в инициации и сохранении прогрессирования РМЖ. АФК образуются в различных метаболических путях, включая цепь переноса электронов в митохондриях, активацию NADPH оксидаз (NOX) и т.д. В модельных исследованиях установлено, что при РМЖ АФК образуются как в клетках опухоли, так и в раковой строме и способны индуцировать миграцию клеток. АФК, особенно пероксид водорода, также способны стимулировать рост нормальных фибробластов в

миофибробласты, которые в свою очередь способны генерировать большое количество пероксида водорода, усиливая ОС в микроокружении [19]. Установлено, что при РМЖ до 80% фибробластов демонстрируют активированный фенотип. Миофибробласты секретируют коллаген типа I, что повышает плотность молочной железы, что в свою очередь способствует образованию РМЖ и метастазированию. Также было высказано предположение, что коллаген I типа влияет на чувствительность опухолевых клеток к различным химиопрепаратам [19]. Кроме этого, наблюдается увеличение секреции различных факторов роста (TGF β , IGF, PDGF и т.д.), которые оказывают ряд эффектов, в том числе стимулируют образование АФК через NOX. Иными словами, в микроокружении опухоли образуется большое количество АФК, которое инициирует или способствует прогрессированию РМЖ. В условиях митоптоза, а также при усилении антиоксидантной защиты активные формы кислорода выступают как факторы, ограничивающие онкогенез. Торможение ОС в микроокружении с помощью антиоксидантов является очень заманчивым подходом к терапии РМЖ. Однако добавление коктейля антиоксидантов оказалось малоэффективным для предотвращения рака, а в ряде случаев, наоборот, провоцировало его развитие. Это четко подчеркивает необходимость более детального понимания того, как ОС способствует развитию рака. С усилением генерации активных форм кислорода связан механизм действия ряда препаратов для химиотерапии. Предложено классифицировать препараты для химиотерапии на две категории: препараты прямого и непрямого (косвенного) действия на метаболизм активных форм кислорода. Так, например, такие препараты, как координационные комплексы платины и антрациклины, способствуют генерации чрезвычайно высокого уровня активных форм кислорода, которые могут запускать апоптоз опухолевых клеток. Механизм действия таксанов, алкалоидов барвинка связан с их влиянием на выход цитохрома C, с усилением генерации активных форм кислорода в митохондриях и индукцией апоптоза [20, 21]. Это позволило сформулировать представление о модуляторах ОС при РМЖ как одно из направлений противоопухолевой стратегии. В частности, в качестве таких модуляторов ОС при РМЖ рассматриваются мелатонин и полифенолы [21, 22]. Другие исследователи обосновывают стратегии терапии и профилактики РМЖ, направленные на редокс-систему [21]. Это связано с тем, что компоненты редокс-системы, в частности GSH и тиоредоксин, участвуют в защите опухолевых клеток от апоптоза и в формировании множественной лекарственной устойчивости. Исходя из этого одно из направлений связано с разработкой препаратов, блокирующих синтез GSH и тиоредоксина в опухолевых клетках [18].

Самостоятельной проблемой является комбинированное применение противоопухолевых препаратов и антиоксидантов. При этом включение антиоксидантов

рассматривается с позиции предупреждения метаболических нарушений. Была проведена оценка эффективности включения реамберина – препарата с антиоксидантным и антигипоксическим действием – в схему комплексной терапии больных РМЖ. Показано, что включение реамберина в комплексную адъювантную химиотерапию лимитирует нарушение перекисного окисления липидов, а также углеводного и белкового обменов [23]. И.Н. Бондаренко и А.В. Прохач [24], рассуждая о побочных эффектах химиотерапии РМЖ, высказывают мнение о том, что применение антиоксидантов может существенно ограничить развитие метаболических нарушений, вызванных применением цитостатиков. В подтверждение этого положения авторы приводят результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что включение антиоксидантов в комплексную противоопухолевую терапию приводит к снижению эндогенной интоксикации. Использование антиоксидантов представляется перспективным еще и с позиций влияния окислительного стресса на состояние гемостаза при РМЖ. Для рака молочной железы характерны тромбогенные осложнения. Окислительный стресс рассматривается как один из механизмов развития нарушений гемостаза. Активные формы кислорода и токсичные продукты перекисного окисления липидов повреждают мембраны тромбоцитов, способствуя выходу содержимого гранул в кровь, что приводит к усилению прокоагулянтного потенциала, что в свою очередь оказывает влияние на опухоль ткань, провоцируя ее рост [9, 24].

Заключение. Таким образом, углубленное исследование окислительного стресса при раке молочной железы сохраняет свою актуальность с учетом неоднозначности последствий его активации для развития и прогрессирования карциномы молочной железы. Прогресс в понимании направленности изменения параметров окислительного стресса определяет новые направления и подходы применения антиоксидантов для профилактики и лечения рака молочной железы. Применение антиоксидантов рассматривается как перспективное направление для коррекции метаболических нарушений и эндогенной интоксикации, развивающихся в результате химиотерапии рака молочной железы.

Список литературы

1. Sáez-Freire M., Blanco-Gómez A., Castillo-Lluva S. The biological age linked to oxidative stress modifies breast cancer aggressiveness. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. vol. 120. P. 133–146.
2. Akbulut H., Akbulut K.G., Icli F., Büyücelik A. Daily variations of plasma malondialdehyde levels in patients with early breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2003. vol.27, no 2. P. 122-126.

3. Rajneesh C.P, Manimaran A., Sasikala K.R, Adaikappan P. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. Singapore Med. J. 2008. vol.49. P. 640–643.
4. Zowczak-Drabarczyk M.M., Murawa D., Kaczmarek L., Połom K., Litwiniuk M. Total antioxidant status in plasma of breast cancer patients in relation to ER β expression. Contemp. Oncol. (Pozn). 2013. vol. 17. no 6. P. 499–503.
5. Kasapović J., Pejić S., Todorović A., Stojiljković V., Pajović S.B. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages. Cell. Biochem Funct. 2008. vol. 26. P.723-730.
6. Rajneesh C.P., Manimaran A., Sasikala K.R., Adaikappan P. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. Singapore Med. J. 2008. vol.49. P.640-643.
7. Qebesy H.S., Zakhary M.M., Abd-Alaziz M. A., Abdel Ghany A.A., Maximus D. W. Tissue levels of oxidative stress markers and antioxidants in breast cancer patients in relation to tumor grade AAMJ. 2015. vol. 13, no 4. P. 10-17.
8. Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Орловская Л.А., Дашков А.В. Некоторые показатели свободнорадикальных процессов и антиокислительной системы ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны при различных вариантах течения рака // Тюменский медицинский журнал. 2010. № 3-4. С. 92-94.
9. Окрут И.Е., Конторщикова К.Н., Шакерова Д.А. Клинико-лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции и активности свободнорадикального окисления при раке молочной железы // Медицинский альманах. 2012. № 2 (21). С. 68-70.
10. Chigh S., Ingram D., Hahnel R., Beilby J., Rossi E. Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in case control study. J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 3003-3006.
11. Rossner P., Terry M.B., Gammon M.D., Agrawal M., Zhang F.F., Ferris J.S., Teitelbaum S.L., Eng S.M., Gaudet M.M., Neugut A.I., Santella R.M. Plasma protein carbonyl levels and breast cancer risk. J. Cell. Mol. Med. 2007. vol. 11. no 5. P. 1138–1148.
12. Mannello F., Tonti G.A, Medda V. Protein oxidation in breast microenvironment: Nipple aspirate fluid collected from breast cancer women contains increased protein carbonyl concentration. Cell Oncol. 2009. Vol.31. no 5. P. 383-392.
13. Bratt D., Jethva Kh., Patel S., Zaveri M. Role of oxidative stress in breast cancer. Pharmacy and pharmaceutical sciences. 2016. vol. 5. no 11. P. 366-379.
14. Nourazarian A.R., Kangari P., Salmaninejad A. Roles of Oxidative Stress in the Development and Progression of Breast Cancer. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol. 5. no 12. P. 4745-4751.
15. Mencialha A., Jacob V.V., Cecchini R., Panis C. Mapping Oxidative Changes in Breast

Cancer: Understanding the Basic to Reach the Clinics. *Anticancer Research*. 2014 vol. 34 no. 3. P. 1127-1140.

16. Hecht F., Pessoa C.F., Gentile L.B., Rosenthal D., Carvalho D.P, Fortunato R.S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol*. 2016. Vol.37. no 4. P. 4281-4291.

17. Shaw P.G., Chaerkady R., Wang T., Vasilatos S., Huang Y., van Houten B., Pandey A, Davidson N.E. Integrated proteomic and metabolic analysis of breast cancer progression. *PLoS* 2013. ONE 8 (9). P. e76220.

18. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat.Rev Drug Discov*. 2013. vol. 12. no 12. P. 931-947.

19. Jezierska-Drutel A., Rosenzweig S.A., Neumann C.A. Role of Oxidative Stress and the Microenvironment in Breast Cancer Development and Progression. *Adv. Cancer Res*. 2013. vol.119: P.107-125.

20. Gurer-Orhan H, Ince E, Konyar D, Saso L, Suzen S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. *Curr. Med. Chem*. 2018. no.25(33). P. 4084-4101.

21. Tong L., Chuang C.C, Wu S., Zuo L. Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Lett*. 2015. vol. 10. No 367(1). P.18-25.

22. Vera-Ramirez L., Sanchez-Rovira P., Ramirez-Tortosa M.C., Ramirez-Tortosa C.L., Granados-Principal S., Lorente J.A., Quiles J.L. Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. biological bases to develop oxidative-based therapies. *Crit. Rev. in Oncol. Hematol*. 2011. Vol. 80. P. 347-368.

23. Яковлев А.Ю., Улитин Д.Н., Чичканова А.С., Воронцов А.Ю. Профилактика метаболических осложнений адъювантной химиотерапии рака молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016. 5(3). С.44-49.

24. Бондаренко И.Н., Прохач А.В. Роль антиоксидантной терапии в процессе системного лечения рака молочной железы // *Вестник проблем биологии и медицины*. 2015. вып.4. Т. 2 (125). С.9-15.