

УДК 616-006.66:616-08-039.34
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14046

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ AP*

Т.В. Абакумова, С.О. Генинг, А.Ю. Федотова,
Д.Ф. Мясникова, И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: Naum-53@yandex.ru

Рак яичников (РЯ) относится к опухолям с высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ). Эффективность последней снижается в результате выведения цитостатика из клеток опухоли. Система глутатиона обеспечивает устойчивость клеток к соединениям платины и антрациклинам. В то же время существенным компонентом противоопухолевого действия этих цитостатиков является активация образования активных форм кислорода, приводящая к возникновению оксидативного стресса (ОС). Система глутатиона выступает как антиоксидантный механизм, блокирующий проканцерогенный эффект ОС.

Цель исследования – оценка системы глутатиона в плазме крови, эритроцитах и опухолевой ткани при неоадьювантной ХТ по схеме AP.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины с верифицированным диагнозом РЯ, которые были разделены на две группы. Пациентки 1-й группы получали неоадьювантную ХТ, 2-й – адьювантную ХТ по схеме AP. В плазме и эритроцитах пациенток 1-й группы, а также в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников, полученных интраоперационно в обеих группах, определяли активность глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и уровень глутатиона (GSH). Обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica Windows.

Результаты. Проведение 2 курсов ХТ по схеме AP приводило к значимому снижению активности ГТ и ГР на фоне постоянного уровня GSH в опухолевой ткани по сравнению с внешне не измененной. При этом в эритроцитах на фоне ХТ значимо снижалась активность ГТ. В плазме крови после ХТ по схеме AP значимо возросло общее количество GSH.

Выводы. ХТ при распространенном РЯ, включающая цисплатин и доксорубин, провоцирует в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника ослабление системы глутатиона, способное спровоцировать сублетальный оксидативный стресс.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, глутатионовая система.

Введение. Эпителиальный рак яичников (РЯ) является четвертой по значимости причиной смерти от рака у женщин [1] и имеет наибольшие показатели смертности среди всех гинекологических видов рака [2]. При этом РЯ относится к опухолям с относительно высокой чувствительностью к химиотерапии, в частности к препаратам платины. Одним из основных факторов, значительно снижающих эффективность химиотерапии (ХТ) РЯ, представляется множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), обусловленная выведением цитостатика из клеток

опухоли транспортными белками и/или инактивацией его активных метаболитов внутри клетки. Образующие при этом нетоксичные конъюгаты выводятся из клетки [3].

Цис-диаминдихлорплатина (ЦДП) – цитостатик, используемый в схемах химиотерапии РЯ, который образует ДНК-аддукты, в результате чего нарушаются процессы репликации и транскрипции ДНК, блокируется клеточный цикл и активируется апоптоз [4].

Уменьшение цитотоксического действия ЦДП осуществляется путем образования его конъюгатов с глутатионом (GSH). Процесс протекает при участии глутатионтрансферазы [5]. Глутатион присутствует в клетках всех эукариот, в т.ч. в клетках опухоли. Он обес-

* Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МК-3196.2018.7).

печивает устойчивость клеток к цитостатикам, в частности к соединениям платины и антрациклинам [6]. При этом установлено как минимум два механизма действия: в цитоплазме глутатион может связывать электрофильные соединения, снижая при этом их токсичность; в ядре GSH способствует репарации повреждений ДНК. Кроме того, GSH обезвреживает свободные радикалы и пероксиды с участием GSH⁻-пероксидаз [7].

Установлено, что существенным компонентом противоопухолевого действия ЦП является активация образования активных форм кислорода (АФК), что связывают с дисфункцией митохондрий, снижением активности глутатионредуктазы (ГР) и внутриклеточного GSH [8]. Нарушение внутриклеточного баланса АФК приводит к изменению редокс-зависимого сигналинга и, в конечном счете, к деструкции клеточных структур [9]. Это состояние получило название окислительного стресса (ОС). Существует мнение, что в зависимости от силы и длительности воздействия ОС может вызывать гибель клеток или активацию адаптивных защитных механизмов. В результате этого восстанавливается редокс-зависимый сигналинг, образуется новое соотношение АФК и антиоксидантов [10]. На сегодня существует мнение о возможности рассмотрения механизма развития адаптивного антиоксидантного ответа как фактора формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток [11].

Рядом исследователей установлено влияние ОС на пролиферацию клеток *in vitro*, развитие генетических мутаций и генетической нестабильности, инвазию и метастазирование [12, 13]. АФК также стимулируют *in vitro* продукцию опухолевыми клетками ангиогенных факторов IL-8 и VEGF, секрецию MMP-1 и коллагеназы, что повышает риск инвазии и метастазирования.

Таким образом, система глутатиона, с одной стороны, выступает как мощный антиоксидантный механизм, с другой – обеспечивает устойчивость опухолевых клеток к цитостатикам, в т.ч. к соединениям платины и антрациклинам.

Цель исследования. Оценка системы глутатиона в плазме крови, эритроцитах и

опухолевой ткани при неoadьювантной химиотерапии по схеме AP.

Материалы и методы. Клиническая часть работы проходила в гинекологическом отделении ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска. В исследование были включены женщины моложе 65 лет с верифицированной умеренно дифференцированной серозной аденокарциномой яичников III–IV стадий по FIGO. После подписания информированного согласия на лечение больные проходили обследование для оценки распространенности опухоли (осмотр гинеколога, УЗИ брюшной полости и малого таза, определение маркера СА-125).

Пациенты были разделены на 2 группы. Пациентки 1-й группы (32 чел.) получали неoadьювантную стандартную химиотерапию (НАХТ) по схеме AP. После 2–3 курсов НАХТ проводилось оперативное вмешательство в объеме субоптимальной редукции. Перед началом и после окончания ХТ в плазме и эритроцитах крови пациенток определялась активность антиоксидантных ферментов: глутатион-S⁻-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), ГР и уровня GSH [14]. Эти же показатели определялись в опухолевой ткани и внешне не измененной ткани яичников, полученной интраоперационно (34 чел.).

Пациентки 2-й группы получали стандартную терапию по схеме AP в режиме адьювантной ХТ после оперативного вмешательства в объеме оптимальной и субоптимальной редукции. У больных этой группы определяли активность ГТ, ГПО, ГР и уровни глутатиона в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников, полученных интраоперационно.

В качестве контроля при оценке показателей системы глутатиона в крови были обследованы 16 соматически здоровых женщин (медиана возраста – 53 года).

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows. Вычисляли среднее значение определяемых показателей, ошибку среднего. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации

зации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Результаты и обсуждение. Схема AP включает цисплатин и доксорубин (DOX). Цитотоксический эффект DOX в значительной степени обусловлен прооксидантным эффектом, связанным с хиноном в его структуре. При действии флавопротеинов образуется свободнорадикальная форма DOX, способная к рециклу с образованием АФК [15]. Цисплатин также способен активировать образование АФК, что связано с дисфункцией митохондрий в результате подавления I и IV комплексов дыхательной цепи, активацией MAP-киназ и НАДФН-оксидазы и снижением активности ГР и уровня внутриклеточного GSH [16].

ГТ – группа ферментов, катализирующих взаимодействие между глутатионом и алкилирующими соединениями. Считается, что разные изоформы взаимодействуют с разными препаратами, повышая уровень их детоксикации. Как и остальные ферменты, участвующие в синтезе GSH в клетке, ГТ, возможно, причастна к возникновению Pgp-МЛУ [17].

В результате проведенных исследований нами установлено, что активность ГТ в опухолевой ткани значимо ниже, чем во внешне не измененной ткани яичника. После двух курсов ХТ по схеме AP активность ГТ резко снижалась как в опухолевой, так и в нормальной ткани яичника (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системы глутатиона в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника до и после химиотерапии по схеме AP

Показатель	До ХТ		После ХТ	
	Внешне не измененная ткань	Опухолевая ткань	Внешне не измененная ткань	Опухолевая ткань
ГТ, ммоль/мин/мг белка	520,152±29,251	462,940±22,108*	225,561±39,460#	163,712±18,473*#
ГР, ммоль/мин/мг белка	7,449±1,216	3,632±1,020*	1,414±0,219#	1,979±0,159#
ГПО, мкмоль/мин/мг белка	1,074±0,321	2,279±0,619*	2,394±0,624#	1,927±0,154*#
GSH, ммоль/мг белка	16,817±3,206	13,836±2,160	11,420±2,166	11,571±3,219

Примечание. * – показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей во внешне не измененной ткани; # – показатели, статистически значимо отличающиеся от соответствующих показателей до ХТ.

ГР, как и ГТ, является вторичным антиоксидантным ферментом. Существует мнение, что антиоксиданты ингибируют иницирование и прогрессию неоплазмы, а снижение эффективности антиоксидантных механизмов усугубляет ОС-индуцированное окислительное повреждение [18, 19].

Нами установлено значимое снижение активности ГР в опухолевой ткани по сравнению с внешне не измененной. После двух курсов ХТ активность ГР резко и значимо

снижалась как в опухолевой, так и в нормальной ткани яичников. Уровень GSH в опухолевой ткани не отличался от такового в нормальной ткани и значимо не изменялся на фоне ХТ (табл. 1).

При оценке параметров системы глутатиона в плазме крови было выявлено, что активность ГТ, значимо повышенная у больных РЯ по сравнению с контролем, несколько снижалась на фоне ХТ, не достигая, однако, нормы (рис. 1).

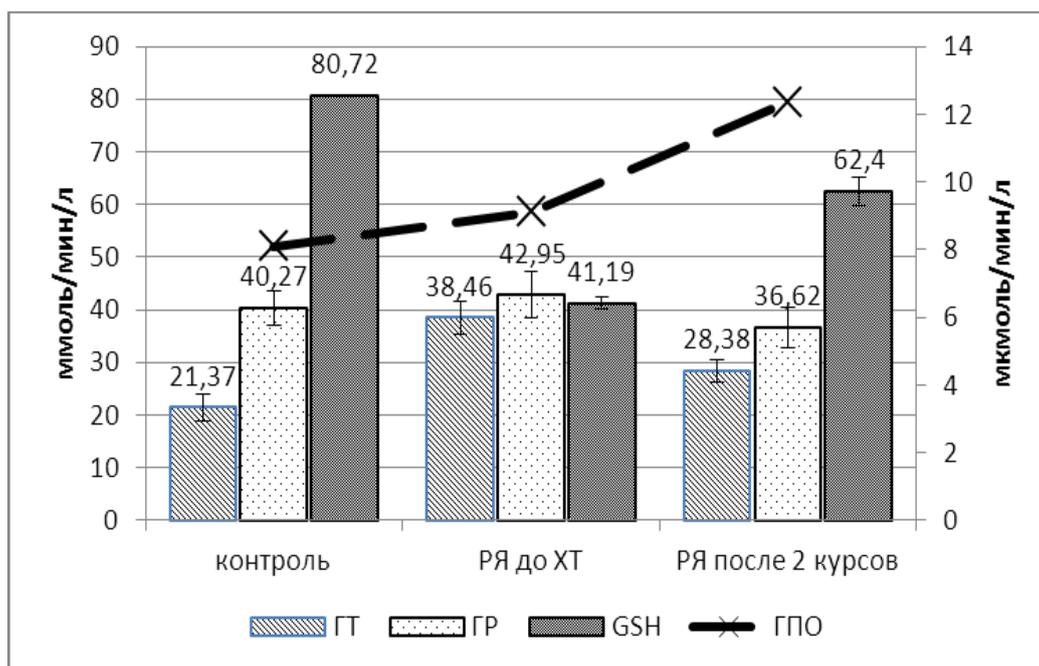


Рис. 1. Показатели системы глутатиона в плазме крови до и после химиотерапии по схеме AP

В плазме крови после двух курсов ХТ у больных РЯ значительно возросло общее количество GSH (рис. 1). Активность ГР и ГПО у больных РЯ значительно не отличалась от контрольных значений; активность ГР не изменялась после двух курсов ХТ.

Изучение показателей системы глутатиона в эритроцитах циркулирующей крови по-

зволило установить значимое возрастание активности ГТ у больных РЯ по сравнению с контролем, снижающейся после двух курсов ХТ до контрольных величин (рис. 2). В эритроцитах больных РЯ также было выявлено значимое повышение активности ГР и уровня GSH, сохраняющихся после курсов ХТ.

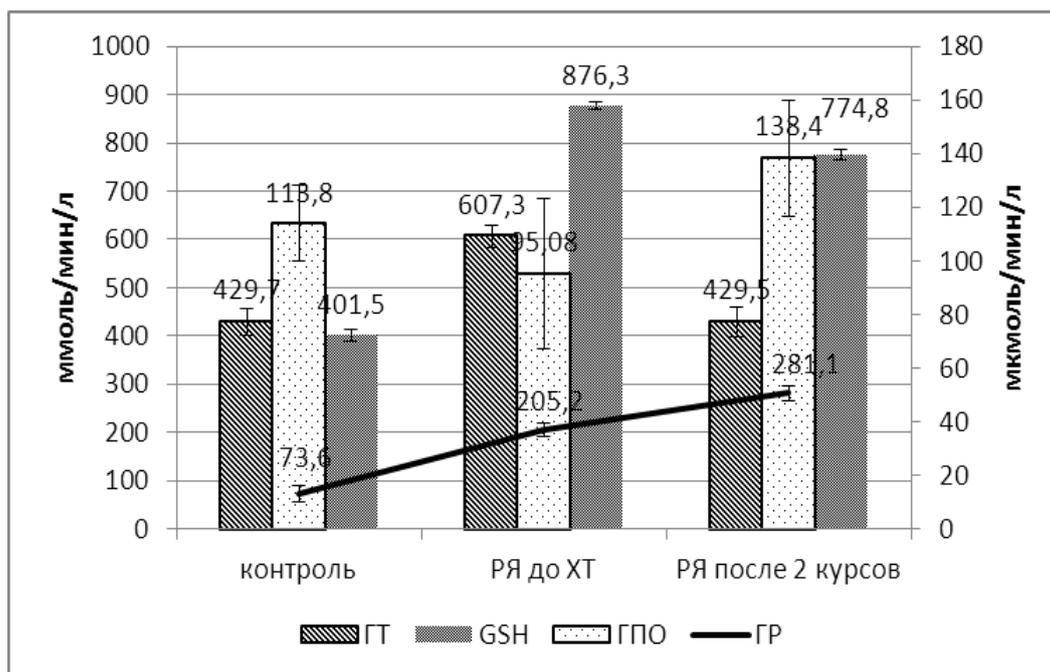


Рис. 2. Показатели системы глутатиона в эритроцитах до и после химиотерапии по схеме AP

Таким образом, два курса ХТ по схеме AP у больных распространенной формой РЯ вызывают ослабление системы глутатиона как одного из основных антиоксидантных механизмов в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников. Подобное ослабление, по данным ряда авторов, может провоцировать сублетальный ОС, способствующий усилению продукции опухолью ангиогенных факторов IL-8 и VEGF и секреции MMP-1, что повышает риск инвазии и метастазирования [13, 20]. В то же время два курса ХТ по схеме AP не вызывают снижения активности

глутатионовой системы в плазме крови и эритроцитах больных распространенным РЯ.

Заключение. ХТ при распространенном РЯ, включающая цисплатин и доксорубин, цитотоксический эффект которых связан в значительной степени с прооксидантным действием, провоцирует в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника, а также в эритроцитах циркулирующей крови ослабление антиоксидантной системы глутатиона. При этом два курса ХТ значимо не влияют на параметры глутатионовой системы в плазме крови.

Литература

1. Hemachandra L.P., Shin D.H., Dier U., Iuliano J.N., Engelberth S.A., Uusitalo L.M., Murphy S.K., Hempel N. Mitochondrial Superoxide Dismutase Has a Protumorigenic Role in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 2015; 75 (22): 4973–4984. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3799.
2. Russell M.R., Walker M.J., Williamson A.J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Kalsi J., Skates S., D'Amato A., Dive C., Pernemalm M., Humphryes P.C., Fourkala E.O., Whetton A.D., Menon U., Jacobs I., Graham R.L. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 2016; 138 (12): 2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.
3. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003; 22 (47): 7265–7279.
4. Wang G., Reed E., Li Q.Q. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol. Rep.* 2004; 12 (5): 955–965.
5. Goto S., Iida T., Cho S., Oka M., Kohno S., Kondo T. Overexpression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free Radic Res.* 1999; 31 (6): 549–558.
6. Hosking L.K., Whelan R.D., Shellard S.A., Bedford P., Hill B.T. An evaluation of the role of glutathione and its associated enzymes in the expression of differential sensitivities to antitumour agents shown by a range of human tumour cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40 (8): 1833–1842.
7. Barranco S.C., Townsend C.M.Jr., Weintraub B., Beasley E.G., MacLean K.K., Shaeffer J., Liu N.H., Schellenberg K. Changes in glutathione content and resistance to anticancer agents in human stomach cancer cells induced by treatments with melphalan in vitro. *Cancer Res.* 1990; 50 (12): 3614–3618.
8. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
9. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
10. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д., Петрова А.С., Нурмурадов Н.К. Адаптивный антиоксидантный ответ и лекарственная устойчивость опухолевых клеток. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции. Гурзуф; 2017: 247–250.
11. Калинина Е.В., Берёзов Т.Т., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Окислительный стресс и глутатион-зависимые процессы в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток. М.: Медпрактика-М; 2009. 168.
12. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.
13. Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031.
14. Карпищенко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 792.
15. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol Med.* 1989; 6 (1): 63–101.

16. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br. J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
17. Tew K.D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 1994; 54 (16): 4313–4320.
18. Sharma A., Rajappa M., Satyam A., Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol. Cell. Biochem.* 2010; 341 (1–2): 65–72. DOI: 10.1007/s11010-010-0437-2.
19. Генинг Т.П., Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Воронова О.С. К вопросу о механизмах возникновения оксидативного стресса в эритроцитах организма-опухоленосителя. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; (3): 107–115.
20. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.

GLUTATHIONE TREATMENT IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER DURING AP COMBINATION CHEMOTHERAPY

T.V. Abakumova, S.O. Gening, A.Yu. Fedotova,
D.F. Myasnikova, I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova, T.P. Gening

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: Naum-53@yandex.ru

Ovarian cancer (OC) is highly sensitive to chemotherapy (CT). The chemotherapy effectiveness is reduced as a result of cytostatic clearance from tumor cells. The glutathione system provides cell resistance to platinum and anthracyclines. At the same time, the activation of reactive oxygen, leading to the onset of oxidative stress (OS), is an important component of the cytostatics antitumor effect. The glutathione system acts as an antioxidant mechanism blocking the OS pro-carcinogenic effect.

The purpose of the study is to evaluate the glutathione system in blood plasma, erythrocytes and tumor tissue during neoadjuvant AP combination CT.

Materials and Methods. Women with a verified OC were enrolled in the study. The patients were divided into two groups. Patients of the 1st group underwent neoadjuvant chemotherapy, the patients of the 2nd group received adjuvant AP combination chemotherapy. The activity of glutathione S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and glutathione (GSH) level were determined in plasma and erythrocytes of Group 1 patients, as well as in tumor and externally unchanged ovarian tissues obtained intraoperatively in both groups. Statistica Windows software package was used to process the results.

Results. Two courses of AP combination chemotherapy led to a significant decrease in the activity of GST and GPx with constant level of GSH in the tumor tissue. At the same time, GST activity significantly decreased in erythrocytes during CT. The total amount of GSH in the blood plasma significantly increased after AP combination CT.

Conclusion. CT (cisplatin and doxorubicin) in patients with OC leads to weakening of the glutathione system in tumor and externally unchanged ovarian tissues. This process can cause a sublethal oxidative stress.

Keywords: *ovarian cancer, chemotherapy, glutathione system.*

References

1. Hemachandra L.P., Shin D.H., Dier U., Iuliano J.N., Engelberth S.A., Uusitalo L.M., Murphy S.K., Hempel N. Mitochondrial Superoxide Dismutase Has a Protumorigenic Role in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 2015; 75 (22): 4973–4984. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3799.
2. Russell M.R., Walker M.J., Williamson A.J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Kalsi J., Skates S., D'Amato A., Dive C., Pernemalm M., Humphryes P.C., Fourkala E.O., Whetton A.D., Menon U., Jacobs I., Graham R.L. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 2016; 138 (12): 2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.

3. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7265–7279.
4. Wang G., Reed E., Li Q.Q. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol. Rep.* 2004; 12 (5): 955–965.
5. Goto S., Iida T., Cho S., Oka M., Kohno S., Kondo T. Overexpression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free Radic Res.* 1999; 31 (6): 549–558.
6. Hosking L.K., Whelan R.D., Shellard S.A., Bedford P., Hill B.T. An evaluation of the role of glutathione and its associated enzymes in the expression of differential sensitivities to antitumour agents shown by a range of human tumour cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40 (8): 1833–1842.
7. Barranco S.C., Townsend C.M.Jr., Weintraub B., Beasley E.G., MacLean K.K., Shaeffer J., Liu N.H., Schellenberg K. Changes in glutathione content and resistance to anticancer agents in human stomach cancer cells induced by treatments with melphalan in vitro. *Cancer Res.* 1990; 50 (12): 3614–3618.
8. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
9. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
10. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D., Petrova A.S., Nurmuradov N.K. Adaptivnyy antioksidantnyy otvet i lekarstvennaya ustoychivost' opukholevykh kletok [Adaptive antioxidant response and drug resistance of tumor cells]. *Novye informatsionnye tekhnologii v meditsine biologii farmakologii i ekologii: materialy mezhdunarodnoy konferentsii* [New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: Proceedings of the International conference]. Gurfuz; 2017: 247–250 (in Russian).
11. Kalinina E.V., Beryozov T.T., Chernov N.N., Saprin A.N. *Okislitel'nyy stress i glutation-zavisimye protsessy v razvitiі lekarstvennoy ustoychivosti opukholevykh kletok* [Oxidative stress and glutathione-dependent processes in the development of drug resistance of tumor cells]. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 168 (in Russian).
12. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.
13. Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031.
14. Karpischenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Medical laboratory technologies: Guide to clinical laboratory diagnostics]. T. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 792 (in Russian).
15. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol Med.* 1989; 6 (1): 63–101.
16. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br. J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
17. Tew K.D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 1994; 54 (16): 4313–4320.
18. Sharma A., Rajappa M., Satyam A., Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol Cell Biochem.* 2010; 341 (1–2): 65–72. DOI: 10.1007/s11010-010-0437-2.
19. Gening T.P., Fedotova A.Yu., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Antoneyeva I.I., Voronova O.S. K voprosu o mekhanizmaxh vozniknoveniya oksidativnogo stressa v eritrotsitakh organizma-opukhlozenosatelya [Mechanisms of oxidative stress in erythrocytes of the tumor-bearing organism]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017; (3): 107–115 (in Russian).
20. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.