

Gozhenko, Yu.M. Hryshko, S.M. Gramatyuk // Herald for Maritime Medicine. - 2019. №2(83), P. 116-127.

29. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Hramatiuk S.M. The role of protein and lipid metabolism in the energy supply of the organism / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, S.M. Gramatyuk // Clinical and experimental pathology. - 2019, Vol. 18, № 3(69), P. 107-116.

30. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Hramatiuk S.M. The role of systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic disorders. Part I. Concept of systemic inflammation and its pathogenesis. / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko, S.M. Gramatyuk // Herald for Maritime Medicine. - 2019. №3(84), P. 91-100.

31. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M. Chronic stress and its metabolic support. / A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko // Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. - 2019. Vol.19. Issue 4. P. 123-129.

32. Gozhenko A.I., Hryshko Yu.M., Gorbach T.V. The study of functional and metabolic continuum by metabolism parameters in blood plasma of healthy people as compared with patients with type 2 diabetes and hypertension against the background of type 2 diabetes. Journal of Education, Health and Sport, 2019;9(10):253-261. (in English)

Робота надійшла в редакцію 04.11.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-006-008.93

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3608275>

*A. M. Москаленко<sup>1</sup>, O. B. Лукьянчук<sup>1</sup>, H. C. Бадюк<sup>2</sup>, B. Л. Васюк<sup>3</sup>, A. И. Гоженко<sup>2</sup>*

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОПУХОЛЯХ

<sup>1</sup>Одесский областной онкологический диспансер;

<sup>2</sup>ГП УкрНИИ медицины транспорта, г. Одесса;

<sup>3</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

**Summary.** Moskalenko A. M., Lukyanchuk O. V., Badiuk N. S., Vasiuk V. L., Gozhenko A. I. **OXIDATIVE STRESS AT TUMORS.** - <sup>1</sup>*Odessa Regional Oncology Center;* <sup>2</sup>*SE Ukraine Research Institute for Medicine of Transport, Odessa;* <sup>3</sup>*Bukovinian State Medical University, Chernivtsy;* e-mail: medtrans2@rambler.ru. Excessive (or pathological) oxidative stress affects almost all body structures, including DNA, membrane proteins and lipids. The accumulation of under-oxidized products of degradation of proteins and lipids in the cell leads to pronounced violations of the cellular redox potential (redox potential of cell membranes), which disrupts the processes of entry into the cell of the substances necessary for its normal functioning, as well as the processes of excretion of decay products. According to modern concepts, pathological oxidative stress is associated with all stages of tumor disease - from the appearance of mutations leading to the onset of a malignant tumor, and ending with the expanded clinic of the disease with the addition of fatal complications. Information on the state of the problem is summarized in the article. Prevention of the occurrence and / or development of oxidative stress may be the key to the prevention of thrombotic complications in patients receiving special treatment for cancer. This, in turn, will significantly improve not only the immediate and long-term results of a special antitumor treatment, but also prevent thrombotic and cardiovascular complications in the long-term period in patients completely cured of cancer.

**Key words:** oxidative stress, oncopathology, tumors, prevention, treatment

**Реферат.** Москаленко А. М., Лукьянчук О. В., Бадюк Н. С., Васюк В. Л., Гоженко А. И. **ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОПУХОЛЯХ.** Избыточный (или патологический) окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды мембран. Накопление в клетке недоокисленных продуктов деградации белков и липидов приводит к выраженным нарушениям клеточного редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала клеточных мембран), что нарушает как процессы поступления в клетку веществ, необходимых для ее нормального функционирования, так и процессы выведения продуктов распада. По современным представлениям патологический окислительный стресс ассоциируется со всеми этапами опухолевой болезни – начиная с появления мутаций, ведущих к возникновению злокачественной опухоли, и заканчивая развёрнутой клиникой заболевания с присоединением фатальных осложнений. Информация по состоянию проблемы обобщена в представленной статье. Профилактирование возникновения и/или развития окислительного стресса может являться ключом и к предупреждению тромботических осложнений у пациентов, получающих специальное лечение онкопатологии. Это, в свою очередь, позволит существенно улучшить не только ближайшие и отдалённые результаты специального противоопухолевого лечения, но и предупредить тромботические и сердечно-сосудистые осложнения в отдалённом периоде у пациентов, полностью излеченных от онкозаболевания.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, онкопатологии, опухоли, профилактика, лечение

**Реферат.** Москаленко О. М., Лукьянчук О. В., Бадюк Н. С., Васюк В. Л., Гоженко А. І. **ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ ПУХЛИНАХ.** Збитковий (або патологічний) окислювальний стрес уражає практично всі структури організму, включаючи ДНК, білки і ліпіди мембран. Накопичення в клітині недоокислених продуктів деградації білків і ліпідів призводить до виражених порушень клітинного редокс-потенціалу (окислювально-відновлювального потенціалу клітинних мембран), що порушує як процеси потрапляння в клітину речовин, необхідних для її нормального функціонування, так і процеси виведення продуктів розпаду. За сучасними уявленнями патологічний окислительный стресс асоціюється з усіма етапами пухлинної хвороби – починаючи з появи мутацій, що ведуть до виникнення злоякісної пухлини, і закінчуючи розгорнутою клінікою захворювання з приєднанням фатальних ускладнень. В статті автори узагальнили інформацію про стан проблеми. Профілакування виникнення і/або розвитку окислительного стресу може стати ключем і до попередження тромботичних ускладнень у пацієнтів, що отримують спеціальне лікування онкопатології. Це, в свою чергу, дозволить істотно покращити не тільки найближчі і віддалені результати спеціального протипухлинного лікування, але й попередити тромботичні і серцево-судинні ускладнення у відтермінованому періоді у пацієнтів, повністю злічених від онкозахворювання.

**Ключові слова:** окислительный стресс, онкопатології, пухлини, профілактика, лікування

В жизнедеятельности любого организма в клетках и межклеточном пространстве постоянно происходит один из самых универсальных биологических процессов – образование свободных радикалов (СР). Они представляют собой активные неустойчивые частицы, образующиеся в ходе метаболизма. СР составляют особый класс химических веществ, различных по своему атомарному составу, но характеризующихся наличием в молекуле непарного электрона. СР – это вещества, являющиеся неперенными спутниками кислорода и обладающие высокой химической активностью. Легкость образования СР связана с уникальными свойствами молекул кислорода. В химических соединениях атомы кислорода двухвалентны. Однако в молекуле кислорода оба атома соединены только одинарной связью, а остающийся на каждом атоме кислорода один электрон свободен. И когда их валентности направлены в разные стороны, образуется очень опасный для биологических субстанций нестабильный токсичный кислород. Среди наиболее значимых для организма «физиологических» первичных СР – супероксидный анион-радикал ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ),

гипохлорная кислота (HOCl), оксид азота (NO), пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>) [1]. Вторичные СР, в отличие от первичных, не только не выполняют полезных функций, а напротив, оказывают деструктивное влияние на клеточные структуры, стремясь отнять электроны у «полноценных» молекул, вследствие чего «пострадавшая» молекула сама становится слабым (третичным) СР [1]. СР отличаются крайней неустойчивостью – срок их существования порой не превышает одной миллионной доли секунды. Тем не менее, каждый из них, в указанном порядке, порождает собственную цепочку СР.

СР – это активные формы кислорода (АФК), обладающие высокой реакционной способностью, которая заключается в повреждении белков, нуклеиновых кислот и липидов мембран клеток. В норме в здоровом организме образование АФК происходит непрерывно. Доказано, что АФК участвуют в механизмах бактерицидности, в синтезе биологически активных веществ, в обмене коллагена, регуляции проницаемости мембран и др. Также, образование СР – важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета. Например, фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания СР в фагоцитирующих клетках с одновременным повышением потребления кислорода в 20 и более раз (так называемый «дыхательный взрыв»). Вместе с тем, АФК являются основой патогенеза многих патологических процессов, обладают антигенными свойствами, запускают аутоиммунные процессы повреждения тканей. Образованию активных радикалов способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стрессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и излучения. Одним из основных разрушительных эффектов избыточных концентраций СР является окисление ненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран. Также СР повреждают белки (особенно тиолсодержащие) и ДНК. Морфологическим исходом окисления липидов клеточной стенки является формирование полярных каналов проницаемости, что увеличивает пассивную проницаемость мембраны для ионов, в том числе Ca<sup>2+</sup>, и приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза и функции клеток [2]. Виды вызываемых повреждений определяются не только агрессивностью продуцируемых радикалов, но и структурными, и биохимическими характеристиками объекта воздействия. Так, например, во внеклеточном пространстве СР разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что может быть одним из механизмов деструкции суставов (например, при ревматоидном артрите).

В организме здорового человека всегда соблюдается принцип «золотого треугольника окислительного баланса», согласно которому лишь динамическое равновесие между уровнем продукции СР, активностью антиоксидантной системы защиты и нормальным функционированием транзитных (передающих биологические сигналы) биомолекул может обеспечить биологическую безопасность клетки и всего организма в целом [3]. При нарушении «золотого треугольника окислительного баланса» (гиперпродукции и/или избыточном поступлении в организм свободных радикалов в сочетании с недостаточной скоростью их инактивации вследствие дефицита, или истощения защитных механизмов антиоксидантной системы защиты, или сочетания всех перечисленных патологических процессов) физиологичность протекания окислительно-восстановительных реакций, характерная для здоровой клетки, исчезает. При этом утрачивается контроль над метаболизмом свободных радикалов, что приводит к каскадному и неконтролируемому их увеличению в клетке и организме, что получило название «патологический окислительный стресс» [3]. Таким образом, окислительным стрессом (оксидативным стрессом) называется процесс повреждения клетки в результате окисления.

Избыточный (или патологический) окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды мембран. На клеточно-тканевом уровне он проявляется следующими нарушениями гомеостаза:

- дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами (хроническим системным субклиническим асептическим воспалением);
- ишемией (эндотелиальной дисфункцией); гипоксией (мембранопатиями вследствие активации перекисного окисления липидов мембран клеток);
- нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексией и гипорефлексией клетки);
- вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки (нарушениями обмена биогенных аминов);

- энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция);

- нарушениями теломеразной активности хромосом клеток.

Накопление в клетке недоокисленных продуктов деградации белков и липидов приводит к выраженным нарушениям клеточного редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала клеточных мембран), что нарушает как процессы поступления в клетку веществ, необходимых для ее нормального функционирования, так и процессы выведения продуктов распада. Клетка закисляется из-за развития внутриклеточного метаболического ацидоза (происходит сдвиг рН цитоплазмы клетки в кислую сторону за счет накопления в ней недоокисленных продуктов распада), усугубляющего и без того тяжелую клеточную дисфункцию, которая завершается ускорением апоптоза и гибелью клетки или ее перерождением (что, по сути, является началом канцерогенеза) [4 - 7].

Канцерогенез в настоящее время представляется как каскад последовательных событий, обусловленный негативными влияниями определённых эндогенных и экзогенных факторов, развертывающийся на различных уровнях целостного организма, его различных подсистем, в том или ином органе-мишени, в клетке и её микроокружении. В результате этого возникают повреждения ядерного аппарата и цитоплазматических структур клетки, инициирующие генные мутации и последующую опухолевую трансформацию.

Такое представление в настоящее время подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями, а также морфологическими и экспериментальными исследованиями [8 - 14]. Вместе с тем, «тонкие механизмы» в самом начале возникновения опухоли остаются по-прежнему не известными. В настоящее время считается, что в процесс зарождения и развития злокачественной опухоли вовлечены практически все системы организма, а происходит это на фоне расстройств метаболизма и механизмов функционирования клетки.

Признанными экзогенными индукторами СР являются ультрафиолет, ионизирующая радиация, бактериальная и вирусная инфекции, химические (в т. ч. и терапевтические) агенты, а эндогенными – продукты повреждения около и интраклеточных структур – митохондрий, пероксисом, липидов, фибробластов, лимфоцитов [15]. Такие многочисленные продукты окисления (ПО) как супероксиды, перекись водорода, гидроксильные свободные радикалы, равно как и продукты окисления азота (оксиды азота), вовлечены в процесс неогенеза как на этапе индукции опухолей, так и на его воспалительных апоптоз-некротических стадиях и уровнях генных мутаций [16, 17]

Непосредственно процесс озлокачествления реализуется через нарушения окислительно-восстановительных процессов, приводящих к оксидативному повреждению клетки. Основными повреждающими агентами при этом являются те же самые АФК – СР, оказывающие дисрегуляторное воздействие на клеточный рост и пролиферацию, вызывающие изменения в ДНК, прямое и опосредованное цитотоксическое действие [18].

Инициация, промоция и прогрессия злокачественной опухоли также происходят с участием компонентов окисления [19 - 23]. Однако, такое развитие событий не следует рассматривать как однонаправленное, однозначно отрицательное и «безответное». Возникновение оксидативного стресса в организме одновременно включает мощную антиоксидантную защиту на системном и клеточном уровне [24 - 26].

Таблица 1

Антиоксиданты

Неферментные (синтезируемые и поступающие с пищей)	Ферментные
Аскорбиновая кислота (витамин С) Токоферол (витамин Е) В-каротин (провитамин А) Ликопин Флавин и флавоноиды Танины Антоцианы	Супероксиддисмутаза Каталаза Peroксидазы

Эта система образована низкомолекулярными антиоксидантами и специализированными антиоксидантными ферментами [1] (табл 1.). К ключевым антиоксидантным ферментам относятся ферменты специализированной ферментной системы, в которую входят супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза, находящиеся в большом количестве в митохондриях. Эти ферменты первыми начинают катализировать биохимические реакции инактивации свободных радикалов, в результате которых свободные радикалы и перекиси превращаются в неактивные соединения [1]. Кроме того, существуют многочисленные клеточные неспециализированные ферментные системы инактивации свободных радикалов, представленные низкомолекулярными антиоксидантами - витаминами А, Е, К, С, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом Q<sub>10</sub>, или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой, или тиоктовой, кислотой – АЛК), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, L-ацетилцистеином, естественными хелаторами ионами железа, цинка, селена, марганца, хрома и др. [27, 28].

При возникновении и развитии опухолевой болезни организм, стремясь восстановить гомеостаз, в ответ на развитие оксидативного стресса изменяет содержание эндогенных антиоксидантов. Так, например, Rajneesh C. P, Manimaran A., Sasikala K. R и Adaikappan P. было высказано предположение, что малоновый диальдегид (МДА) из-за его высокой цитотоксичности действует в качестве промотора опухоли и кокарциногенного агента [29]. Соответственно, аккумуляция токсичных катаболитов ПОЛ при раке молочной железы (РМЖ) сопровождается изменением уровня эндогенных антиоксидантов в тканях и крови. Исследователями было отмечено увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровня восстановленного глутатиона в клетках опухоли молочной железы по сравнению с контролем и таковых у больных контрольной группы (доброкачественные опухоли молочной железы). В то же время активность каталазы по одним источникам снижалась, по другим – тоже повышалась. В крови, на фоне повышения содержания продуктов ПОЛ и генерации супероксидантов, отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона по сравнению с таковыми у здоровых женщин и пациенток с фиброаденомой [30]. А в других исследованиях, наоборот, было установлено, что активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, а также уровень восстановленного глутатиона и витаминов С и Е в крови женщин с РМЖ были ниже таковых в контрольной группе (у пациенток с фиброаденомой) [29, 31]. На основании выполненных исследований был сделан вывод о том, 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 [32]. В результате исследования Qebesu H.S. et al. [33] показано увеличение по сравнению с контролем содержания маркеров окислительного стресса (МДА и оксида азота) при снижении активности супероксиддисмутазы и уровня восстановленного глутатиона в тканях карциномы молочной железы (материал после хирургического лечения). Также было установлено, что содержание МДА и оксида азота в тканях возрастало в зависимости от степени морфологической дифференцировки опухоли, в то время 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 [33]. Е.М. Франциянц и соавторами проведено изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ткани опухоли молочной железы с различными вариантами роста (синхронный, метахронный и одиночный) [34]. Исследователями было установлено, что в тканях карциномы молочной железы снижен уровень МДА, а также витаминов А и Е (вне зависимости от варианта ее роста). Вместе с этим отмечено увеличение активности супероксиддисмутазы и уровня сульфгидрильных групп. В плазме крови пациенток с 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 ПОЛ 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 [35]. Chigh S. с соавторами по результатам проведенного исследования [36] пришли к выводу, 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 содержания продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты у больных РМЖ существенное влияние оказывало лечение.

Таким образом, патологический оксидативный стресс является одним из фундаментальных патофизиологических механизмов канцерогенеза. Прогрессирование онкопроцесса постепенно вовлекает всё больше органов и систем организма, среди которых не является исключением и система гемостаза [37]. У больных со злокачественными новообразованиями венозные тромбоэмболические осложнения возможны при любой стадии заболевания. Известно, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациента в 6 раз [38 - 40]. От 15 до 35% онкологических больных имеют клинически выраженные тромбоэмболические осложнения, что подтверждается результатами посмертных исследований [41]. Среди больных, умерших от злокачественных опухолей, частота тромбозов достигает 50%. В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных [38, 42 - 44]. Усугубляет расстройства системы гемостаза проводимое противоопухолевое лечение [45]. При этом страдают как коагуляционное [37, 46], так и тромбоцитарно-сосудистое звено системы гемостаза [35, 47, 48].

Таким образом, по современным представлениям патологический оксидативный стресс ассоциируется со всеми этапами опухолевой болезни – начиная с появления мутаций, ведущих к возникновению злокачественной опухоли, и заканчивая развёрнутой клиникой заболевания с присоединением фатальных осложнений.

Исходя из вышесказанного, профилактирование возникновения и/или развития оксидативного стресса может являться ключом также и к предупреждению тромботических осложнений у пациентов, получающих специальное лечение по поводу онкопатологии. Это, в свою очередь, позволит нам существенно улучшить не только ближайшие и отдалённые результаты специального противоопухолевого лечения, но и предупредить тромботические и сердечно-сосудистые осложнения в отдалённом периоде у пациентов, полностью излеченных от онкозаболевания.

### Литература / References

1. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. - М.: Фирма «Слово», 2006. – 345 с. [*Menshikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. - M.: Slovo Firm, 2006. - 345 p.*].
2. Артамонова В. Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004.- 216 с. [*Artamonova V. G., Shatalov N. N. Occupational diseases: a textbook. - 4th ed., Revised. and add. - M.: Medicine, 2004. - 216 p.*]
3. Куна П. Химическая радиозащита.- М.: Медицина, 1989. – 192 с. [*Kuna P. Chemical radiation protection. - M.: Medicine, 1989. - 192 p.*].
4. Яромоненко С.П. Противолучевая защита организма.- М.: Атомиздат, 1969. – 264 с. [*Yaromonenko S.P. Radiological protection of the body. - M.: Atomizdat, 1969. -- 264 p.*].
5. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle // *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 37. No 4. P. 477–489.
6. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 1 // *Эстетическая медицина. – 2017. - Том XVI. - No 1.- С. 1–9.* [*Tyuzikov I. A., Kalinchenko S. Yu. Oxidative stress and acidosis - easy to diagnose, easy to treat! Part 1 // Aesthetic medicine. - 2017. - Volume XVI. - No 1.- S. 1–9.*].
7. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 2 // *Эстетическая медицина. – 2017. - Том XVI, No 2. - С. 1–7.* [*Tyuzikov I. A., Kalinchenko S. Yu. Oxidative stress and acidosis - easy to diagnose, easy to treat! Part 2 // Aesthetic medicine. - 2017. - Volume XVI, No 2. - S. 1–7.*]
8. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, *et al.* The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and

progression. *Oxid Med Cell Longev*; 2016: 3907147.

9. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, *et al.* The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxid Med Cell Longev*; 2016:3907147.

10. Alphonso A., Alahari S. K. Sromal Cells and Integrins: Conforming to the Needs of the Tumor Microenvironment // *Neoplasia*. – 2009. – № 11. – P. 1264–1271.

11. Anisimov V. N. Biology of Aging and Cancer // *Cancer Control*. – 2007. – V. 14. № 1. – P. 16–31.

12. Burstein H. J., Schwartz R. Z. Molecular Origins of Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 527.

13. Chen Y.-C., Hunter D. J. Molecular Epidemiology of Cancer // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – № 55. – P. 45–54.

14. Croce C. M. Oncogenes and Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358. – P. 502–511.

15. Holijmakers J. H. J. DNA Damage, Aging, and Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 361. – P. 1475–1485.

16. Lichtenstein A. V. On evolutionary origin of cancer // *Cancer Cell International*. – 2005. – № 5. – P. 1–9.

17. Finkel T., Hollbrook N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // *Nature*. – 2000. – № 408. – P. 239–247.

18. Гоженко А. И., Запорожан В. Н., Корнеевко Т. В., Макулькин Р. Ф., Дубинина В. Г. Роль эндогенного оксида азота в индукции опухолевого процесса // *Український журнал експериментальної медицини ім. Г. О. Можаява*. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 77-83. [*Gozhenko A. I., Zaporozhan V. N., Korneenko T. V., Makulkin R. F., Dubinina V. G. The role of endogenous nitric oxide in the induction of the tumor process // Ukrainian Journal of Experimental Medicine im. G.O. Mozhaev. - 2002. - T. 3, No. 2. - S. 77-83.*]

19. Гоженко А. И., Запорожан В. Н., Корнеевко Т. В., Дубинина В. Г. Биологическая активность оксида азота в механизмах опухолевого процесса // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 24-30. [*Gozhenko A. I., Zaporozhan V. N., Korneenko T. V., Dubinina V. G. Biological activity of nitric oxide in the mechanisms of the tumor process // Successes in Physiological Sciences. - 2004. - T. 35, No. 1. - S. 24-30.*]

20. Mates J. M., Sanches Jimenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiological processes // *Frontiers in Bioscience*. – 1999. – № 4. – P. 339–345.

21. Hallwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? // *Biochem J*. – 2007. – № 401. – P. 1–11.

22. Herceg Z., Hainaut P. P. Genetic and epigenetic alterations as biomarkers for cancer detection, diagnosis and prognosis // *Molecular Oncology*. – 2007. – № 1. – P. 26–41.

23. Laccarino I., Hancock D. -c-Myc Induces cytochrome c release in Rat 1 fibroblasts by increasing outer mitochondrial membrane permeability in Bid-dependent manner // *Cell Death Differ*. – 2003. – Vol. 10. № 5. – P. 599–608.

24. Oliveira P. A., Colaco A., Chaves R., Guedes-Pinto H. *et al.* – Chemical carcinogenesis // *Ann. Brazilian Acad. Scien.* – 2007. – Vol. 70. № 4. – P. 593–616.

25. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions // *Journal of Cancerogenesis*. – 2006. – № 5. – P. 14–22.

26. Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis // *Fibrogenesis and Tissue repair*. – 2008. – Vol. 1. № 5. – P. 1–58.

27. Reyes I. Oxidative stress Pathway – 2005. – <http://irevesscience.net>.

28. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74.

29. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. - Минск: БГУ, 2004. – 179 с. [*Kostyuk V.A., Potapovich A.I. Bioradicals and bioantioxidants. - Minsk: BSU, 2004. -- 179 p.*]

30. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2008. Vol. 295. № 4. P. C849–868.

31. 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.

32. 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 $\beta$  expression. *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 2013. vol. 17. no 6. P. 499–503.

33. 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.

34. 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 $\beta$  expression. *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 2013. vol. 17. no 6. P. 499–503.

35. 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.

36. 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. [*Frenchman E. M., Soldatkina N. V., Orlovskaya L. A., Dashkov A. V. Some indicators of free radical processes and the antioxidant system of breast tumor tissue and its perifocal zone in various types of cancer // Tyumen Medical Journal . - 2010. - No. 3 - 4. - S. 92 - 94*]

37. Окрут И. Е., Контрощикова 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. [*Okrut I.E., Kontorshchikova K.N., Shakerova D.A. Clinical and laboratory assessment of endothelial dysfunction and activity of free radical oxidation in breast cancer // Medical almanac. - 2012. - No. 2 (21). - S. 68 - 70*]

38. 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.

39. Тарабрин О.А, Мазуренко А. И. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных // Онкогинекология.- 2015.- N 3. – С. 48 - 56. [*Tarabrin O.A., Mazurenko A.I. Violation of the hemostatic system in cancer patients // Oncogynecology.- 2015.- N 3. - P. 48 - 56.*]

40. Levine M. N., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis and cancer. //*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* —2005. —P. 748—747.

41. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // *Pathol. Oncol. Res.* — 2000. —Vol. 6, N 4. —P. 302—312.

42. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants // *Thromb Res.* – 2015.- 5(May). – 135.- P.777 - 781.

43. Лукьянчук О. В., Москаленко А. М., Гоженко А. И. Об изменениях в системе гемостаза у онкобольных // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2019. - №1(55).- С. 137 - 143. [*Lyukyanchuk O. V., Moskalenko A. M., Gozhenko A. I. On changes in the hemostatic system in cancer patients // Actual problems of transport medicine. - 2019. - No. 1 (55) .- S. 137 - 143*]

44. Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two way clinical association // *Thromb. Haemost.* —1997. —Vol. 78, N 1. —P. 117—120.

45. Donati M. B. Cancer and thrombosis // *Haemostasis.* -1994. - Vol. 24. —P. 128—131.

46. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview // *Hematologica.* — 1999. — Vol. 84. — P. 437—445.

47. Дундуа Д. П., Стаферов А. В., Сорокин А. В., Кедрова А. Г. Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему // Клиническая практика. - 2016. - № 4. – С. 41-48; <http://clinpractice.ru> [*Dundua D.P., Staferov A.V., Sorokin A.V., Kedrova A.G. Cardio-oncology: the effect of chemotherapeutic drugs and radiation therapy on the cardiovascular system // Clinical Practice. - 2016. - No. 4. - S. 41-48; http://clinpractice.ru*]

48. Показатели коагуляционного гемостаза у онкологических больных / А.Н Шилова с соавт. // Сибирский онкологический журнал. - 2011. – (Пр. № 1).- С. 124 - 125. [*Indicators of coagulation hemostasis in cancer patients / A.N. Shilova et al. // Siberian Oncology*

*Journal. - 2011. - (Project No. 1) .- P. 124 – 125.]*

49. Лукьянчук О. В., Москаленко А. М., Бокал И. И., Гоженко А. И. О состоянии эндотелиальной десквамации у онкологических больных //Актуальні проблеми транспортної медицини.- 2018.- №4 (54).- С. 88-93. [*Lukyanchuk O. V., Moskalenko A. M., Bokal I. I., Gozhenko A. I. On the state of endothelial desquamation in cancer patients // Actual problems of transport medicine. - 2018.- No. 4 (54) .- S. 88-93.]*

50. Лукьянчук О. В., Москаленко А. М., Бокал И. И., Яцкив В. В., Гоженко А. И. Эндотелиальная дисфункция при проведении радиотерапии у онкологических больных // Вісник морської медицини. – 2019. - № 1(82).- С. 38-43. [*Лукьянчук О. В., Москаленко А. М., Бокал И. И., Яцкив В. В., Гоженко А. И. Эндотелиальная дисфункция при проведении радиотерапии у онкологических больных // Вісник морської медицини. – 2019. - № 1(82).- С. 38-43.]*

Робота надійшла в редакцію 20.11.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування