

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616-006.04:616-084+577.1

Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Насырова Е.Ю., Генинг С.О.

## **Влияние аутогемохимиотерапии по схеме САР на редоксзависимые процессы в эритроцитах организма-опухоленосителя при экспериментальном раке яичников**

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

**Цель исследования** — изучение влияния аутогемохимиотерапии по схеме САР на редокс-зависимые процессы в эритроцитах организма-опухоленосителя при экспериментальном раке яичников. **Методика.** Рассматривается динамика редокс-зависимых процессов в эритроцитах крыс с экспериментальной асцитной опухолью яичников на фоне аутогемохимиотерапии по схеме САР (доксорубин + циклофосфан + цисплатин). В эритроцитах биохимически оценивали показатели окислительной модификации белков — карбонильные производные при  $\lambda = 346$  нм, 370 нм, 430 нм и 530 нм, параметры перекисного окисления липидов — малоновый диальдегид, кетодиены, диеновые конъюгаты, шиффовы основания; ферментативное звено антиоксидантной системы: активность каталазы, глутатион-трансферазы и супероксиддисмутазы. **Результаты.** В эритроцитах животных-опухоленосителей было установлено повышение продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков при одновременном снижении активности антиоксидантных ферментов, что позволяет предполагать состояние оксидативного и карбонильного стресса. **Заключение.** Показано, что экстракорпоральное инкубирование цитостатиков, (схема САР), с аутокровью перед введением (метод аутогемохимиотерапии), как при моноведении химиопрепаратов, так и при введении по схеме САР снижает в эритроцитах циркулирующей крови уровень продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и повышает активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты — каталазы и супероксиддисмутазы. Подобная динамика редокс-зависимых процессов позволяет предполагать стабилизирующее влияние аутогемохимиотерапии на эритроциты циркулирующей крови организма-опухоленосителя.

**Ключевые слова:** асцитная опухоль яичников; аутогемохимиотерапия; эритроциты, редокс-зависимые процессы.

**Для цитирования:** Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Насырова Е.Ю., Генинг С.О. Влияние аутогемохимиотерапии по схеме САР на редоксзависимые процессы в эритроцитах организма-опухоленосителя при экспериментальном раке яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 86—92.

**Для корреспонденции:** Генинг Татьяна Петровна, доктор биол. наук, зав. каф. физиологии и патофизиологии, e-mail: Naum-53@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.12.2015

Gening T.P., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Antonееva I.I., Nasyrova E.Yu., Gening S.O.

## **Effects of CAR-regimen autochemotherapy on redox-dependent processes in erythrocytes of tumor-bearing organism in experimental ovarian cancer**

Ulyanovsk State University, 42, Leo Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017

**The purpose** of the study was to investigate the effect of the scheme autochemotherapy ATS on redox-dependent processes in red blood cells of tumor-bearing organism at an experimental ovarian cancer. **Methods.** We studied the dynamics of redox-dependent processes in red blood cells of rats with experimental ascitic ovarian tumor during CAP-regimen autochemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin). We assessed the indicators of oxidative modification of proteins in erythrocytes — carbonyl derivatives at  $\lambda = 346$  nm, 370 nm, 430 nm and 530 nm, the parameters of lipid peroxidation — malondialdehyde, ketodienes, diene conjugates, Schiff bases; the enzymatic part of antioxidant system — the activity of catalase, glutathione transferase and superoxide dismutase biochemically. **Results.** The red blood cells of tumor-bearing animals were found having increased the products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins while reducing the activity of antioxidant enzymes, suggesting a state of oxidative and carbonyl stress. **Conclusion.** We showed that extracorporeal incubation of cytotoxic drugs used in the CAP scheme with autoblood prior to infusion — the

method of autochemotherapy — either in monochemotherapy, or in CAP-regimen, decreases the levels of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and increases activity of first line antioxidant defense enzymes — catalase and superoxide dismutase in circulating red blood cells. Such dynamics of redox-dependent processes suggests a stabilizing effect of autochemotherapy on circulating erythrocytes in a tumor-bearing organism.

**Keywords:** ascitic ovarian tumor; autochemotherapy; erythrocytes; redox-dependent processes.

**For citation:** Gening T.P., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Nasyrova E.Yu., Gening S.O. Effects of CAP-regimen autochemotherapy on redox-dependent processes in erythrocytes of tumor-bearing organism in experimental ovarian cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 86–92. (in Russ.).

**For correspondence:** Tatyana P. Gening, Doctor of Biological Sciences, Head of Department of Physiology and Pathophysiology of Ulyanovsk State University; 2, Arc.Livchak Str., Ulyanovsk, Russian Federation, 432017, e-mail: Naum-53@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors:

Gening T.P., <http://orcid.org/0000-0002-5117-1382>

Dolgova D.R., <http://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Abakumova T.V., <http://orcid.org/0000-0001-7559-5246>

Antoneeva I.I., <http://orcid.org/0000-0002-1525-2070>

Nasyrova E.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-0951-744X>

Gening S.O., <http://orcid.org/0000-0001-6970-6659>

Received 07.12.2015

## Введение

Рак яичников (РЯ) — пятая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований у женщин [1]. Пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 37,6% [2].

В России ежегодно регистрируется 13,2 тыс. опухолей яичников и 7,7 тыс. летальных исходов. В 60,8% случаев диагностируется распространенная (III—IV) стадия заболевания [3]. Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения РЯ [4—6]. На поздних стадиях РЯ химиотерапия может применяться самостоятельно, у целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли. По данным литературы, около 30% больных получают терапию только цитостатиками [7]. Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток с РЯ [8, 9]. Особое место в лечении РЯ принадлежит препаратам платины и таксанам [10, 11]. С середины 90-х годов в США и ряде стран Европы при РЯ используют схему CAP. Комбинированная химиотерапия по этой схеме проводится после радикальных операций при Ib, Ic, III и IV стадиях РЯ больным с остаточными опухолями и метастазами. Эту же схему используют в качестве первоначального лечения при неоперабельных опухолях. Эту схему химиотерапии применяют также в качестве профилактической меры при РЯ ранних стадий при неуверенности в радикальности опера-

ции. Однако лечение цитостатиками РЯ в 25% случаев прекращают из-за развития выраженных побочных эффектов [12].

Метод аутогемохимиотерапии (АГХТ) предусматривает реинфузию клеток крови после их инкубации с лекарственными средствами. Установлено, что инкубация цитостатика с аутокровью приводит к образованию качественно новых противоопухолевых соединений: цитостатик — форменный элемент и цитостатик — белок. При этом в несколько раз возрастает время циркуляции в крови химиопрепарата, который активизируется на поверхности клеток и усиливается биотрансформация препарата. Это объясняет низкую дозозависимую токсичность и выраженную противоопухолевую эффективность АГХТ по сравнению с полихимиотерапией на традиционных растворителях [13]. Кроме того, АГХТ обладает иммунопротекторным действием, активизирует антистрессорные адаптационные реакции и повышает общую неспецифическую резистентность организма [13].

В то же время, *in vitro* при инкубации крови больных с рецидивами рака шейки матки с циклофосфаном и цисплатином (препаратами, входящими в схему CAP при полихимиотерапии РЯ), было обнаружено, что преимущественное связывание химиопрепаратов происходит с мембранами эритроцитов, вероятно, путем встраивания в область липидного бислоя [14]. Роль активации свободнорадикальных процессов в изменении морфофункционального состояния эритроцитов при этом остается спорной.

*Цель исследования* — изучение влияния АГХТ по схеме САР на редокс-зависимые процессы в эритроцитах организма-опухоленосителя при экспериментальном РЯ.

### Методика

Исследования проведены на белых беспородных крысах массой 180—200 г. Модель рака яичников воспроизводили путем перевивки опухолевого штамма (НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, г.Москва). Трансплантируемая асцитная опухоль яичника (АОЯ) была получена Е.Е. Погосянц, Е.Л. Пригожиной и Н.Л. Еголиной в 1958 г. Исходный гистологический тип опухоли — метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время — асцитная опухоль. После предварительного пассажа на 8-е сут. после внутрибрюшинной перевивки опухоли от одной из крыс была взята асцитическая жидкость и перевита животным экспериментальной группы в объеме 0,5 мл инокулята (асцитическая жидкость с  $7 \times 10^7$  опухолевых клеток в каждой дозе) + 0,5 мл питательной среды 199 на 100 г массы животного. Прогрессирование данного типа опухоли проходит в 3 фазы: логарифмическая (с 4-х сут. после перевивки), стационарная (с 8-х сут. после перевивки) и терминальная стадия (с 13-х сут. после перевивки). Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Соблюдались правила гуманного обращения

с животными, регламентированные «Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных», утвержденными Приказом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г., положениями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требованиями этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Для получения биоматериала животных декапитировали под эфирным наркозом. Доза для введения цитостатиков рассчитывалась по номограмме на  $m^2$  поверхности тела животного [15] и составила для доксорубина 40 мг/ $m^2$ , для циклофосфана 600 мг/ $m^2$ , для цисплатина 75 мг/ $m^2$ . При совместном введении цитостатиков по схеме САР использовали концентрации вдвое меньше указанных. Введение цитостатиков животным с РЯ проводили на 5-е сут. после перевивки (логарифмическая стадия развития опухоли). 1 мл крови крысы из хвостовой вены смешивали с 0,35 мл гемокона и дозой химиопрепарата и инкубировали 30 мин при 37°C. Смесь вводили в боковую вену хвоста животного.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), шиффовых оснований (ШО) по интенсивности поглощения при длинах волн соответственно 232, 278 и 400 нм в гептановом экстракте по методу Волчегорского И.А. (1989). Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли

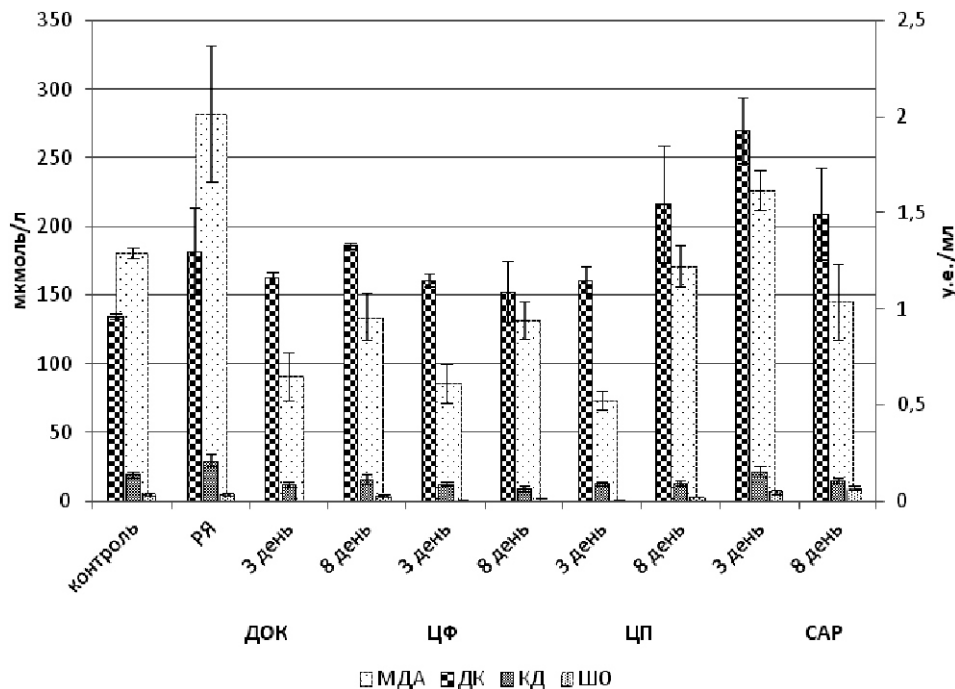


Рис. 1. Уровень продуктов ПОЛ в эритроцитах крыс с АОЯ после АГХТ.

в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Андреевой Л.И. и др. (1988). Содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) оценивали при 346 нм, 370 нм, 430 нм, 530 нм по методу Levina R.L. (1990) в модификации Дубининой Е.Е. (2000). Активность СОД оценивали по способности конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксидный анион по методу Nishikimi M. (1972). Активность каталазы оценивали по определению скорости утилизации  $H_2O_2$  по методу Карпищенко А.И. (1999). Активность ГТ оценивали по скорости ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в катализируемой ферментом реакции восстановления глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом. Исследования проводили на 3-и и 8-е сут. после проведения АГХТ и моноведения цитостатиков. В каждой экспериментальной группе было по 12 животных, в контрольной группе и в экспериментальной группе с раком яичников по 24 животных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни (Stata 6.0) и стандартных пакетов «Microsoft Excel», 2007. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  от уровня контрольной серии.

## Результаты и обсуждение

В эритроцитах животных с АОЯ установлено статистически значимое возрастание продуктов ПОЛ по сравнению с контролем (рис. 1). При этом уровень МДА составил  $281,8 \pm 49,6$  мкмоль/л против  $180,7 \pm 3,6$  мкмоль/л в контроле), уровень ДК  $1,3 \pm 0,2$  у.е./мл против  $0,96 \pm 0,01$  у.е./мл в контроле) и уровень КД  $0,21 \pm 0,03$  у.е./мл против

$0,14 \pm 0,02$  у.е./мл в контроле. На фоне активации ПОЛ имело место статистически значимое и резкое снижение активности антиоксидантных ферментов (таблица).

Полученные данные согласуются с данными литературы, согласно которым, на фоне роста опухоли в организме снижается активность антиоксидантных ферментов первой линии защиты — СОД, каталазы и ГП [16, 17]. Авторы полагают, что гипогликемическое действие опухоли активирует метаболизм жирных кислот. Использование последних в качестве источника энергии и развивающаяся в организме-опухоленосителя тканевая гипоксия приводит к активации ПОЛ. Также считается установленным, что при использовании цитостатиков усиливается дефицит антиоксидантных ферментов, определяющий истощение механизмов антиоксидантной защиты.

Усиление ПОЛ при одновременном снижении АОС позволяет предполагать развитие в эритроцитах оксидативного стресса. Одновременно в эритроцитах на фоне развития опухоли статистически значимо возрастает количество продуктов ОМБ (рис. 2). Так, содержание альдегидных и кетонных групп нейтрального характера составило соответственно при  $\lambda = 346$  нм  $0,651 \pm 0,059$  ед. опт.пл./мг белка против  $0,353 \pm 0,040$  ед. опт.пл./мг белка в контроле; при  $\lambda = 370$  нм  $0,811 \pm 0,031$  ед. опт.пл./мг белка против  $0,502 \pm 0,008$  ед. опт.пл./мг белка в контроле. Содержание карбонильных производных основного характера составило при  $\lambda = 430$  нм  $0,427 \pm 0,099$  ед. опт.пл./мг белка против  $0,316 \pm 0,002$  ед. опт.пл./мг белка и при  $\lambda = 530$  нм соответственно  $0,161 \pm 0,037$  ед. опт.пл./мг белка про-

Таблица

Параметры компонентов системы ПОЛ-АО и продуктов ОМБ в эритроцитах крыс с АОЯ на фоне АГХТ при моноведении химиопрепаратов и введении по схеме CAP

Группа		Показатель		
		ГТ, мкмоль/мин/л	Каталаза, ммоль/мин/л	СОД, у.е./л
Контроль, n = 24		$0,54 \pm 0,04$	$6,12 \pm 0,07$	$4,04 \pm 0,36$
РЯ, n = 24		$0,14 \pm 0,02^{**}$	$0,94 \pm 0,03^{**}$	$0,64 \pm 0,09^{**}$
ДОК	3 день, n = 12	$0,15 \pm 0,02^*$	$2,99 \pm 0,08$	$1,348 \pm 0,11^*$
	8 день, n = 12	$0,063 \pm 0,002^*$	$2,54 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,01^*$
ЦФ	3 день, n = 12	$0,14 \pm 0,0141$	$3,04 \pm 0,40^*$	$2,36 \pm 0,18^*$
	8 день, n = 12	$0,04 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,03^*$	$0,95 \pm 0,06^*$
ЦП	3 день, n = 12	$0,18 \pm 0,02^*$	$3,57 \pm 0,24^*$	$1,67 \pm 0,08^*$
	8 день, n = 12	$0,11 \pm 0,01^*$	$2,80 \pm 0,07^*$	$0,93 \pm 0,11^*$
CAP	3 день, n = 12	$0,09 \pm 0,01^*$	$3,88 \pm 0,19^*$	$0,96 \pm 0,13$
	8 день, n = 12	$0,09 \pm 0,01^*$	$2,84 \pm 0,37$	$0,95 \pm 0,03$

Примечание. \* — статистически значимые изменения по сравнению со значениями до АГХТ (непараметрическая статистика, критерий Вилконсона (парный)); \*\* — статистически значимые изменения по сравнению с контролем.



тив  $0,049 \pm 0,003$  ед.опт.пл./мг белка в контроле. Подобное повышение уровня продуктов ОМБ свидетельствует о возникновении карбонильного стресса.

Следующим этапом работы была оценка уровня продуктов ПОЛ, ОМБ и активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крыс с АОЯ на фоне АГХТ при моноведении химиопрепаратов и введении их по схеме САР.

По данным литературы, усиление редокс-зависимой модификации белков имеет место при различных патологических состояниях, в том числе, при возникновении и развитии неоплазмы [18, 19]. Соответственно, повышение уровня карбонильных групп окислительных белков признается наиболее перспективным маркером интенсивности свободнорадикальных процессов [20]. Причиной повышения уровня продуктов ОМБ при этом может быть не только постраниционная окислительная модификация, но и уровень их протеолитической деструкции.

В результате исследований установлено выраженное снижение всех исследуемых показателей ОМБ, что имело место при монотерапии и при введении по схеме САР на 8-е сут. после введения (рис. 2). При этом при АГХТ с ДОК и с ЦФ они были даже ниже контрольных. При АГХТ по схеме САР уровни продуктов ОМБ были статистически значимо ниже таковых до введения химиопрепаратов (при  $\lambda = 346$  нм это

составило  $0,376 \pm 0,018$  ед.опт.пл./мг белка против  $0,651 \pm 0,059$  ед.опт.пл./мг белка; при  $\lambda = 370$  нм  $0,377 \pm 0,091$  ед.опт.пл./мг белка против  $0,811 \pm 0,031$  ед.опт.пл./мг белка; при  $\lambda = 430$  нм  $0,185 \pm 0,030$  ед.опт.пл./мг белка против  $0,427 \pm 0,099$  ед.опт.пл./мг белка и при  $\lambda = 530$  нм  $0,080 \pm 0,003$  ед.опт.пл./мг белка против  $0,161 \pm 0,037$  ед.опт.пл./мг белка).

Исследованиями ряда авторов показано, что во время инкубации с кровью химиопрепаратов, используемых в схеме САР, происходит их связывание с эритроцитами [21]. Установлено изменение различных компонентов клеточной мембраны эритроцитов, связавших химиопрепарат [22]. В результате происходят конформационные изменения белковых молекул, образуются и секвестрируются комплексы антигенов. Показано, что связывание химиопрепарата с эритроцитами снижает вероятность токсического влияния на лейкопоз, поражения легких и печени. Однако, отсутствуют данные о влиянии АГХТ на функциональное состояние циркулирующих эритроцитов. На основании полученных данных мы можем констатировать статистически значимое снижение окислительной модификации белков и отсутствие карбонильного стресса в эритроцитах крыс с АОЯ на фоне АГХТ. Анализ параметров ПОЛ в эритроцитах крыс с АОЯ после АГХТ свидетельствует о сни-

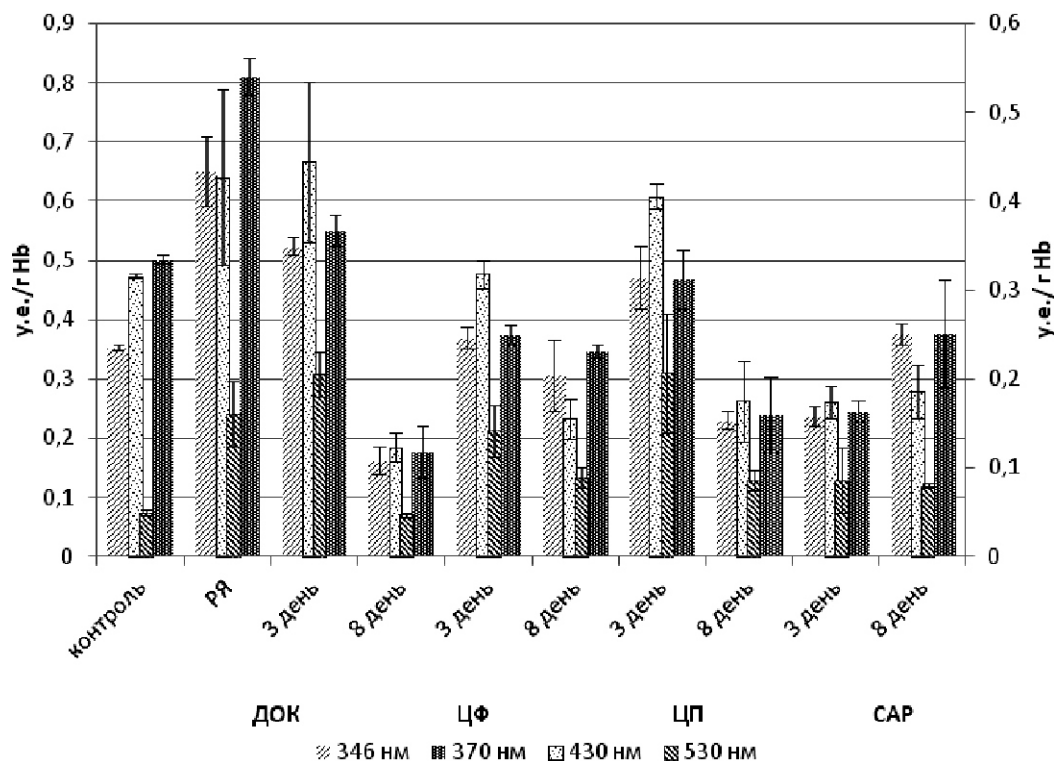


Рис. 2. Уровень продуктов ОМБ в эритроцитах крыс с АОЯ после АГХТ.

жении уровня МДА, КД, ДК и ШО через 3 и 8 сут. после моноведения всех трех цитостатиков (рис. 1). При одновременном введении химиопрепаратов по схеме САР на всех сроках после введения статистически значимо снижался уровень МДА ( $226,595 \pm 14,745$  мкмоль/л через 3 сут. после введения цитостатиков и  $145,370 \pm 27,814$  мкмоль/л через 8 сут. после введения цитостатиков против  $281,847 \pm 49,648$  мкмоль/л до введения). На сегодня считается доказанным, что препараты, используемые в химиотерапии по схеме САР, инициируют оксидативный стресс. Ранее, в наших исследованиях было показано значимое возрастание уровня МДА, КД и ШО в эритроцитах при традиционной полихимиотерапии по схеме САР у больных РЯ [23]. В то же время работами ряда авторов *in vitro* показано, что при инкубации исследованных цитостатиков с кровью большинство структурных характеристик эритроцитов оставалось в пределах нормы. Наблюдаемое снижение текучести мембран эритроцитов, как полагают авторы, происходит не за счет активации свободнорадикальных процессов, а за счет встраивания цитостатиков в липидный бислой мембраны [17].

Наблюдаемое отсутствие выраженной активации свободнорадикальных процессов перекисного окисления в циркулирующих эритроцитах при АГХТ в определенной степени может объясняться депонированием препарата клетками крови в процессе предварительной инкубации.

При оценке активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крыс с АОЯ после АГХТ установлено статистически значимое снижение ГТ по сравнению с активностью как до моноведения химиопрепаратов, так и до введения по схеме САР (таблица). Активность СОД и каталазы резко снижены по сравнению с нормой у крыс с АОЯ, на фоне АГХТ повышается как при монотерапии, так и при введении химиопрепаратов по схеме САР. Подобная динамика позволяет предполагать восстановление антиоксидантной емкости эритроцитов на фоне АГХТ.

Таким образом, в эритроцитах периферической крови крыс с АОЯ развивается состояние карбонильного и оксидативного стресса. Использование цитостатиков после предварительного экстракорпорального инкубирования с аутокровью, — метод АГХТ, — как при моноведении, так и при введении по схеме САР значимо снижает уровень продуктов ОМБ, продуктов ПОЛ и повышает активность каталазы и СОД — ферментов первой линии антиоксидантной защиты, что позволяет предполагать стабилизирующее влияние АГХТ на эритроциты периферической крови животного-опухоленосителя.

## References

1. Pisani P., Bray F., Parkin D.M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002; 97 (1): 72-81.
2. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study. *Jancel Oncol*. 2013; 2045(13): 1-12.
3. *Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov: Moscow; 2014. (in Russian)
4. Pokatayev I.A., Stenina M.B., Chitia L.V., Zhordania K.I., Tyuljandin S.A. Retrospective analysis of chemotherapy efficacy in platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blohina RAMN*. 2009; 20(2): 34-9.
5. Mehta D.A. Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014; 132(3): 677-83.
6. Markman M., Bookman M.A. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist*. 2000; 5(1): 26-35.
7. Ozols R.F. *Ovarian cancer: Current Status and Future Directions*. In: «Progress in Anti-Cancer Chemotherapy». Ed by D. Khayat and G.N. Hortobagye. Springer — Verlage France 2000. pp. 135-144.
8. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014; 13: 26.
9. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Shpenkova A.A., Vasil'eva T.M. Use of Reamberin for the prevention of adverse effects of combined antineoplastic agents in stage III-IV ovarian cancer during induction treatment. *Voprosy onkologii*. 2012; 58(1): 110-4. (in Russian)
10. Engelholm S., Hovarth G., Reverseschedule oral topotecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: Aphase I doserandng study. *Ann. Oncol*. 2000; 2(4): 81.
11. Bolis G., Scarfone G., Sciatta C. Phase II study of topotecan, carboplatin and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (AEOC). *Proc. ASCO*. 2000: 1543.
12. Korman D.B. *Fundamentals of anticancer chemotherapy [Osnovy protivopukholevoy khimioterapii]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. (in Russian)
13. Sidorenko Yu.S. In vitro incubation of cytostatics in the natural environment of the organism new methods for efficient and gentle cancer chemotherapy. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2004; 2-3: 35-9. (in Russian)
14. Shalashny E.V., Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A., Guskov E.A., Surikov E.I., Nemashkalova L.A., et al. Investigation of the effect of chemotherapy on the level of endogenous intoxication, intensity free radical oxidation and membrane apparatus of cells of the blood of patients with recurrent cervical cancer in experiments in vitro. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2008; 2 (26): 50-4. (in Russian)
15. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv]*. Ed. R.U. Khabriev. M.: Meditsina, 2005. (in Russian)
16. Looi M.L., Mohd Dali A.Z., Md Ali S.A., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(6): 555-60.

17. Rajneesh C.P., Manimaran A., Sasikala K.R., Adai-kappan P. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. 2008; 49(8): 640-3.

18. Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Gening S.O., Pirmamedova S.S., Fomina A.V., Mikheenko A.A. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer. 2015; May 25.

19. Kondo S., Toyokuni S., Iwasa Y., Tanaka T., Onodera H., Hiai H., Imamura M. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27(3-4): 401-10.

20. Dubinina E.E. *Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical and biochemical processes. [Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noy aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie protsessy].* Sankt-Peterburg: «Med. Pressa», 2006. (in Russian)

21. Soldatkina N.V., Goroshinskaya I.A., Bordyushkov Yu.N., Rovda T.A., Kirsanova L.D. *Influence of experi-*

*mental chemotherapy on the intensity of free radical processes of lipid peroxidation in rat blood. Final scientific research of the last years of the XX century [Vliyanie eksperimental'noy himioterapii na intensivnost' svobodnoradikal'nykh protsessov perekisnogo okisleniya lipidov v krovi krysa. Itogovye nauchnye izyskaniya poslednego goda XX veka].* Rostov-na-Donu, 2000. 281-4. (in Russian)

22. Popov I.L., Verkhovtseva A.I. *The method of separation autochemotherapy in the combined treatment of patients with generalized forms of Hodgkin's disease [Metod razdelennoy augogemokhimioterapii v kombinirovannom lechenii bol'nykh generalizovannymi formami limfogranulematoza].* V kn. *Vysokie medicinskie tehnologii v luchevoj terapii zlokachestvennykh opuholey.* Rostov-na-Donu, 1999. (in Russian)

23. Gening T.P., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening S.O., Pirmamedova S.S., Fomina A.V., Vasil'eva E.V. Redox-dependent processes in blood plasma, neutrophils and erythrocytes of patients with ovary cancer after polychemotherapy by CAP scheme. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2014; 59(5-6): 20-5. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

Долгова Динара Ришатовна, канд. биол. наук, доцент каф. физиологии и патофизиологии

Абакумова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, доцент каф. физиологии и патофизиологии

Антонеева Инна Ивановна, доктор мед. наук, проф. каф. онкологии и лучевой диагностики

Насырова Елена Юрьевна, аспирант каф. общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии

Генинг Снежанна Олеговна, инженер-исследователь Научно-исследовательского медико-биологического центра