
ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Бондаренко И. Н., Прохач А. В.

УДК 616-006.04

Бондаренко И. Н., Прохач А. В.

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

В ПРОЦЕССЕ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепропетровск)

dsnosivets@mail.ru

Работа выполнена согласно плану НИР кафедры онкологии «Разработка принципов инновационной диагностики, индивидуализированной профилактики и персонализированного комплексного лечения солидных опухолей и предопухолевых заболеваний» (2014-2016 гг.), № государственной регистрации 0114U000931.

Вступление. Химиотерапия (ХТ) при лечении рака молочной железы (РМЖ) является самостоятельным и перспективным направлением онкологии, роль которого с каждым годом неуклонно возрастает. Современная онкофармакология имеет постоянно расширяющийся арсенал химиотерапевтических препаратов, которые используются для эрадикации опухолевой ткани или, если эта оптимальная цель не выполнима, максимального уменьшения опухолевой массы, достижения значительной ремиссии и улучшения выживаемости больных.

Известно, что большинство современных цитостатических средств имеют дозозависимый эффект: более высокие дозы увеличивают вероятность адекватного ответа опухоли на терапию, и, в следствие этого, увеличивается частота ремиссии. В то же самое время, высокие дозы противоопухолевых средств вызывают побочные токсические эффекты, обусловленные поражением нормальных органов и тканей, так как цитостатики не обладают избирательностью действия. Они разрушают как опухолевые, так и здоровые, активно регенерирующие клетки организма [55]. У 96,7% больных РМЖ в период прохождения ХТ регистрируются явления системной токсичности, частота и тяжесть которых увеличиваются по мере прохождения курсов специальной лекарственной терапии [20,37].

Такое близкое взаимодействие терапевтического и токсического эффектов препаратов является особенностью медикаментозной терапии РМЖ. При этом основными «мишенями» токсических эффектов химиотерапии являются кроветворение, эпителий ЖКТ, волосяные фолликулы, репродуктивные органы. Характерно, что поражение костного мозга

наблюдается у 95% больных, которые получают специальное лечение.

В настоящее время стандартом терапии гематологических осложнений системного лечения РМЖ является назначение колониестимулирующих средств и эритропоэтинов. В то время как доказана клиническая эффективность данных препаратов, их стоимость в некоторых случаях превышает затраты на цитостатические препараты, что обуславливает ограничение их применения в связи с экономическими затруднениями. Кроме того, колониестимулирующие средства не имеют протекторных (защитных) свойств и не назначаются до начала химиотерапии, а назначение их в процессе специального лечения может обусловить усугубление миелотоксичности из-за большей склонности молодых гемопоэтических клеток, в процессе митоза, к повреждению.

В связи с этим, на наш взгляд, возникает еще одна актуальная проблема современной онкологии – поиск новых путей профилактики и лечения осложнений, в том числе и гематологических, при назначении цитостатиков.

Цель работы – изучить роль антиоксидантной терапии в процессе системного лечения рака молочной железы.

Объект и методы исследования. Работа основана на аналитическом изучении данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной значению антиоксидантной терапии в лечении рака молочной железы для выявления перспективных направлений дальнейших научных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. Целым рядом авторов было показано, что одним из неспецифических патогенетических механизмов канцерогенеза является окислительный стресс [12,50]. Его проявление в организме больных сопровождается развитием дисбаланса в системе «ПОЛ-антиоксиданты» и утяжелением течения основного заболевания [9,21]. Следует отметить, что вопрос участия активных форм кислорода в процессах возникновения опухолей однозначно не решен. Предполагают, что активные формы кислорода

(АФК) повреждают нуклеиновые кислоты, вызывают индукцию хромосомных aberrаций, нарушают регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, играющих важную роль в злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии [32,53,57].

Нарастание содержания АФК приводит к окислительной модификации биомолекул, изменению активности ключевых ферментных систем, нарушению структуры мембран [8,43,48]. Наряду с этим избыточная генерация АФК в тканях на фоне истощения резервов антиоксидантной защиты оказывает влияние на функциональное состояние редокс-чувствительных систем внутриклеточной регуляции апоптоза. К числу последних относятся митоген-активируемые протеинкиназы JNK и p38, фосфорилирующие ответственные за реализацию летальной программы клетки белки-мишени [44].

На фоне роста опухоли в организме происходит смещение прооксидантно-оксидантного равновесия, развивается дефицит антиоксидантных ферментов первой линии защиты – СОД, глутатионпероксидазы и каталазы. Подобное состояние объясняется развивающимся гипогликемическим давлением опухоли на метаболизм нормальных тканей, что, в свою очередь, приводит к мобилизации тканями в качестве энергетических ресурсов жирных кислот. Данное обстоятельство, плюс развивающаяся на фоне роста опухоли тканевая гипоксия, приводят к выраженному усилению процессов перекисного окисления липидов в организме. При этом, сами опухолевые клетки характеризуются, как правило, низкой скоростью ПОЛ [17,26,41].

Необходимо отметить, что при противоопухолевом лечении дефицит антиоксидантных ферментов усугубляется, в ряде случаев, отмечается истощение механизмов ферментативного и неферментативного звеньев антиокислительной защиты, что приводит к снижению резистентности организма и к повреждению жизненно важных органов и систем [36,58].

В то же время, имеющиеся в литературе сведения о состоянии системы ПОЛ у больных РМЖ достаточно противоречивы. Показано как усиление процессов ПОЛ, так и отсутствие их достоверных изменений, представлены так же доказательства снижения уровня ПОЛ у больных РМЖ [4,39,40].

По-видимому, неоднозначные данные о состоянии прооксидантных и антиоксидантных показателей могут быть связаны как с гетерогенностью опухолей, так и с фазностью изменения антиокислительной активности липидов в процессе развития злокачественного новообразования. Важным также является разнонаправленность изменений антиоксидантного статуса в различных органах, что соответствует и различной чувствительности к химическим канцерогенам и ионизирующему облучению [22,38,52].

Показано, что смещение прооксидантно-оксидантного равновесия характеризует синдром эндогенной интоксикации, который прогрессирует по мере роста злокачественной опухоли, усиливая явления «опухолевого токсикоза» [5,34,47].

Патофизиологической основой развития побочных эффектов является способность цитостатических средств интенсифицировать свободнорадикальные процессы и обусловленное ими перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран в разных органах, в результате чего нарушается жидкостно-мозаичная структура мембран и повышается их гидрофильность, происходит набухание органелл, в том числе митохондрий, что в сочетании с угнетением ферментных систем транспорта электронов приводит к грубым нарушениям энергетического обмена: разобщению дыхания и окислительного фосфорилирования. Развитие структурных и метаболических нарушений в «нормальных» клетках и обуславливает возникновение выраженных местных и системных побочных эффектов. Побочные действия противоопухолевых препаратов серьезно ограничивают достижение максимального лечебного эффекта большинства цитостатиков. Развивающиеся осложнения служат показанием к снижению дозы лекарств, прерыванию и даже прекращению лечения [13,16,19,35,42].

В связи с этим представляется важным изучение возможности коррекции нарушений, возникающих у онкологических больных, препаратами с антиоксидантным типом действия. Но внедрению антиоксидантных препаратов в клиническую практику препятствует то, что до настоящего времени остается окончательно не исследованным взаимодействие этих препаратов с элементами современной общепринятой схемы комплексного лечения онкологических больных. Учитывая то, что практически для каждого онкологического больного на определенном этапе его лечения обсуждается вопрос о возможности использования противоопухолевой химиотерапии, изучение особенностей комбинированного применения противоопухолевых препаратов и антиоксидантов является важной задачей [7,11,26,49,59].

Целый ряд работ указывает на то, что применение антиоксидантов в комплексной терапии опухолей приводят к снижению степени эндогенной интоксикации, приводящей, в конечном итоге, к дестабилизации и нарушению роста и деления клеток [2,15,19].

Так, было показано, что закономерные сдвиги при различных клинических формах РМЖ и в динамике комплексной адекватной терапии возникают со стороны клеточного состава периферической крови, характеризующиеся развитием лейкопении, анемии, лимфопении, тромбоцитопении, прогрессирующие на фоне полихимио- и лучевой терапии. При этом у больных развиваются иммунодефицитные состояния по В- и Т- системам лимфоцитов. Применение иммуномодуляторов в условиях свободнорадикальной дестабилизации биомембран, в том числе, лимфоидной ткани, может быть эффективным только при сочетанном использовании с антиоксидантами-мембранопротекторами [6,27,33,51,54].

Показано, что применение антиоксиданта реамберин, восполняя дефицит макроэргов, снижает кардиотоксические последствия применения схем

с антрациклінами: зменшує частоту і вираженість порушень процесів реполяризації, стабілізує показателі систолічної і діастолічної функції міокарда на протязі всіх курсів поліхіміотерапії [10,23,48].

В 2011 році ученими Мордовського державного університету було показано, що комбіноване застосування емоксипіна і цитостатиків циклофосфану і рубоміцину на фоні холангіоцелюлярного раку посилювало лікувальний протипухлевий ефект останніх і зменшувало стан ендотоксикозу: спостерігалося збільшення концентрації альбуміну в крові, нормалізувалася активність АЛТ, АСТ, знизилася концентрація креатиніну, а також збільшилося вміст лейкоцитів і гемоглобіну. При цьому, при комбінованому застосуванні емоксипіну і 5-фторурацилу в тканинах пухли процесів ПОЛ активізувалися [29].

Доказано, що при проведенні інтраопераційної променевої терапії у хворих раком шлунка, додаткове призначення токоферолу, мексидолу знизало рівень післяопераційних ускладнень і безпосередньої летальності достовірно зменшується [30].

Застосування антиоксиданта тіотриазоліну, комбіновано з препаратами тимуса (тімоген), покращувало результати лікування РМЖ, збільшуючи безрецидивну виживаність. При цьому спостерігалося підвищення вмісту гранулоцитарних лейкоцитів в периферическій крові в 4 рази [28].

Тіотриазолін при курсовому введенні запобігає розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії шляхом інтенсифікації окислювального метаболізму і підвищення рівня макроергів в міокарді [13].

Показано, що введення мексидолу, етилметилгідроксипіридину гемісукцинату і нооклеріну в течение 29 діб (ін'єкції виконували через день) тваринам на фоні проведення хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфаном в терапевтичних дозах підвищує антиоксидантну активність крові і тканин, обмежують і запобігають розвитку дефіциту формених елементів периферическій крові, відновлює судинно-тромбоцитарний, плазменно-коагуляційний гемостаз, антикоагулянтну і фібринолітичну активність крові, метаболічний статус, зменшує індукційовані цитостатиками функціональні порушення печінки, міокарда [14].

Мексидол, емоксипін і 3-оксипіридинацетилцистеїнат проявляють мієлопротекторне дієвство при терапії циклофосфаном, доксорубіцином, цисплатиною і 5-фторурацилом у тварин з карциномою легкого Льюїса і меланомою В16. Вивчені антиоксиданти, знизують основні ознаки гепато- і кардіотоксичності цитостатиків, не змінюють терапевтичну ефективність всіх застосованих цитостатиків [24].

На сьогодні існують численні факти, що свідчать на існування двосторонньої зв'язі між пухлевим ростом і функціональним станом системи гемостазу. Накоплення продуктів ПОЛ, особливо малоніового діальдегіду,

образування оксиду азоту і вільних радикалів викликає детергентне дієвство на мембрану тромбоцитів, звільнення активних продуктів, підвищення згортюваності крові. В той же час елементи системи гемостазу, такі як тканинний фактор, тромбін, фібрин, активатори плазміногену, плазміноген, тромбоцити, антитромбін ІІІ самі впливають на пухлевую тканину. В зв'язі з цим підвищується інтерес спеціалістів до молекулярно-клеточним механізмам неопластических захворювань, можливості нормалізації вторинних неспецифіческих метаболіческих порушень, формуючихся в процесі розвитку захворювання, з включенням в комплексну терапію захворювання патогенетически обґрунтованої медикаментозної корекції: антиоксидантів, антигіпоксантів, мембрано-протекторів [46].

Отримані дані про вибірково посилену антиоксидантну захисту нормальних тканин в умовах росту злоякісесної пухли після введення антиоксидантів [1].

Цілесобразність застосування антиоксидантів в комплексній терапії злоякісесних пухлей обґрунтовується також розвитком гемостазіологіческої паранеоплазії і гіпоксії [3].

В той же час в оцінці протипухлевого ефекту препаратів цієї групи існують суперечливі: відзначається як придушення, так і стимуляція пухлевого росту. Так, згідно з дослідженнями, застосування антиоксиданта емоксипіну привело до зменшення числа новообразованих судин в пухлевої тканині і обмеженню росту експериментальної пухли. Емоксипін проявляв антиметастатическу активність на моделі меланома В-16 режимі монотерапії і при комбінації з циклофосфаном [56].

На фоні введення емоксипіну і мексидолу, в отличие від а-токоферолу в досліджених дозах, спостерігалося збільшення вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів в тканині пухли і більш виражене зменшення маси пухли і індексу маси пухли. Крім того, препарати в досліджених дозах забезпечували більш високі показателі антиоксидантної захисту тканин кишечника, міокарда, селезінки і більш високу активність процесів перекисного окислення ліпідів в сировотці крові [45].

Комбінованим введенням антиоксидантів мексидолу, емоксипіну і 3-оксипіридинацетилцистеїната з циклофосфаном і цисплатиною привело до підвищення антиметастатическої ефективності останніх [31].

При комбінованому застосуванні мексидолу, етилметилгідроксипіридину гемісукцинату, нооклеріну з доксорубіцином і циклофосфаном, відзначено посилення лікувального ефекту цитостатиків, що виразилося в збільшенні тривалості життя тварин з пухлею порівняно з аналогічним показателем при використанні доксорубіцину або циклофосфану в тих же дозах без модифікатора [1].

Необхідно відзначити, що РМЖ є однією найбільш чутливих пухлей до лікувального дієвства цитостатических препаратів. Однак

возможности специфической терапии ограничены в связи с токсическими осложнениями и выраженными нарушениями метаболических функций на уровне целостного организма, которые во многом зависят от активизации ПОЛ. Поэтому возникает необходимость разработки новых научно-обоснованных подходов в лечении РМЖ, основанных на использовании в схеме комплексной терапии препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами [8].

Все выше указанное подтверждает целесообразность дальнейших исследований препаратов, обладающих антиоксидантной активностью в качестве возможных перспективных адьювантных веществ в коррекции синдрома эндогенной интоксикации, развивающегося на фоне неоплазии.

Выводы

1. Химиотерапия при лечении рака молочной железы является самостоятельным и перспективным направлением онкологии, применение которой сопряжено с развитием токсической нейтропении, что увеличивает риск развития инфекций и приводит к летальному результату у больного, который мог бы быть вылеченным.

2. Экспериментально доказано, что назначение антиоксидантов в комплексной терапии опухолей приводят к снижению степени эндогенной интоксикации и дестабилизации, и нарушению роста и деления клеток.

3. Целесообразно проведение исследований препаратов, обладающих антиоксидантной активностью в качестве возможных перспективных адьювантных веществ в коррекции синдрома эндогенной интоксикации, развивающегося на фоне неоплазии.

4. Изыскание новых способов профилактики и лечения нейтропений, возникающих при проведении противоопухолевой терапии злокачественных заболеваний, приобретает все большее актуальное значение и связано с решением актуальных вопросов современной онкологии.

Перспективы дальнейших исследований.

Проведенное исследование позволило выявить нерешенные вопросы современной онкологии относительно поиска новых способов лечения и профилактики нейтропений, которые являются постоянным спутником при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы.

Литература

1. Абдельгафур О. А. Влияние эмоксипина и мексидола на некоторые показатели эндотоксикоза при росте гепатоцеллюлярного рака в эксперименте / О. А. Абдельгафур // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.25. – Саранск, 2003. – 150 с.
2. Абу Шарах Имад Салем Махмуд Рак эндометрия: патогенез метаболических и функциональных расстройств; патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования / Абу Шарах Имад Салем Махмуд // Автореф. дис. канд. мед. н. – Саратов, 2004. – 26 с.
3. Александрова А. Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений / А. Е. Александрова // Эксперим. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 72-78.
4. Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Р. И. Якубовская, Т. В. Сергеева, Е. Р. Немцова [и др.] // Рос. онкологический журн. – 2003. – № 5. – С. 48-53.
5. Арсеньев А. И. Современные подходы к лечению некоторых осложнений при распространенном раке легкого / А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, С. В. Канаев // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 2. – С. 223-228.
6. Артамонова Е. В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы / Е. В. Артамонова // Маммология. – 2007. – № 1-2. – С. 23-26.
7. Барсуков В. Ю. Патогенез паранеопластических расстройств при раке молочной железы и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции / В. Ю. Барсуков // Дис. на соиск. научн. ст. докт. мед. наук: 14.00.16. – Саратов, 2008. – 298 с.
8. Беленичев И. Ф. Возможности аффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / И. Ф. Беленичев, О. В. Ганчева // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 18-25.
9. Беленичев И. Ф. Роль активных форм кислорода в функциональной активности MAP-киназного каскада, глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, С. В. Горбачева // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14. – № 2. – С. 37-43.
10. Белопухов В. М. Влияние озono-оксигенированных кристаллоидов на процессы перикисного окисления липидов в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных / В. М. Белопухов, Л. Р. Мингалина, Е. А. Ацель // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – Т. 87. – С. 3-7.
11. Беляева Е. В. Патолофизиологические основы коррекции эндогенной интоксикации на фоне полихимиотерапии при раке яичников / Е. В. Беляева // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.16. – Саранск, 2005. – 191 с.
12. Бондаренко И. Н. Лечение больных с метастатическим раком молочной железы паклитакселом в монорезиме / И. Н. Бондаренко, Е. А. Дмитренко, А. И. Асеев. – С. 49-56.
13. Бурлакова Е. Б. Гибридные антиоксиданты / Е. Б. Бурлакова // Биоантиоксидант: Мат. VII Междунар. конф. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 311.
14. Влияние эпиталамина на активность свободнорадикальных процессов в форменных элементах крови больных раком молочной железы / Ю. С. Сидоренко, В. Х. Хавинсон, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №3. – С. 332-336.
15. Гайдамака Е. В. Профилактика и лечение интерстициальных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию / Е. В. Гайдамака // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.14. – М., 2009. – 139 с.
16. Глушков С. И. Нарушения системы, глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками: с различными механизмами токсического действия: автореф. дис. докт. мед. наук / С. И. Глушков // СПб., 2006. – 42 с.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

17. Горло Е. И. Структурно-функциональное состояние мембран клеток крови и лимфы у онкологических больных при различных химиотерапевтических воздействиях / Е. И. Горло // Дис. на соиск. научн. ст. канд. биол. наук: 14.00.14. – Ростов на Дону, 2000. – 174 с.
18. Давыдов М. И. Практическая маммология / М. И. Давыдов, В. П. Летагин // М.: Практическая медицина, 2007. – 271 с.
19. Девяткина Т. А. Регуляторное действие мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Н. А. Олейник // Эксперим. клин. фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 5. – С. 24-26.
20. Диагностика и лекарственная терапия первичного и метастатического рака молочной железы: рекомендации ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013 / Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Кавецкого // Онкология. – К., 2013. – Т. 15, № 2. – С. 141-152.
21. Зенков Н. К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. Ланкин, Е. Б. Меньщикова // М.: Наука, 2001. – 343 с.
22. Зоров Д. Б. Друзья или враги активные формы кислорода и азота / Д. Б. Зоров, С. Ю. Банникова // Биохимия. – 2005. – №70 (2). – С. 265-272.
23. Зорькина А. В. Модификация противоопухолевой химиотерапии антиоксидантными препаратами в эксперименте / А. В. Зорькина, П. И. Скопин // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1 (43). – С. 34-39.
24. Исламова М. И. Исследование эффектов амбена, эмоксипина, димефосфона при метроррагиях у больных миомой матки / М. И. Исламова // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.25. – Саранск, 2009. – 144 с.
25. Кайгородова Е. В. Роль редокс-чувствительных MAP-киназ JNK и p38 в дисрегуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов при окислительном стрессе / Е. В. Кайгородова // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.16. – Томск, 2006. – 137 с.
26. Ли А. А. Возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака желудка с применением интраоперационного облучения / А. А. Ли // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.14. – Томск, 2007. – 117 с.
27. Лобанова Л. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных раком молочной железы на этапах противоопухолевой терапии / Л. Н. Лобанова // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.06. – Оренбург, 2007. – 135 с.
28. Микуляк Н. И. Фармакологическая коррекция оксидантного и метаболического статуса, коагуляционного потенциала крови при опухолевом росте и цитостатической болезни / Н. И. Микуляк // Дис. на соиск. научн. ст. д-ра мед. наук: 14.03.06. – Курск, 2011. – 362 с.
29. Пашенко С. Н. Критерии индивидуализации лечения больных раком молочной железы на основе определения некоторых лектиноспецифических маркеров опухоли / С. Н. Пашенко // Дис. на соиск. научн. ст. докт. мед. наук: 14.00.14. – Запорожье, 2005. – с. 298.
30. Пашенко С. Н. Применение тиотриазолина в комплексном лечении рака молочной железы T1-2N1M0 / С. Н. Пашенко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2002. – № 8. – С. 189-192.
31. Птушкин В. В. Анемия в онкологии, подходы к лечению / В. В. Птушкин // Современная онкология. – 2012. – № 1 (14). – С. 14-18.
32. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник [и др.] // Донецк: Издательский дом Заславский, 2009. – 262 с.
33. Резникова Е. А. Влияние антрациклинсодержащих схем на сердечно-сосудистую систему при лечении местно распространенного рака молочной железы / А. Е. Резникова // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.05. – Омск, 2005. – 120 с.
34. Сипров А. В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами – производными 3-оксипиридина (экспериментальное исследование) / А. В. Сипров // Дис. на соиск. научн. ст. докт. мед. наук: 14.00.25. – Саранск, 2009. – 283 с.
35. Скопин П. И. Влияние комбинированного применения циклофосфана и эмоксипина на степень эндотоксикоза и рост холингоцеллюлярного рака РС-1 и меланомы В-16 в эксперименте / П. И. Скопин // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.00.25. – Саранск, 2005. – 149 с.
36. Смирнова Л. П. Активность антиоксидантных ферментов в тканях опухолей молочной железы с различной выраженностью процессов пролиферации / Л. П. Смирнова, И. В. Кондакова, Е. М. Слонимская [и др.] // Сибирский онкол. журнал. – 2002. – № 3-4. – С. 90.
37. Смолянка І. І. Система протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування / І. І. Смолянка, С.Ю. Скляр // Клиническая онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 1-5.
38. Солнцева Ю. В. Обоснование и принципы коррекции системной токсичности адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы / Ю. В. Солнцева // Дис. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук: 14.01.12. – Уфа, 2011. – 123 с.
39. Состояние антиоксидантной и иммунной систем организма с токсикозом, индуцированным злокачественным процессом и противоопухолевым лечением / В. И. Чиссов, Р. И. Якубовская, С. К. Джубалиева [и др.] // Рос. онкологический журн. – 2006. – № 5. – С. 27-33.
40. Теселкин Ю. И. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов / Ю. И. Теселкин // Дис. на соиск. научн. ст. докт. биол. наук: 03.00.04. – М., 2003. – 272 с.
41. Шалашная Е. В. Использование показателей свободнорадикального окисления для оценки распространенности злокачественного процесса и эффективности противоопухолевого воздействия при раке молочной железы / Е. В. Шалашная // Дис. на соиск. научн. ст. канд. биол. наук: 14.00.14. – Ростов на Дону, 2005. – 145 с.
42. Шарипов Ф. К. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркомы-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма / Ф. К. Шарипов, Ю. О. Баленков, Г. В. Киреев // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. – № 2. – С. 227-230.
43. Щербатюк Т. Г. Свободнорадикальные процессы и их коррекция у животных с экспериментальными опухолями / Щербатюк Татьяна Григорьевна // Дис. на соиск. научн. ст. д-ра биол. наук: 03.00.13. – Н. Новгород, 2003. – 315 с.
44. Antioxidant Supplementation During Cytotoxic Therapy / JNCI J Natl Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100, N 11. – P. 755.
45. Apoptosis index in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathological factors and prognosis / F. Yamasuki, O. Tokunara, H. Susimori [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 66. – P. 439-448.

46. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter [et al.] // *Ann Oncol.* – 2012. – № 23 (Suppl 7). – P. 155-166.
47. Kang D. H. Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer / D. H. Kang // *AACN Clin Issues.* – 2002 – Vol. 13, N 4. – P. 540-549.
48. Lawenda B. D. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? / B. D. Lawenda, K. M. Kelly, J. Ladase // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, N 11. – P. 773-783.
49. Liposoluble antioxidants provide an effective radioprotective barrier / M. Alcaraz, C. Acevedo, J. Castillo [et al.] // *Br J Radiol.* – 2009. – Vol. 82, N 979. – P. 605-609.
50. Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor / J. Luis-Fernandez, J. F. Rangel-Mayoral, M. J. Estepa-Alonso, F. J. Liso-Rubio // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 46. – P. 265-272.
51. Oxidative stress in breast cancer / F. Tas, H. Hansel, A. Belce [et al.] // *Med Oncol.* – 2005. – Vol. 22, N 1. – P. 11-15.
52. Oxidative stress specifically downregulates survivin to promote breast tumour formation / S. Pervin, L. Tran, R. Urman [et al.] // *British J Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 848-858.
53. Oxidative stress, redox signaling and cancer chemoresistance: putting together the pieces of the puzzle / V. J. Victorino, L. Pizzatti, P. Michelletti, C. Panis // *Curr Med Chem.* – 2014. – Vol. 21 (28). – P. 3211-3226.
54. Prathap K. S. Chronic Oxidative Stress Increases Growth and Tumorigenic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells / K. S. Prathap, P. Kamaleshwar // *Plos one.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 871-875.
55. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / E. S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26 (5). – P. 8-30.
56. Psychological changes preceding spontaneous remission of cancer / J. N. Schilder, M. J. de Vries, K. Goodkin, M. Antoni // *Clinical Case Studies.* – 2004. – Vol. 3. – P. 288-312.
57. Role of Oxidative Stress in Stem, Cancer, and Cancer Stem Cells / Ahmed Abdal Dayem, Hye-Yeon Choi, Jung-Hyun Kim // *Cancers (Basel).* – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 859-884.
58. Sharifi N. Antioxidants for Cancer: New Tricks for an Old Dog? / N. Sharifi // *The Oncologist.* – 2009. – Vol. 14, N 3. – P. 213-215.
59. The Use of Antioxidants in Radiotherapy-Induced Skin Toxicity / K. T. Amber, M. I. Shiman, E. V. Badiavas // *Integr Cancer Ther.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 38-45.

УДК 616-006.04

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПРОЦЕСІ СИСТЕМНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Бондаренко І. М., Прохач А. В.

Резюме. Авторами статті на підставі аналітичного вивчення вітчизняної та зарубіжної літератури проаналізована роль антиоксидантної терапії в процесі системного лікування раку молочної залози. Встановлено, що застосування хіміотерапії при раку молочної залози є самостійним і перспективним напрямком, застосування якого пов'язане з розвитком токсичної нейтропенії, яка збільшує ризик розвитку інфекцій та призводить до летального результату у великому відсотку випадків. У сучасній літературі експериментально доведена доцільність призначення антиоксидантів у комплексній терапії пухлин через їх здатність до зниження ступеню ендогенної інтоксикації, дестабілізації та порушення росту і поділу клітин. Проведене дослідження дозволило виявити невирішені питання сучасної онкології щодо пошуку нових ефективних способів лікування та профілактики токсичної нейтропенії при проведенні протипухлинної терапії раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, хіміотерапія, нейтропенія, антиоксиданти.

УДК 616-006.04

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПРОЦЕСЕ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕННЯ РАКА МОЛОЧНОЇ ЖЕЛЕЗИ

Бондаренко І. М., Прохач А. В.

Резюме. Авторами статті на основі аналітичного вивчення вітчизняної та зарубіжної літератури проаналізована роль антиоксидантної терапії в процесі системного лікування раку молочної залози. Встановлено, що застосування хіміотерапії при раку молочної залози є самостійним і перспективним напрямком, застосування якого пов'язане з розвитком токсичної нейтропенії, яка збільшує ризик розвитку інфекцій та призводить до летального результату у великому відсотку випадків. У сучасній літературі експериментально доведена доцільність призначення антиоксидантів у комплексній терапії пухлин через їх здатність до зниження ступеню ендогенної інтоксикації, дестабілізації та порушення росту і поділу клітин. Проведене дослідження дозволило виявити невирішені питання сучасної онкології щодо пошуку нових ефективних способів лікування та профілактики токсичної нейтропенії при проведенні протипухлинної терапії раку молочної залози.

Ключевые слова: рак молочної залози, хіміотерапія, нейтропенія, антиоксиданти.

UDC 616-006.04

THE ROLE OF THE ANTIOXIDANT THERAPY DURING THE SYSTEM TREATMENT OF BREAST CANCER

Bondarenko I. M., Prokhach A. V.

Abstract. The authors of the article basing on the analytical study of domestic and foreign literature analyzes the role of antioxidant therapy in systemic treatment of breast cancer. It was found that the use of chemotherapy in breast cancer is an independent and promising direction, that involves the developing of toxic neutropenia, which

increases the risk of infection and leads to death in a high percentage of cases. Along with neutropenia, chemotherapy is characterized by the developing of a number of toxic reactions from other germs blood, liver, kidney, cardiovascular system, system of homeostasis. It is proved that one of the specific pathogenetic mechanisms of carcinogenesis is oxidative stress. During the growth of the tumor in the body of the displacement of prooxidant-oxidant balance is developing, as long as the deficit of antioxidant enzymes. Plus growing tissue hypoxia along with the growing tumor leads to the significant enhancement of lipid peroxidation in the body. Moreover, the tumor cells themselves are characterized, as a rule, low-speed lipid peroxygenation. In this regard, it is important to study the possibility of correcting violations occurring in cancer patients, with the type of drugs with antioxidant action.

Numerous studies show that the use of antioxidants in the treatment of tumors results in a reduction of endogenous intoxication, resulting, ultimately, to destabilization and disruption of cell growth and division. The experiments revealed that the prophylactic use of antioxidants increases antioxidant activity of blood and tissue development, prevents development of hematotoxicity, hepato- and nephrotoxicity. The clinic observation shows that the appointment of an antioxidant thiotriazoline, combined with immunomodulatory drugs, improves the results of treatment of breast cancer, increasing progression-free survival. At the same time there was a positive effect on the blood and myocardial metabolism. We have obtained data that administration of antioxidants enhances antioxidant defense of a normal tissue during tumor growth. It is proved the existence of two-way communication between tumor growth and functional state of hemostasis system. The accumulation of lipid peroxidation products, especially malondialdehyde, nitric oxide and free radicals has a detergent effect on platelet membrane, the release of active products, increased blood clotting. In connection with this importance of inclusion in complex therapy of cancer pathogenesis-based drug correction of non-specific metabolic disorders increases. After administration of antioxidants antioxidant protection of normal tissues during the tumor growth selectively amplifies. It is proved that some antioxidants such as mexidol emoksipin, thiotriazoline intensify lipid peroxidation in tumor tissue, resulting in a marked reduction in the size of tumors and tumor mass index. At the same time, the drugs provide higher levels of antioxidant protection of tissues of the intestine, myocardium, spleen, and higher activity of lipid peroxidation in the blood serum. All the above confirms the feasibility of further studies of drugs with antioxidant activity as possible promising adjuvant substances in correcting endogenous intoxication developing on the background of neoplasia.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, neutropenia, antioxidants.

*Рецензент – проф. Баштан В. П.
Стаття надійшла 30.10.2015 року*