

## АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шатохина А. С., Филиппов Е. Ф., Любченко Д. А.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Шатохина Алина Станиславовна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», e-mail: alina.shatokhina@yandex.ru

For correspondence: Alina S. Shatokhina, Assistant Professor of the department of fundamental and clinical biochemistry, Kuban State Medical University, e-mail: alina.shatokhina@yandex.ru

### Information about authors:

Shatokhina A. S., <https://orcid.org/0000-0001-7719-370X>

Filippov E. F., <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Lubchenko D. A., <http://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

### РЕЗЮМЕ

На прогноз пациентов с раком молочной железы влияют многие факторы, в первую очередь такие как иммуногистохимический подтип опухоли и стадии по классификации TNM. Считается, что биохимический профиль крови и других биожидкостей также может вносить свой вклад в построение надежных прогностических моделей. Целью исследования была оценка прогностической ценности биохимических показателей крови и маркеров окислительного стресса у пациенток с раком молочной железы. Материал и методы. В исследование были включены женщины (n=50) с впервые установленным диагнозом рак молочной железы, у которых забирали кровь на начальном этапе и наблюдали в течение не менее 2 лет. В крови был определен широкий спектр биохимических показателей, онкомаркеров, маркеров окислительного стресса и наличие мутаций в гене BRCA. Результаты. Однофакторный регрессионный анализ на основе модели пропорциональных рисков Кокса показал, что среди биохимических показателей крови, определенных на этапе постановки диагноза «рак молочной железы», имеется взаимосвязь 2-х летней выживаемости с концентрацией мочевины ( $p=0,0245$ ), тиоловых групп ( $p=0,0176$ ) и антиоксидантной активностью ( $p=0,0295$ ). Многофакторный анализ позволил предложить коэффициент выживаемости больных раком молочной железы, основанный на оценке наличия мутаций в гене BRCA и исходного уровня общей антиоксидантной активности (ОАОА):  $X = -2,17 * \text{Мутации BRCA1} + 7,14 * \text{ОАОА}$  ( $p=0,0013$ ). Заключение. Использование коэффициента позволяет надежно стратифицировать больных по уровню риска смертности ( $p=0,0001$ ), что является одним из элементов формирования персонализированной стратегии их лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, окислительный стресс, биомаркеры, лабораторная диагностика, прогнозирование.

### BIOCHEMICAL PROFILE ANALYSIS FOR PREDICTING CLINICAL OUTCOMES IN BREAST CANCER PATIENTS

Shatokhina A. S., Filippov E. F., Lubchenko D. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

### SUMMARY

The prognosis of patients with breast cancer is influenced by many factors, primarily the immunohistochemical tumor subtype and TNM stages. It is believed that the biochemical profile of blood and other biological fluids can also contribute to the construction of reliable prognostic models. The aim of the study was to evaluate the prognostic value of blood biochemical parameters and oxidative stress markers in patients with breast cancer. Material and methods. The study included women (n=50) with a newly diagnosed breast cancer, from whom blood was taken at the initial stage and observed for at least two years. A wide range of biochemical parameters, tumor markers, oxidative stress markers and the presence of mutations in the BRCA gene were determined in the blood. Results. Univariate regression analysis based on the Cox proportional hazards model showed that among the biochemical blood parameters determined at the stage of breast cancer diagnosis, there is a relationship between 2-year survival and the concentration of urea ( $p = 0.0245$ ), thiol groups ( $p = 0.0176$ ) and antioxidant activity ( $p = 0.0295$ ). Multivariate analysis made it possible to propose a survival rate of patients with breast cancer based on the assessment of the presence of mutations in the BRCA gene and the initial level of total antioxidant activity (TAOA):  $X = -2.17 * \text{BRCA1 Mutations} + 7.14 * \text{TAOA}$  ( $p = 0.0013$ ). Conclusion. The use of the coefficient allows reliable stratification of patients by the level of mortality risk ( $p = 0.0001$ ), which is one of the elements in the formation of a personalized strategy for their treatment.

**Key words:** breast cancer, oxidative stress, biomarkers, laboratory diagnostics, prognosis.

Рак молочной железы является наиболее распространенным типом злокачественных опухолей среди женщин [1]. Данные Международного агентства по изучению рака показывают, что уровень заболеваемости раком молочной железы занимает второе место, а уровень смертности – четвертое место в мире среди всех заболеваний онкологического профиля. По сравнению с некоторыми другими злокачественными опухолями, например, раком легких или поджелудочной железы, прогноз и результаты выживаемости при раке молочной железы относительно благоприятны. Однако распространенный рак молочной железы и формы с отделенными метастазами имеют неблагоприятный прогноз [2]. На прогноз пациентов с раком молочной железы влияют многие показатели, в первую очередь такие как иммуногистохимический подтип опухоли и стадии по классификации TNM [3]. Считается, что биохимический профиль крови и других биожидкостей также может вносить свой вклад в построение надежных прогностических моделей. В качестве перспективных предикторов исходов рака молочной железы некоторыми авторами предлагаются маркеры окислительного стресса. В работе [4] проанализирована возможность использования интегральной оценки окислительного стресса, основанной на таких маркерах как мочевины, прямой билирубин и сывороточный альбумин [5]. Использование данных лабораторных маркеров, в качестве индикаторов окислительного стресса, основано на представлениях о мочевины и билирубине, как основных антиоксидантов сыворотки крови, которые несмотря на свою низкую восстановительную способность за счет относительно высоких концентраций вносят преимущественный вклад в общую антиокислительную способность [6; 7]. Альбумин можно считать полноценным компонентом системы антиоксидантной защиты плазмы крови ввиду наличия свободной тиоловой группы [8; 9]. Тем не менее очевидно, что анализ данных классических биохимических показателей крови только косвенным образом описывает состояние окислительного гомеостаза. Поэтому в настоящей работе мы проанализировали вероятность летального исхода в течение 2-х лет после начала лечения больных раком молочной железы в зависимости от исходного уровня общеклинических биохимических показателей крови и прямых маркеров окислительного стресса. К таким маркерам традиционно относят лабораторные показатели состояния системы антиоксидантной защиты (общая антиоксидантная активность (ОАОА), содержание отдельных компонентов и активность ферментов антиоксидантной системы), а также биомаркеры

свободнорадикальных повреждений биомолекул [10-12].

Цель исследования – оценка прогностической ценности биохимических показателей крови и маркеров окислительного стресса у пациенток с раком молочной железы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены женщины (n=50) с впервые установленный диагнозом рак молочной железы: III стадии (n=19) и IV стадии (n=31). Женщины наблюдались на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края в 2020-2024 годах. Диагноз (аденокарцинома) был подтвержден гистологическими методами, распределение больных, включенных в исследование, по уровню злокачественности (G, шкала Scarff–Bloom–Richardson): 4% категория G не может быть определена, 18% G1, 32% G2 и 46% G3. Распределение больных по молекулярно-биологическому подтипу: люминальный A 30%, люминальный B (HER2-) 22%, люминальный B (HER2+) 24%, HER2+, не люминальный 10%, базальноподобный 14%. Возраст пациенток на момент включения в исследование составлял 42,4±4,5 лет. Все пациентки получали паллиативную химиотерапию по поводу распространенного рака молочной железы.

Проведение исследований было одобрено на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 80 от 27.09.2019 г.) и было основано на должных этических принципах.

Забор крови осуществляли на момент включения больных в наблюдательное исследование. В сыворотке крови колориметрическими методами определяли концентрацию общего билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина, железа, калия, натрия, хлорид-ионов, С-реактивного белка, активность ЛДГ, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, альфа-амилазы. Методом хемилюминисцентного иммунного анализа в сыворотке крови определяли концентрации раково-эмбрионального антигена, антигена СА 15-3. Методом конкурентного ИФА-анализа определяли сывороточную концентрацию паратгормон-родственного протеина (ПТГрП).

С использованием набора реагентов «ОнкоГенетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в периферической крови определяли наличие наследственных мутаций 185delAG, 2080delA, 4153delA, 5382insC, с.3700\_3704delGTAAA, с.3756\_3759delGTCT, T300G в гене человека BRCA1 и 6174delT в гене человека BRCA2 методом ПЦР. Биохимические и молекулярно-генетические исследования были выполнены на базе ла-

бораторий ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК.

Для характеристики окислительного гомеостаза были определены: общая антиоксидантная активность (ОАОА) плазмы крови, активность ферментов антирадикальной защиты (каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО)) в эритроцитах, содержание восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси, тиоловых (SH) групп плазмы крови, концентрация продуктов окислительных повреждений биомолекул, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты). Анализ маркеров окислительного стресса выполнен на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Для всех статистических анализов использовали программное обеспечение StatPlus (AnalystSoft Inc., Версия 7. См. [www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)). Для оценки взаимосвязи лабораторных показателей с выживаемостью в течение 2-х лет использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Влияние факторов считали статистически значимыми при соблюдении условия  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе для анализа взаимосвязи между изученными лабораторными характеристиками и 2-х летней выживаемостью пациенток с раком молочной железы был выполнен однофакторный регрессионный анализ на основе модели пропорциональных рисков Кокса. Многофакторный регрессионный анализ был выполнен позже, основываясь на наиболее важных прогностических факторах, выявленных на основе однофакторного анализа. В результате проведенного анализа было установлено, что среди биохимических показателей только концентрация мочевины, определенная на этапе диагностики злокачественного новообразования молочной железы, статистически значимо связана с данными двухлетней выживаемости больных. Аналогичный вывод можно сделать о влиянии наличия мутаций гена BRCA1, определенных в ходе молекулярно-генетического исследования крови женщин на начальном этапе исследования (таблица 1). На наш взгляд достаточно ожидаемые результаты, учитывая низкую специфичность изученных биохимических показателей и онкомаркеров по отношению к злокачественным новообразованиям молочных желез. Тем не менее анализ был проведен, основываясь на данных других авторов, которые приводились выше [4; 5]. При этом используемый авторами интегральный индекс окислительного стресса был первоначально разработан на данных больных колоректальным

раком. Выявление статистически значимого влияния исходной концентрации мочевины в нашем исследовании, как и в работах, указанных выше, может быть обусловлено общим уровнем эндогенной интоксикации, связь же с окислительным стрессом неочевидна. Для более детального и объективного анализа влияния окислительных нарушений были проанализированы прямые маркеры состояния системы антиоксидантной защиты и свободнорадикальных повреждений биомолекул (таблица 2). Дополнительно следует отметить, что было установлено влияние мутаций гена BRCA1 на прогноз, связанный с 2-х летней выживаемостью пациенток, что соответствует современным представлениям о роли данного молекулярно-генетического фактора [13; 14].

Оценка влияния исходного уровня прямых маркеров окислительного стресса на выживаемость пациенток с раком молочной железы представлена в таблице 2. Из 6 изученных лабораторных показателей в этом случае для 2-х была выявлена статистически значимая взаимосвязь с выживаемостью больных в течение 2-х лет – это общая антиоксидантная активность, определенная железом-восстанавливающим методом, и уровень тиоловых групп в плазме крови. Оба показателя тесно взаимосвязаны друг с другом. Вероятно, что именно содержание белковых и небелковых SH-групп в плазме крови вносит основной вклад в формирование ее антиоксидантного потенциала, определяемого химическими методами. При этом такие слабые антиоксиданты, как мочевина и билирубин, даже несмотря на свою относительно высокую концентрацию в крови, железом-восстанавливающим методом не регистрируются.

Для многофакторного анализа были использованы следующие маркеры: мочевина, общая антиоксидантная активность, тиоловые группы плазмы крови и наличие мутаций гена BRCA1, которые продемонстрировали статистически значимое влияние на 2-х летнюю выживаемость пациенток с раком молочной железы при однофакторном анализе, описанном выше. Лучшие результаты методом подбора были получены при включении двух факторов: мутации BRCA1 и общая антиоксидантная активность (таблица 3). Таким образом, для прогноза выживаемости больных раком молочной железы в течение 2 лет можно использовать уравнение:  $X = -2,17 * \text{Мутации BRCA1} + 7,14 * \text{ОАОА}$ , где наличие мутаций в гене BRCA1 кодируется «1», отсутствие «0»; уровень антиоксидантной активности выражается в мМ аскорбиновой кислоты, принятой за стандарт.

В качестве уровня высокого риска было принято 50% от приведенного выше коэффициента для изученной выборки – 4,35. Более низкие значения

**Таблица 1. Регрессионные модели Кокса (однофакторный анализ) для биохимических показателей крови.****Table 1. Cox regression models (univariate analysis) for blood biochemical parameters.**

Маркер	Me(Q1/Q3)	$\beta$	Отношение рисков (HR)	p
Билирубин общий, мкмоль/л	7,8 (6,3/9,1)	0,05	1,05	0,38
Общий белок, г/л	72,7 (68,1/79,2)	0,01	1,01	0,86
Мочевина, ммоль/л	5,4 (3,7/5,9)	0,46	1,58	0,0245
Креатинин, мкмоль/л	73,9 (67,0/81,0)	0,01	1,01	0,67
Глюкоза, мкмоль/л	5,61 (4,98/6,22)	-0,05	0,95	0,87
Холестерин, мкмоль/л	5,35 (4,86/6,12)	-0,53	0,59	0,16
ЛДГ, ед/л	222,7 (197,2/236,6)	0,004	1,00	0,52
АЛТ, ед/л	19,5 (16,8/30,3)	0,02	1,02	0,50
АСТ, ед/л	23,0 (17,8/35,5)	0,01	1,01	0,68
СРБ, мг/л	3,92 (2,10/4,94)	-0,15	0,86	0,32
РЭА, нг/мл	4,4 (2,7/5,8)	-0,12	0,89	0,50
СА 125, ед/мл	23,4 (14,4/27,8)	-0,02	0,98	0,37
СА 15-3, ед/мл	17,1 (11,4/24,9)	-0,04	0,96	0,28
ПТГрП, нг/мл	289 (268/325)	-0,01	0,99	0,31
Наличие мутаций BRCA1	28%	1,61	4,99	0,0131

**Таблица 2. Регрессионные модели Кокса (однофакторный анализ) для маркеров окислительного стресса.****Table 2. Cox regression models (univariate analysis) for oxidative stress markers.**

Маркер	Me(Q1/Q3)	$\beta$	Отношение рисков (HR)	p
ОАОА, мМ	0,69 (0,57/0,79)	-5,99	0,002	0,0295
Каталаза, моль/ (л*мин)	36,2 (31,7/42,5)	0,01	1,01	0,74
ГПО, мкмоль/ (л*мин)	131 (110/207)	0,002	1,00	0,55
Глутатион, ммоль/мл	2,0 (1,8/2,3)	-0,03	0,97	0,97
Тиоловые группы, усл. ед.	0,37 (0,31/0,42)	7,96	2860,62	0,0176
ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	0,8 (0,6/1,0)	-0,38	0,68	0,70

коэффициента соответственно ассоциированы с высоким риском, более высокие – с низким риском смертности в течение 2-х лет. Выборка была стратифицирована на подгруппы в соответствии с предложенным пороговым уровнем риска и для

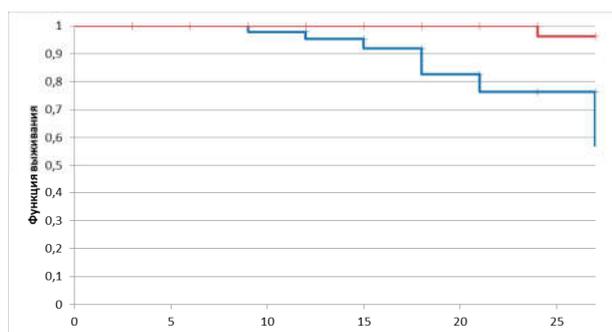
этих подгрупп был выполнен анализ выживаемости по Каплан-Майер.

Кривые выживаемости по Каплан-Майер представлены на рисунке 1 с интервалами событий по месяцам. Анализ двух кривых продемон-

**Таблица 3. Регрессионные модели Кокса (многофакторный анализ) для маркеров окислительного стресса.**

**Table 3. Cox regression models (multivariate analysis) for oxidative stress markers.**

Маркер	$\beta$	Отношение рисков (HR)	p
Наличие мутаций BRCA1	2,17	8,74	0,0069
ОАОА	-7,14	0,001	0,0339



**Рис. 1. Анализ выживаемости больных раком молочной железы, стратифицированных по уровню риска (p=0,0001).**

**Fig. 1. Survival analysis of breast cancer patients stratified by risk level (p=0.0001).**

стрировал наличие между ними статистически значимых различий ( $p=0,0001$  по логранговому критерию), что демонстрирует высокую информативность предложенного коэффициента риска. Ограничением использования предложенной модели является небольшой размер выборки проведенного исследования, поэтому в перспективе представляет интерес апробация ее в более масштабных клинических исследованиях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что среди биохимических показателей крови, в том числе маркеров окислительного стресса, определенных на этапе постановки диагноза «рак молочной железы», имеется взаимосвязь 2-х летней выживаемости с концентрацией мочевины, тиоловых групп и антиоксидантной активностью. Разработан коэффициент выживаемости больных раком молочной железы, основанный на оценке наличия мутаций в гене BRCA и исходного уровня общей антиоксидантной активности. Использование коэффициента позволяет надежно стратифицировать больных по уровню риска смертности, что является одним из элементов формирования персонализированной стратегии их лечения.

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

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

- Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Zhang J., Guan H., Song C., et al. Locoregional treatments of metastatic internal mammary node following neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl).* 2025;138:358–360. doi:10.1097/CM9.0000000000003397.
- Wu H. J., Chu P. Y. Recent Discoveries of Macromolecule and Cell-Based Biomarkers and Therapeutic Implications in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:636. doi:10.3390/ijms22020636.
- Chen L., Dai C., Peng S., et al. Preoperative integrated oxidative stress score as a prognostic factor for predicting clinical outcomes in breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy: a real-world retrospective study. *Int J Med Sci.* 2025;22(6):1437-1449. doi:10.7150/ijms.109915.
- Cao Y., Deng S., Yan L., et al. An Oxidative Stress Index-Based Score for Prognostic Prediction in Colorectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6693707. doi:10.1155/2021/6693707.
- Soto Conti C. P. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):e18-e25. doi:10.5546/aap.2021.eng.e18.
- Yang S., Liu H., Fang X. M., Yan F., Zhang Y. Signaling pathways in uric acid homeostasis and gout: From pathogenesis to therapeutic interventions. *Int Immunopharmacol.* 2024;132:111932. doi:10.1016/j.intimp.2024.111932.
- De Simone G., di Masi A., Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaceted Enzyme. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10086. doi:10.3390/ijms221810086.
- Watanabe H. Oxidized Albumin: Evaluation of Oxidative Stress as a Marker for the Progression of Kidney Disease. *Biol Pharm Bull.* 2022;45(12):1728–1732. doi: 10.1248/bpb.b22-00586.
- Быков И. М., Ермакова Г. А., Попов К. А., Попова М. А., Завгородняя А. Г., Устинова Е.С. Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами

на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2024;31(6):15-27. doi:10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27.

11. Быков И. М., Любченко Д. А., Попов К. А. и др. Маркеры окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов. Инновационная медицина Кубани. 2020;(4):20-26. doi:10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26.

12. Попов К. А., Быков И. М., Цымбалюк И. Ю., и др. Изменения состояния тиолового звена антиоксидантной системы в ишемический и ранний реперфузионный периоды при васкулярной эксклюзии печени крыс. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(3):525-529. doi:10.14300/mnnc.2018.13096.

13. Azim H. A., Elghazawy H., Shohdy K. S., et al. Impact of BRCA Mutation on Treatment Outcomes of Endocrine Therapy ± CDK4/6 Inhibitors in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400841. doi:10.1200/PO-24-00841

14. Pogoda K., Niwińska A., Sarnowska E., et al. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol.* 2020;2020:8545643. doi:10.1155/2020/8545643.

## REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249. doi:10.3322/caac.21660.

2. Zhang J., Guan H., Song C., et al. Locoregional treatments of metastatic internal mammary node following neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl).* 2025;138:358-360. doi:10.1097/CM9.0000000000003397.

3. Wu H. J., Chu P. Y. Recent Discoveries of Macromolecule and Cell-Based Biomarkers and Therapeutic Implications in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:636. doi:10.3390/ijms22020636.

4. Chen L., Dai C., Peng S., et al. Preoperative integrated oxidative stress score as a prognostic factor for predicting clinical outcomes in breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy: a real-world retrospective study. *Int J Med Sci.* 2025;22(6):1437-1449. doi:10.7150/ijms.109915.

5. Cao Y., Deng S., Yan L., et al. An Oxidative Stress Index-Based Score for Prognostic Prediction in Colorectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6693707. doi:10.1155/2021/6693707.

6. Soto Conti C. P. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):e18-e25. doi:10.5546/aap.2021.eng.e18.

7. Yang S., Liu H., Fang X. M., Yan F., Zhang Y. Signaling pathways in uric acid homeostasis and gout: From pathogenesis to therapeutic interventions. *Int Immunopharmacol.* 2024;132:111932. doi:10.1016/j.intimp.2024.111932.

8. De Simone G., di Masi A., Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaced Enzyme. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10086. doi:10.3390/ijms221810086.

9. Watanabe H. Oxidized Albumin: Evaluation of Oxidative Stress as a Marker for the Progression of Kidney Disease. *Biol Pharm Bull.* 2022;45(12):1728-1732. doi:10.1248/bpb.b22-00586.

10. Bykov I. M., Ermakova G. A., Popov K. A., Popova M. A., Zavgorodnyaya A. G., Ustinova E. S. Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2024;31(6):15-27. (In Russ.) doi:10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27.

11. Bykov I. M., Lubchenko D. A., Popov K. A., et al. Oxidative stress markers in patients suffering from opioid and psychostimulant dependence syndrome. *Innovative Medicine of Kuban.* 2020;(4):20-26. (In Russ.). doi:10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26.

12. Popov K. A., Bykov I. M., Tsymbalyuk I. Yu., et al. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(3):525-529. (In Russ.). doi:10.14300/mnnc.2018.13096.

13. Azim H. A., Elghazawy H., Shohdy K. S., et al. Impact of BRCA Mutation on Treatment Outcomes of Endocrine Therapy ± CDK4/6 Inhibitors in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400841. doi:10.1200/PO-24-00841.

14. Pogoda K., Niwińska A., Sarnowska E., et al. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol.* 2020;2020:8545643. doi:10.1155/2020/8545643.