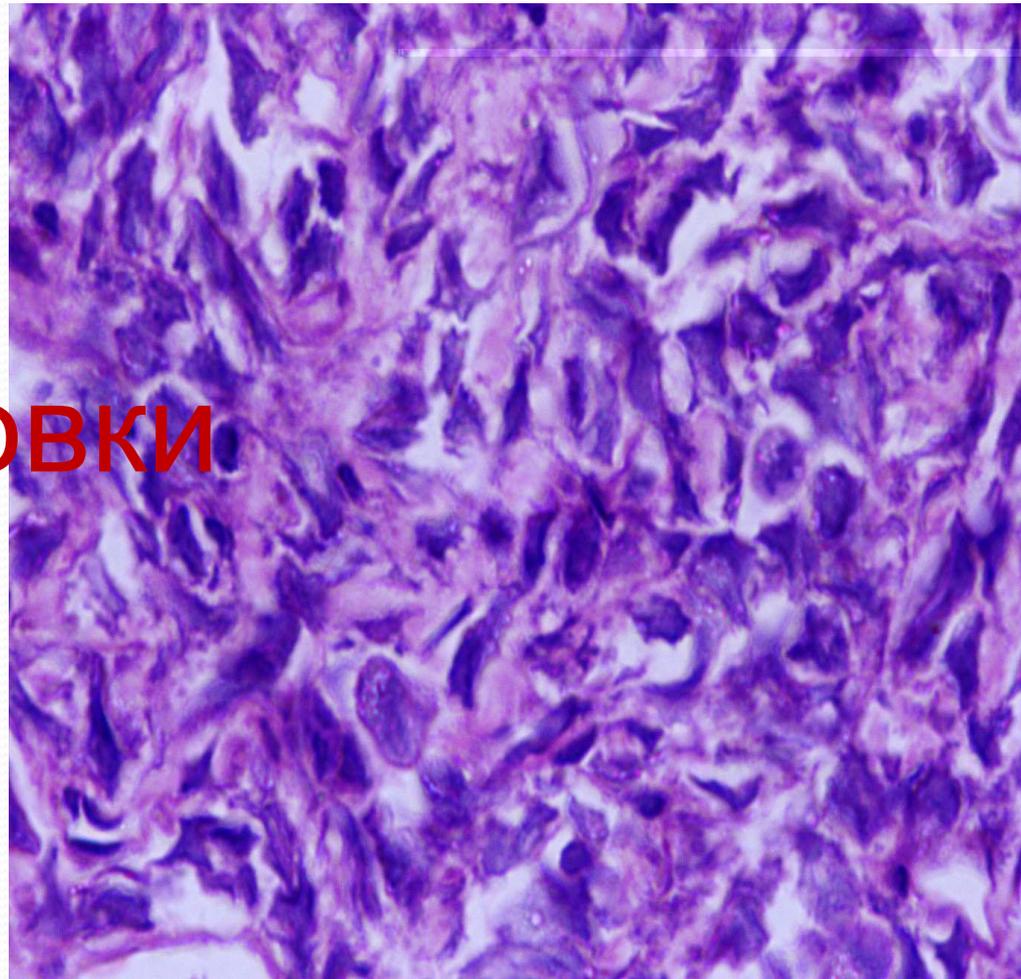


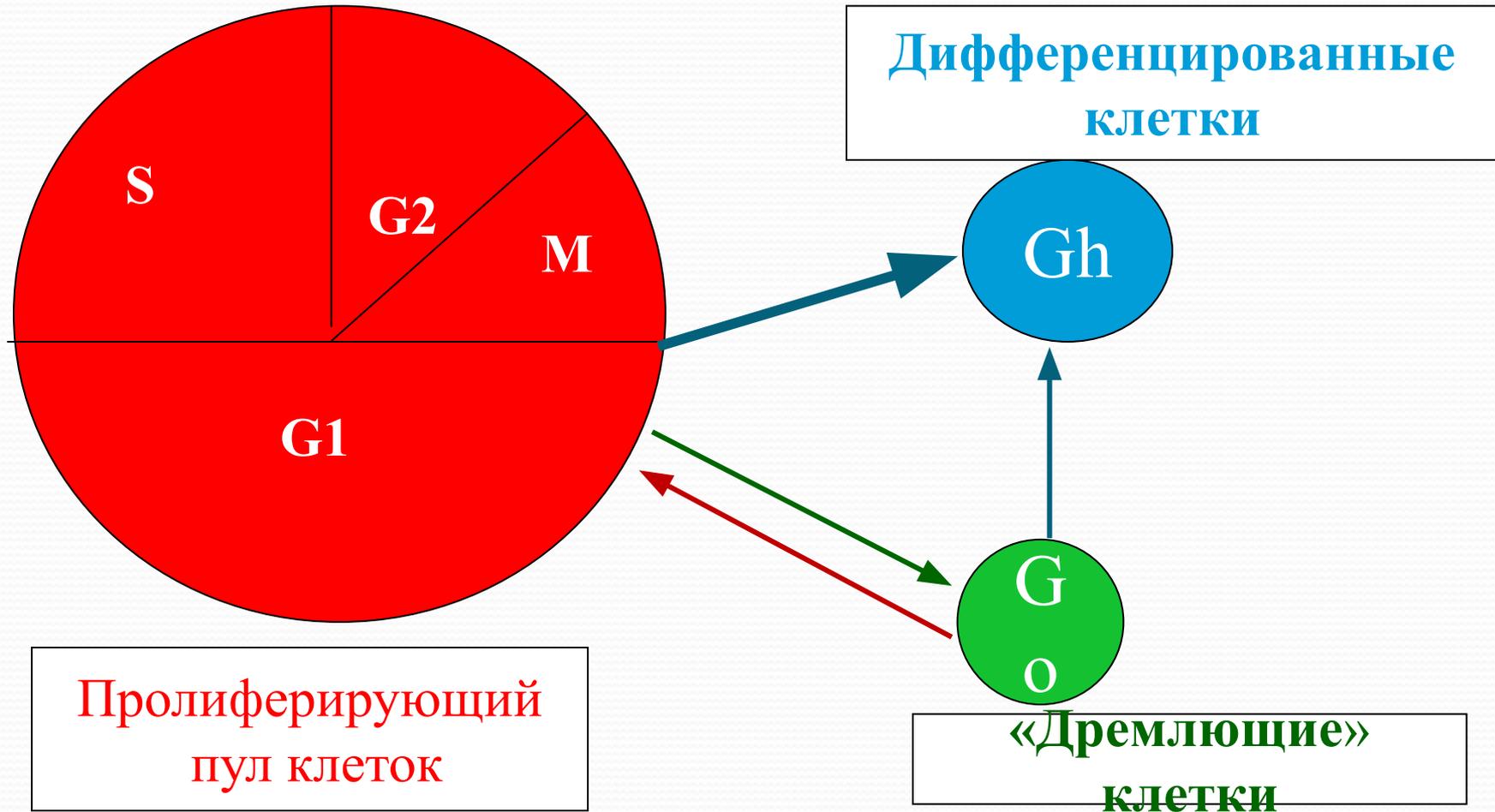


**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА,  
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

**Злокачественные новообразования – это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явления их дифференцировки**



# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК И СХЕМА МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА



# Виды фармакотерапии заболеваний, связанных с

## опухолевым ростом:

ХИМИО-, ГОРМОНО-, ИММУНО-, БИОТЕРАПИЯ

### 1. Комплексная (+ с оперативным вмешательством (1) и/или радиотерапией (2)):

- АДЪЮВАНТНАЯ (ПОСЛЕ 1 и /или 2)

Цель - эрадикация микрометастазов

→ ↓ риск рецидива

- НЕОАДЪЮВАНТНАЯ (ДО 1 и /или 2)

Цель - ↓ размеров опухоли

- оценка чувствительности опухоли  
к химиотерапии.

### 2. Самостоятельная

- при гемобластозах
- при десиминированных солидных опухолях

# Принципы рациональной противоопухолевой фармакотерапии

1. Монохимиотерапия;
2. Комбинированное назначение препаратов - ПХТ:
  - охватывающих **разные фазы клеточного цикла**;
  - обладающих **разным механизмом действия**;
  - имеющие **различные побочные эффекты**, →↓  
суммации токсических эффектов;
  - **ФК**: быстродействующие, но дающие кратковременный эффект, с пролонгированными препаратами, действие которых наступает медленно.

# Механизмы РЕЗИСТЕНТНОСТИ опухолевой клетки к лекарственным препаратам:

- ↓ *проницаемости* клеточной мембраны опухолевой клетки для цитостатика;
- ↑ амплификация гена *MDR* с ↑ актив-ти Р-ГП;
- Образование *усеченных форм циторецепторов*;
- ↓ *активности ферментов опухоли*, образующих реактивные метаболиты;
- ↑ 2-й фазы биотрансформации препарата;
- *уход от апоптоза*: ↑ экспрессии гена *Bcl-2*;  
изменение соотношения генов *P-53м/P-53д*;
- *Уход из-под иммунного надзора*
- ↑ процессов *репарации ДНК* опухолевой клетки;

# ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Непосредственно влияющие на опухолевую клетку**

## **I. Классические цитостатические средства** (в отношении фаз клеточного цикла)

- Антиметаболиты (**S** и **G<sub>1</sub>**)
  - ЛС, угнетающие ф-ии транскрипционных факторов (**G<sub>2</sub>** и **S**)
  - Митозные яды (**M**)
  - Алкилирующие средства
  - П/опухолевые антибиотики (межкаланты)
  - Ферментные препараты
- циклоспецифичные
- циклоНеспецифичные

## **II. Средства, влияющие на регуляторные процессы патогенеза опухолевого роста в клетке**

- Гормональные препараты и их антагонисты
- Ингибиторы молекул, ответственных за *опухолевую трансформацию и прогрессию* в клетках (таргетные средства)
- Препараты, индуцирующие дифференцировку опухолевых клеток

**Опосредованное влияние на опухолевую клетку**

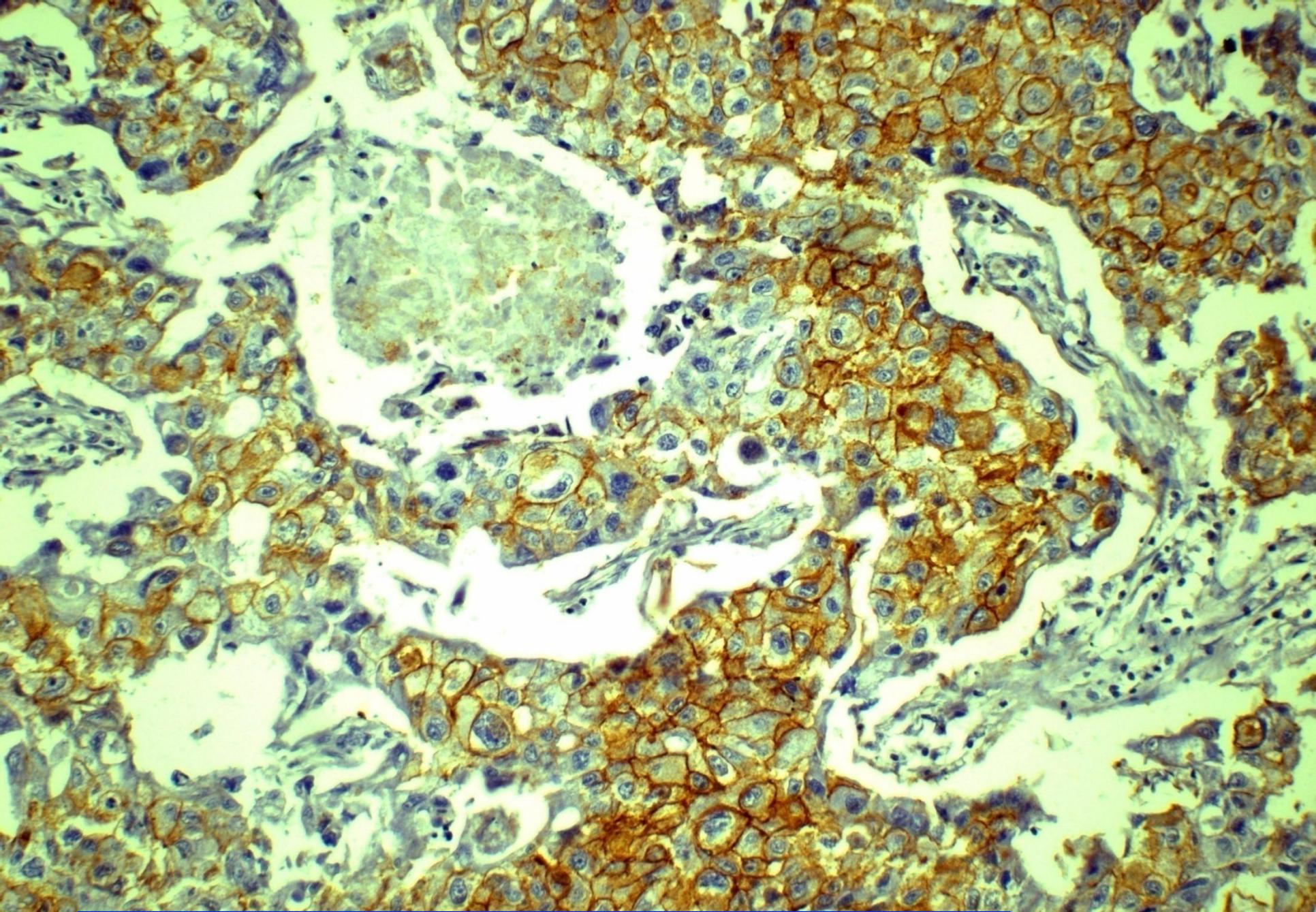
## **III. Ингибиторы опухолевого неоангиогенеза** (антиангиогенные)

## **IV. Иммуотропные средства**

# Средства, влияющие на регуляторные процессы патогенеза опухолевого роста

**ТАРГЕТНЫЕ препараты** – ЛС, прицельно действующие на **молекулярные мишени**, присущие **конкретному пулу** опухолевых клеток.

**УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ** – молекулярно-генетическая диагностика **гиперэкспрессии рецепторов** и/или **амплификации онкогенов**



Экспрессия Her-2/neu

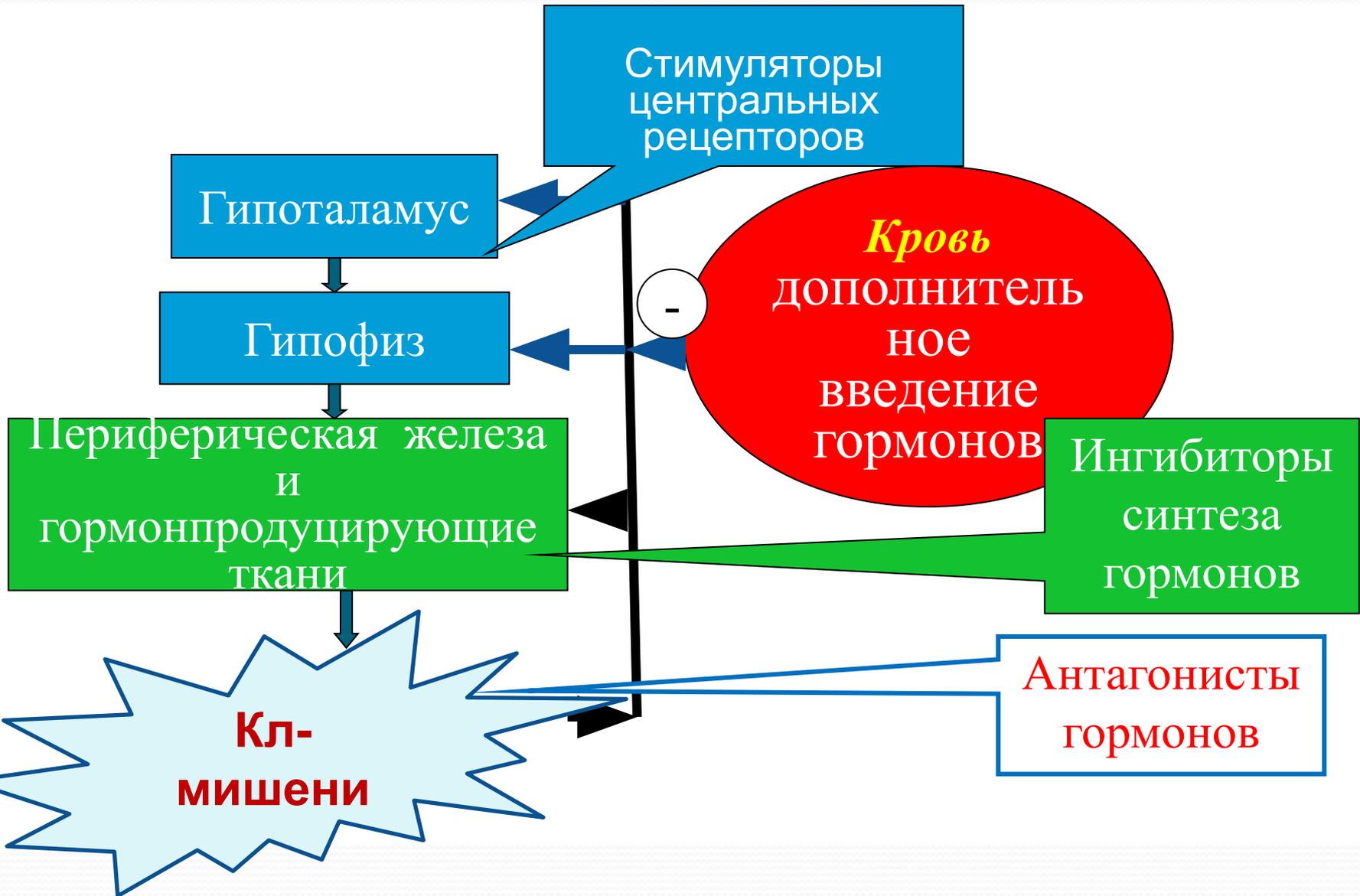
# ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ

## Гормональные средства их

### гомологи и антагонисты

**Принцип данной фармакотерапии** – устранение ростстимулирующего влияния (пролиферация, рост, миграция опухолевой клетки) эндогенных гормонов на ткани-мишени: молочная железа, матка, предстательная железа и др.

# Фармакотерапевтические воздействия на гормонзависимую опухоль



# Препараты широкого спектра действия

(блокирующие гонадотропную функцию гипофиза – антагонисты ЛГ):

## 1. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона:

бусерелин (супрефакт),

гозерелин (золадекс),

лейпрорелин (простап),

трипторелин (декапептил).

*Показания:* рак ПЖ, МЖ, эндометриоз, фибромы матки, при ЭКО



## 2. Прогестины :

Медроксипрогестерона ацетат (провера), мегестрол (мегейс), гестонорона капроат (депостат)

### Механизм действия :

- ↓ секреции ГТГ (ФСГ и ЛГ) гипофизом → ↓ продукции тестостерона, эстрадиола - факторов роста опухоли,
- прямое цитотоксическое действие на гормонально-чувствительные клетки опухоли.

### Показания к применению

(паллиативное лечение - помощь направленное на облегчение состояния пациента, чьё заболевание не поддаётся лечению):

- диссеминированный рак молочной железы,
- рецидивирующий неоперабельный рак эндометрия,
- рак яичников,
- рак предстательной железы (ПЖ),
- аденома ПЖ у больных с противопоказаниями к оперативному лечению.
- анорексия, кахексия (без явных причин) у больных СПИДом,
- кахексия у инкурабельных (неизлечимых) онкологических пациентов.

# Лечение эстрогенпозитивных опухолей

## 1. Подавление оси Гпт-Гпф-яичники:

*Частичный агонист центральных стероидных рецепторов* : даназол (дановал)

*Андрогены* : **тестостерона пропионат**, медрол -  
тестостерона пропионат (пролотестон);

## 2. Подавление синтеза эстрогенов на периферии:

*Ингибиторы ферментов (ароматазы)* :

*1-ое поколение* аминоглутетимид (ориметен, мамомит)

*2-ое поколение* а) **анастрозол** (аримидекс),  
летрозол (фемара),  
б) экземестан (аромазин).

## 3. Антиэстрогены – бл. эстрогеновых р-ов:

а) **тамоксифен** ( зитазониум, нолвадекс),  
торемифен (фарестон);

б) **фулвестрант** (фазлодекс)

# Лечение андрогенпозитивных опухолей

## 1. Подавление оси Гпт-Гпф-семенники:

**Эстрогены:** *нестероидные* - гексэстрол (синэстрол), фосфэстрол, хлортианизен;

*стероидные* - **этинилэстрадиол**  
(микрофоллин), полиэстрадиол (эстрадурин)

## 2. Подавление синтеза андрогенов на периферии

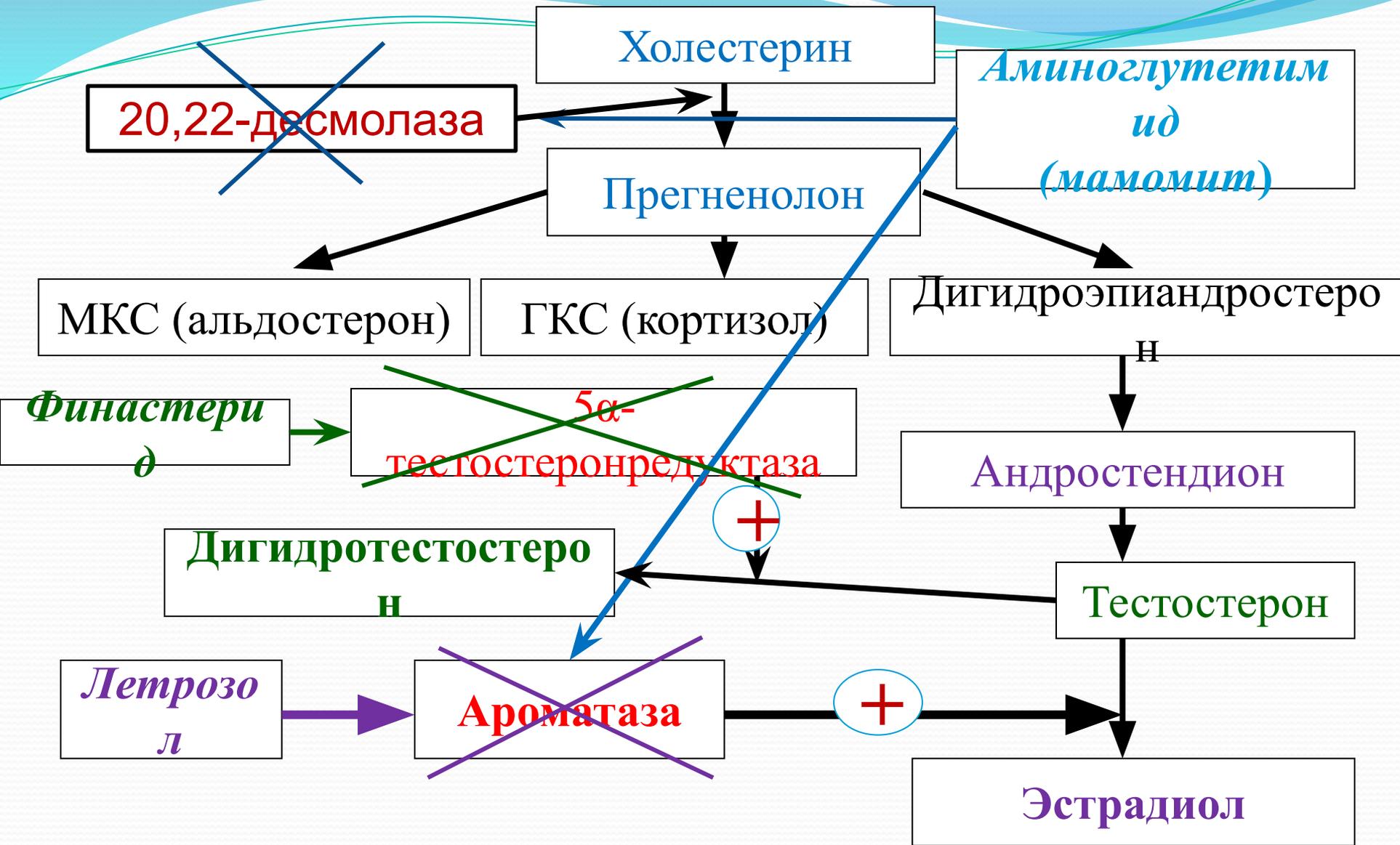
● **Ингибиторы 5 $\alpha$ -тестостеронредуктазы:**

**финастерид** (проскар), дутастерид

## 3. Антиандрогены (антагонисты рецепторов):

● **Стероидной структуры** – ципротерон  
(андрокур)

● **Нестероидной** – **бикалутамид** (касодекс),  
**флутамид** (флуцином), **нилутамид** (анандрон).



**Механизм действия ингибиторов синтеза гормонов**

# Глюкокортикостероиды в лечении злокачественных опухолей

Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон

## 1. Противоопухолевый эффект

(лимфобластные лейкозы, лимфогранулематозы, лимфосаркомы)

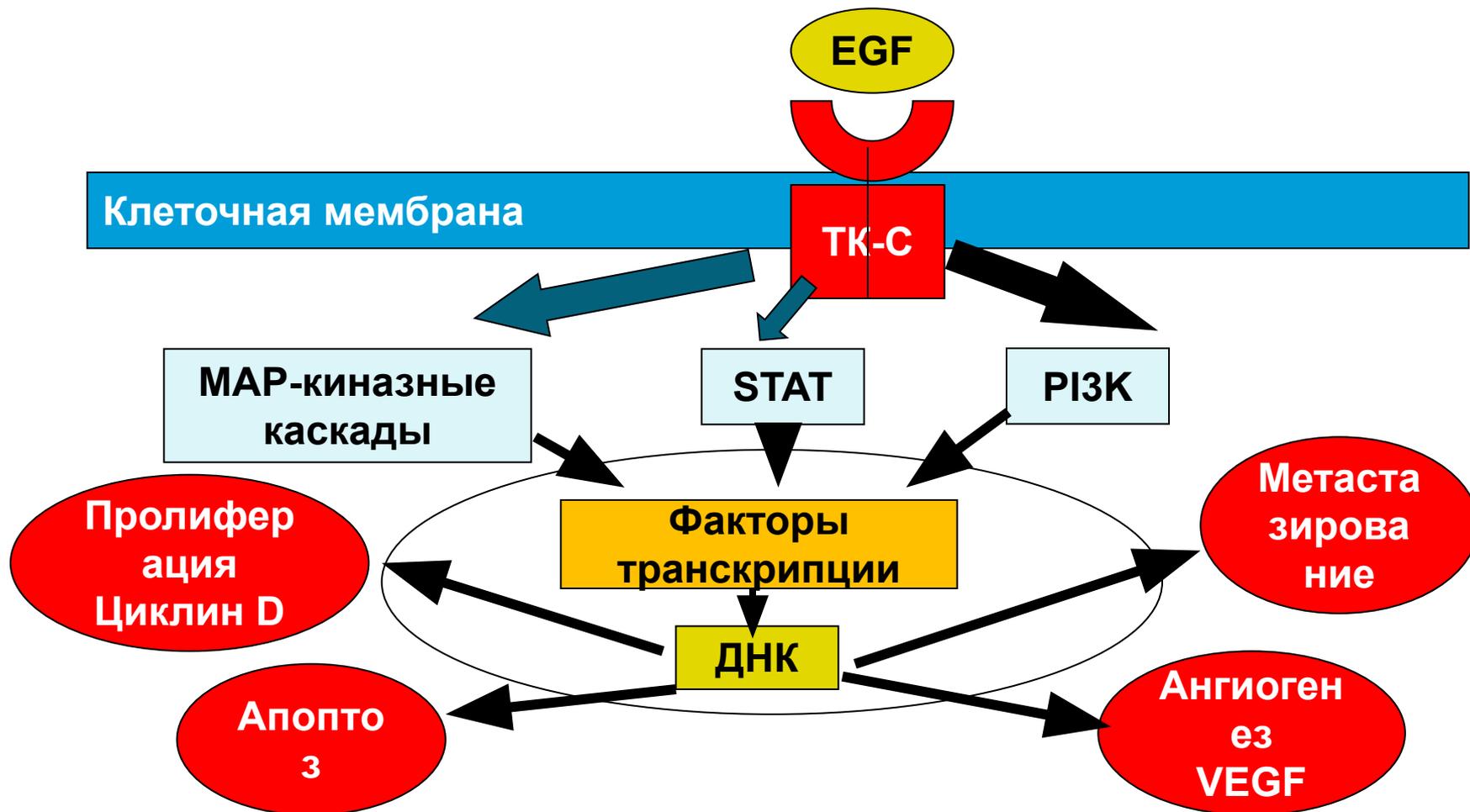
- Прямое лимфолитическое действие - подавляют транспорт глюкозы и процессы окислительного фосфорилирования → снижают энергообеспечение опухолевой клетки

## 2. Симптоматическая терапия - уменьшают

- Гиперкальциемию, гипертермию
- Рвоту
- Воспалительные процессы, отек мозга

**Молекулярно-  
нацеленные препараты  
- ингибиторы молекул,  
ответственных за  
опухолевую  
трансформацию и  
прогрессию в клетке**

# Мишени патогенетической противоопухолевой терапии (передача ростового сигнала в клетку)



# Препараты, блокирующие передачу ростового сигнала к факторам транскрипции

1. **МАТ** к *поверхностным клеточным антигенам/онкогенам и рецепторам* на мембране опухолевых клеток

- $CD_{20}$  В-лф - ритуксимаб (МабТера - НХЛ, РА, СКВ);
- $CD52$  - алемтузумаб (campath-1G - ХЛЛ);
- $ErbB_1$  (HER-1) - цетуксимаб (эрбитукс)  
колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи ;
- $ErbB_2$  (HER-2/neu) - трастузумаб (герцептин)  
- метастатический РМЖ

2. **Ингибиторы протеинкиназ:**

- гефитиниб (иресса) немелкоклеточный рак легкого,  
лапатиниб (тайверб) - РМЖ
- иматиниб (гливек) В-Лф ПОЗИТИВНЫХ ПО  
 $Bcr-Abl$  - ОЛЛ, ХМЛ

### 3. ИНГИБИТОР ПРОТЕАСОМЫ 26S - Бортезомиб (велкейд)



Модифицированная борная кислота –  
↓ селективный протеолиз белков конъюгированных  
с убиквитином – нарушение механизма  
поддержания клеточного гомостаза → индукция  
апоптоза (множественная миелома)

Миеломные клетки (in vitro) в 1000 раз более  
восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом,  
чем нормальные клетки

## **Механизм действия МКА –**

лизис опухолевых клеток за счет клеточной и/или **КОМПЛЕМЕНТ-ЗАВИСИМОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ**,  
индукции апоптоза

## **Механизм действия ингибитора ТК-EGFR**

конкурентно связывается с активными центрами ТК-азы, препятствуя ее аутофосфорилированию.

**Эффекты** - прерывание передачи  
ростстимулирующих сигналов к факторам  
транскрипции:

- прекращение клеточного деления
- восстановление способности к апоптозу
- нарушение адгезивности и подвижности
- ↓ протеолитической активности опухолевых клеток

# СРЕДСТВА, УСКОРЯЮЩИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

**Ретиноиды:** **третиноин** (весаноид), **цис-ретиноевая кислота** (роаккутан)

**Механизм:** метаболиты, связавшись с ядерными рецепторами, способны вмешиваться в регуляцию синтеза ДНК.

**Эффекты:**

- Восстановление экспрессии мембранных рецепторов
- Нормализация соотношения  
пролиферация / дифференцировка клеток

**Показания:** меланома, базально- и сквамозноклеточные карциномы кожи, кожная Т-клеточная лимфома, аденокарцинома ШМ

# ЛС, опосредованно вливающие на опухолевую клетку

- III. Ингибиторы опухолевого  
неоангиогенеза (антиангиогенные)
- IV. Иммуотропные средства

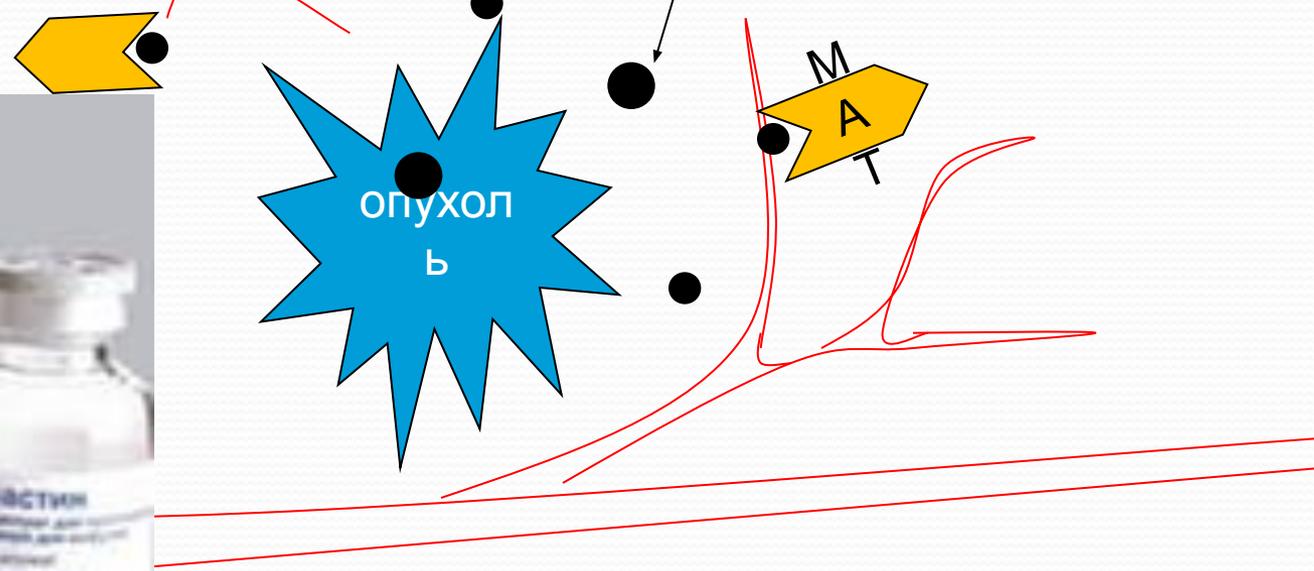
# ИНГИБИТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА

1. МКА к VEGF: **бевацизумаб (авастин)** - метастатический колоректальный рак
2. Ингибиторы матриксных металлопротеиназ: **неовастат** - *натуральный*  
**приномастат, маримастат** – *синтетические* - немелкоклеточный рак лёгкого 3-4 стадии

## ПРЕИМУЩЕСТВО АНГИОГЕННЫХ ЛС:

- клетки эндотелия сосудов легко доступны;
- не вырабатывается устойчивость к препаратам;
- эффективны для лечения широкого спектра солидных опухолей;
- не должны вызывать серьезных осложнений.

VEGF-фактор роста  
эндотелия сосудов,  
стимулирующий рост  
сосудов по  
направлению  
к опухоли



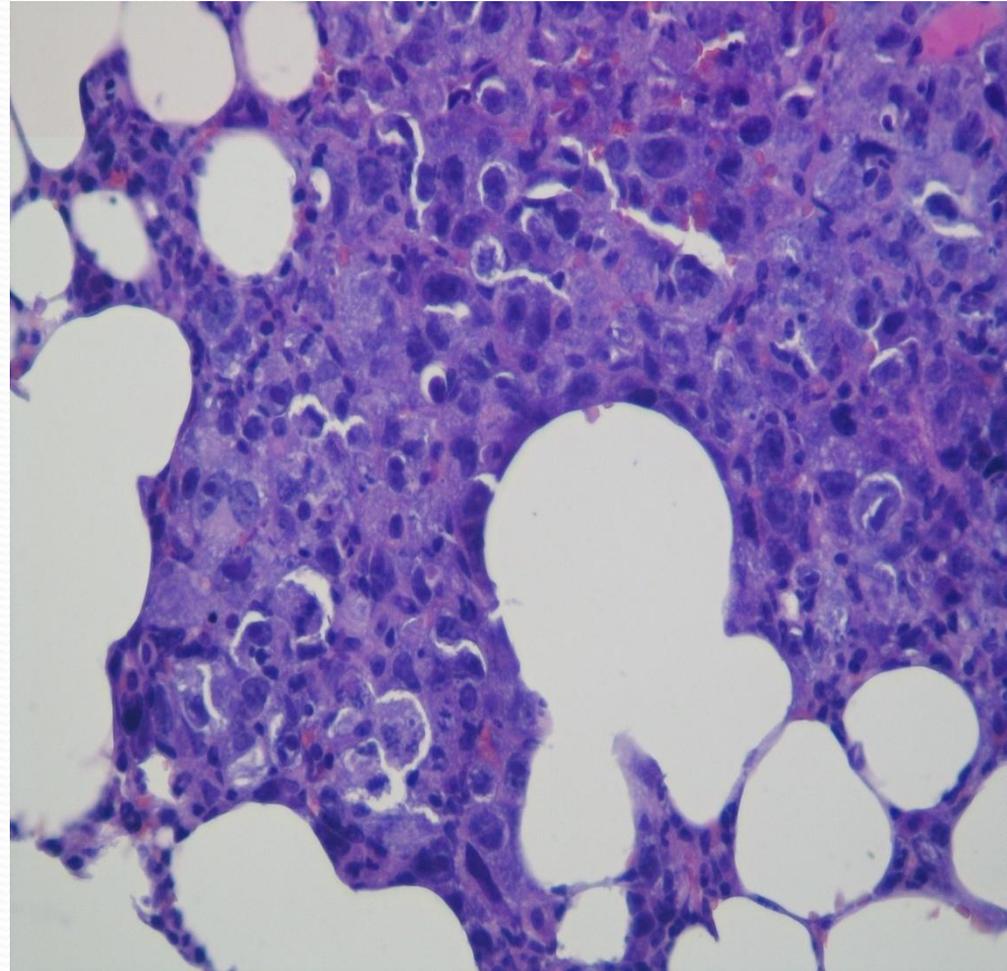
Механизм действия МАТ к фактору  
роста эндотелия сосудов

# Фармакодинамика ингибитора VEGF

**Механизм** – МКА

связывают, поступающие из опухоли «сигналы» (VEGF), необходимые для миграции и пролиферации эндотелиальных клеток.

**Эффект** - прекращается поступление питательных веществ и кислорода к опухоли, а соответственно ее рост и метастазирование.



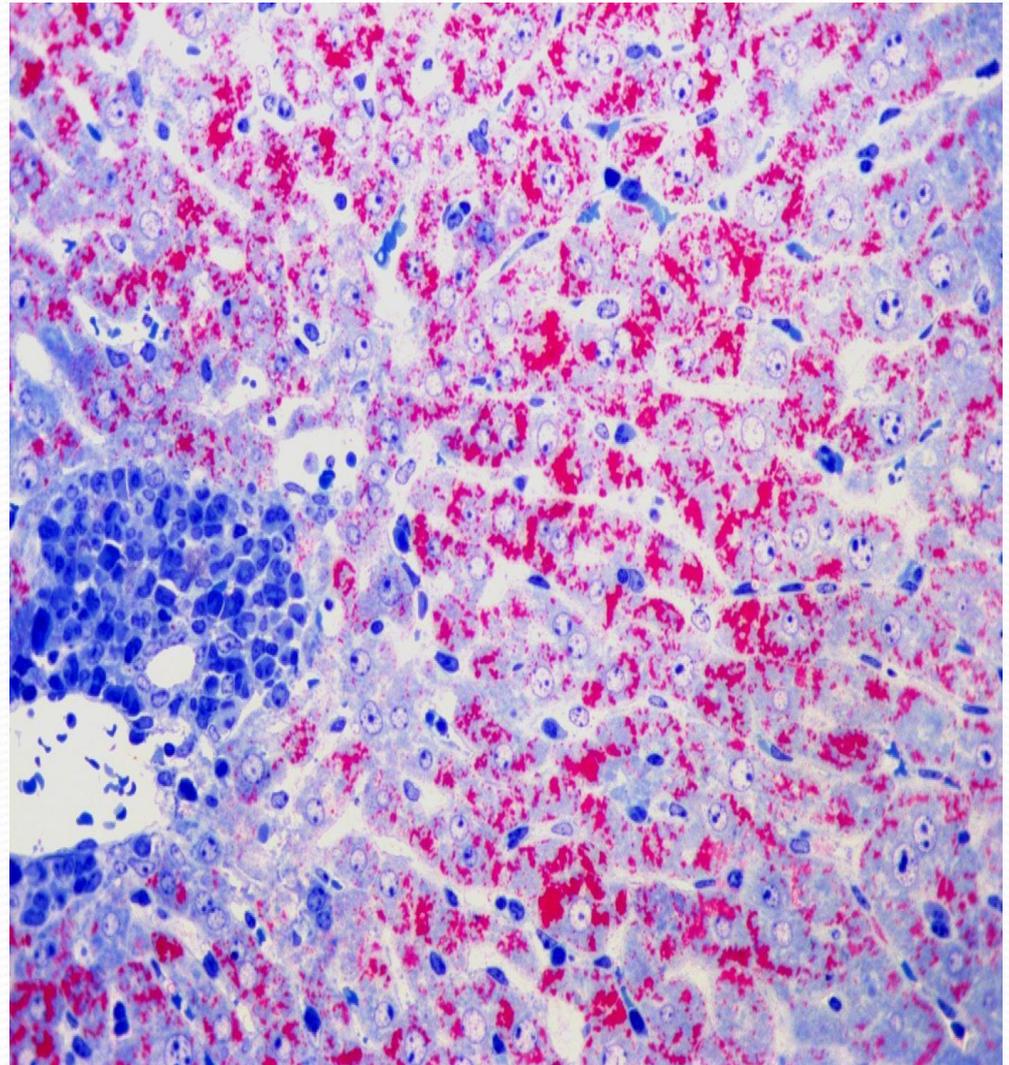
# Фармакодинамика ингибиторов ММ

## Механизм

- Ингибируют протеолиз (предотвращают пенетрацию базальной мембраны эндотелия)

## Эффекты

- Нарушают адгезивные свойства опухолевых клеток
- Предотвращают внедрение (инвазию) опухолевых клеток - метастазирование



# ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- индуцируют иммунный ответ в отношении опухолевых клеток

## Цитокиновые препараты:

- Препараты ИНФ  $\alpha$ : интерферон- $\alpha$
- Рекомбинантные препараты ИЛ-2: пролейкин, альдеслейкин, ронколейкин

## Механизм действия:

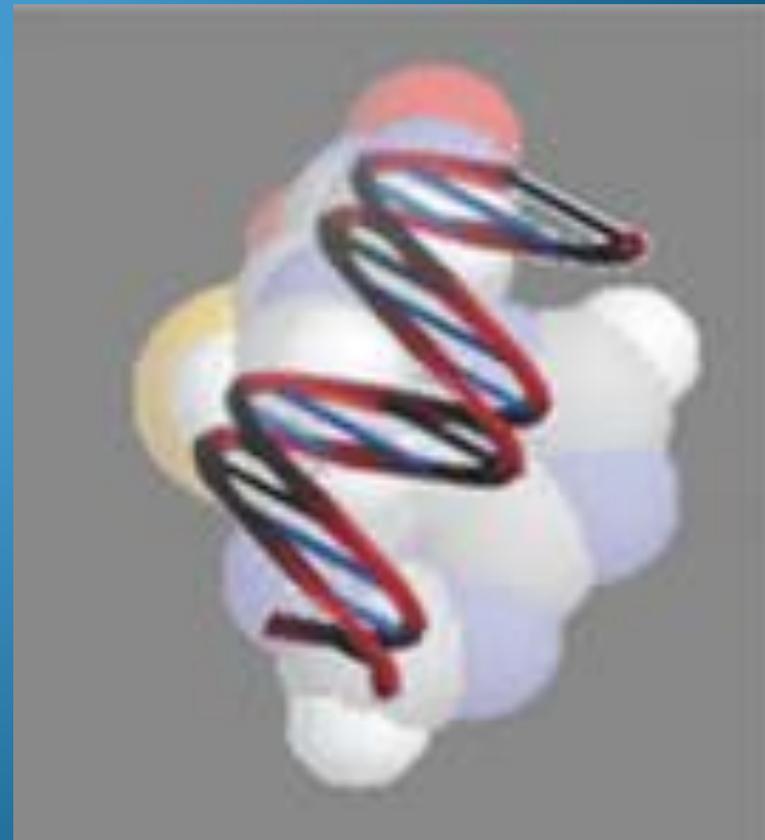
↑ активности ЦТЛф и ЕК, макрофагов, распознающих и лизирующих опухолевые клетки в соответствии с АГ представительство

## Леналидомид (ревлимид)

1. Иммуностимулирующее
2. Ангиогенное: снижает миграцию эндотелиальных клеток образующих микрососуды

# ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нарушающие структуру и  
функции ДНК, РНК,  
синтез белка



# АНТИМЕТАБОЛИТЫ

## *Аналоги фолиевой кислоты:*

**метотрексат**, эдатрексат, пеметрексед (алимта), **ралтитрексед** (томудекс),

## *Аналоги пуринов (аденин, гуанин):*

**6-меркаптопурин** (пуринитол), тиогуанин (ланвис), **флударабина фосфат** (флудара), **кладрибин** (2-хлордеоксиаденозин)

## *Аналоги пиримидинов (урацил/тимин,*

*цитизин):* **5-флуороурацил** (фторурацил), тегафур (фторафур), **капецитабин** (кселода), **гемцитабин** (гемзар), **цитарабин** (цитозар), **гидроксикарбамид** (гидреа, литалир).

# Принципы действия антиметаболитов

- Препараты под воздействием опухолевых ферментов (фосфорилирование) должны пройти «летальный синтез», т.е. превратиться в биологически активные метаболиты.
- Последние по своей структуре подобны нормальным продуктам метаболизма нуклеотидов и, включаясь вместо последних в процессы обмена, действуют как конкурентные ингибиторы ключевых ферментов важных синтетических процессов.
- Нарушают синтез ДНК и РНК опухолевых клеток

# Механизм действия антиметаболитов

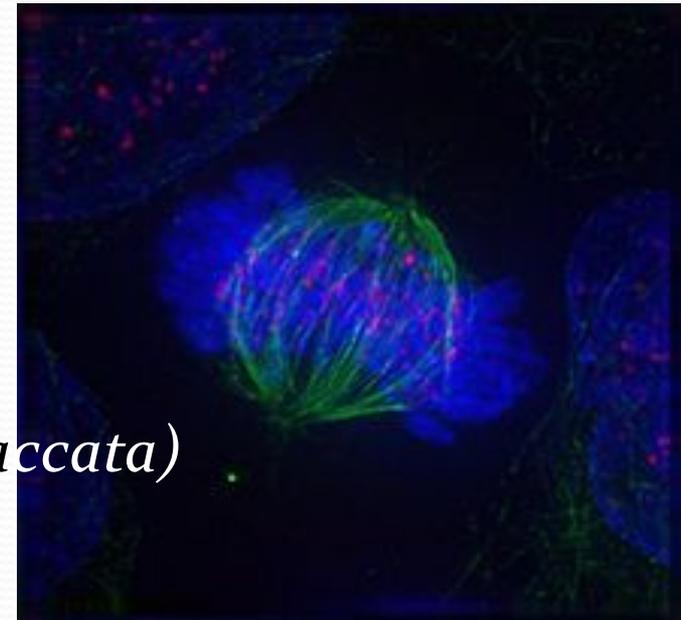
антифолаты	<p>↓ ДГФР и тимидинсинтетазу</p> <p>Дигидрофолиевая → тетрагидрофолевая</p>
Меркаптопурин → 6-тио-ИМФ	<p>↓ ИМФ-дегидрогеназу</p> <p>инозиновая к-та → гуаниловая и адениловая</p>
Фторпиримидины 5-Фтор-2-- дезоксидурин-5-МФ (урацил)	<p>↓ тимидилатсинтетазу → нарушает синтез тимидин-МФ</p>
Аналоги цитизина (Цитарабин) Арабинозил-ЦФ <sub>3</sub> /ЦФ <sub>2</sub>	<p>↓ ДНК-полимеразу → ↓ репликацию и репарацию ДНК</p>
Гидроксикарбамид (Hydroxyurea)	<p>↓ рибонуклеотидредуктазу</p> <p>рибонуклеотиды → дезоксирибонуклеотиды</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ проникновение тимидина в ДНК</li></ul>

# МИТОЗНЫЕ ЯДЫ

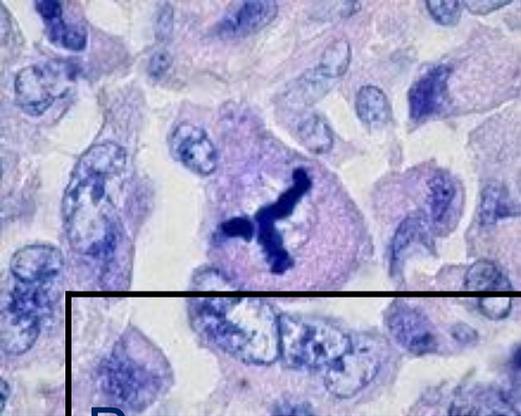
(нарушают функции микротрубочек митотического ахроматинового веретена)

## Алкалоиды

- **барвинка розового (винкаалкалоиды)** (*Vinca rosea L.*):  
**ВИНКРИСТИН** (онковин), **ВИНБЛАСТИН** (розевин), **ВИНОРЕЛЬБИН** (навельбин)
- **безвременника великолепного** (*Colchicum Speciosum Stev.*):  
**ДЕМЕКОЛЬЦИН** (колхамин),  
**КОЛХИЦИН**
- **тисового дерева (таксаны):** **ДОЦЕТАКСЕЛ** (таксотер) - (*Taxus brevifolia*) ,  
**ПАКЛИТАКСЕЛ** (таксол) - (*Taxus baccata*)



# Механизм действия антимитотических средств



Винка-  
алкалоиды и  
алкалоиды  
безвременни  
ка -

↓ образования  
митотического  
веретена

В результате повреждения или полной дезорганизации митотического веретена клеточное деление нарушается на стадии метафазы, хромосомы не могут разойтись к полюсам клетки (образуются полиплоидные клетки).

*Препятствуют метаболизму глутамата и возможному синтезу НК*

Таксаны –  
стабилизаторы  
полимеризации  
микротрубочек

Активируют «сборку» микротрубочек из димеров  $\beta$ -тубулина, стабилизируют сформировавшееся веретено деления и препятствуют распаду микротрубочек и динамической реорганизации этого белка.

# ЛС, изменяющие функции транскрипционных факторов



## 1. ИНГИБИТОРЫ ТОПОИЗОМЕРАЗ:

### 1. Ингибиторы топоизомеразы-1

Полусинтетические аналоги камптотецина

(*Camptotheca acuminata*) : **иринотекан**, топотекан → **SN-38**

### 2. Ингибиторы топоизомеразы-2

Природные (комплекс веществ из корневищ с корнями подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.)) - **подофиллин (рак гортани)**

Синтетические производные подофиллотоксина :  
**тенипозид, этопозид**

2. **Трабектедин (Йонделис)** связывается с **МАЛОЙ БОРОЗДКОЙ ДНК** → подавляет транскрипцию РНК, репликацию ДНК и систему репарации нуклеотидов (меланома, липо- и лейомиосаркома, **немелкоклеточный рак легкого, рак яичника**)

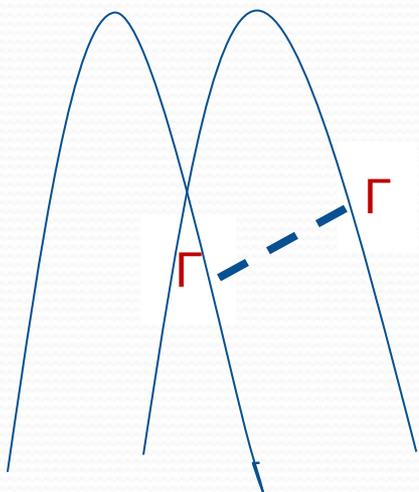
# АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- **Хлорэтиламины:** мехлорэтамин (эмбихин), хлорэтиламиноурацил (допан), хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран), мелфалан (сарколизин, алкеран), циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан), ифосфамид;
- **Этиленимины (азиридины):** Тиофосфамид (тиоТЭФ);
- **Производные нитрозомочевины:** ломустин (CCNU), кармустин (BiCNU), фотемустин;
- **Алкилсульфонаты кислоты:** Бусульфан (миелосан);
- **Комплексные препараты платины:** Цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин;
- **Производные триазена** Дакарбазин, прокарбазин (натулан), темозоломид (темодал);

# Механизм действия алкилирующих средств

## 1. Алкилирование биомолекул

- Образование **электрофильных** активных этилениминных **групп** (карбониевых, сульфониевых, азониевых), их **ковалентное взаимодействие с нуклеофильными** группами азотистых оснований, тиоловыми группами ядерных и рибосомальных белков (моно-, бифункциональные)



- Образование меж- и внутрицепочечных «сшивок» → деформация связей, разрывы → прекращение транскрипции РНК, репликации ДНК → ↓ деления клеток

2. Нарушение структуры и функции биомембран митохондрий и микросом (↓ переноса электронов и транспорта веществ)

3. Карбо-моилирование лизиновых остатков ядерных и рибосомальных белков

# ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

(межкаланты)

*Антрациклины и родственные соединения*

доксорубицин, эпирубицин (фарморубицин),  
пегилированная липосомальная  
форма доксорубицина (келикс);

идарубицин; даунорубицин (рубомицин);

*Антрацендионы:* митоксантрон (трексан)

*Актиномицины:* дактиномицин (космеген)

*Пр. ауреловой к-ты:* оливомицин,  
пликамицин

*Митозаны:* митомицин-С (митолем)

*Флеомицины:* блеомицин (бленоксан)

# Механизм действия противоопухолевых антибиотиков

Нарушают ДНК – зависимый синтез РНК в  
опухолевой клетке:

1. Интеркалируют ДНК →  
Вызывают одиночные разрывы в ДНК
2. Изменяют подвижность и транспорт ионов  
через мембрану опухолевой клетки
3. Генерируют ферментзависимые  
сверхкислородные радикалы кислорода и  
повреждают клеточные мембраны

# Ферментные препараты, эффективные при лечении опухолевых заболеваний

Препарат	Механизм действия	Показания
L-Аспарагиназа (краснитин, онкаспар)	Дезаминирование аспарагина в крови → его дефицит, нарушение метаболизма и деления оп. клеток	Острый лимфобластный лейкоз, ретикулосаркома, лимфосаркома

# ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Местнораздражающее действие
2. Системные, неспецифические НР:
  - а) Угнетение функции костного мозга (85-90%) → Гематостимуляторы:

- стимуляторы лейкопоеза ( $0,5 \times 10^9 / \text{л}$ –

- Г-КСФ: **филграстим** (нейпоген), ленограстим (граноцит); *F*

- ГМ-КСФ - молграмостим (лейкомакс),

- рекомбинантный человеческий

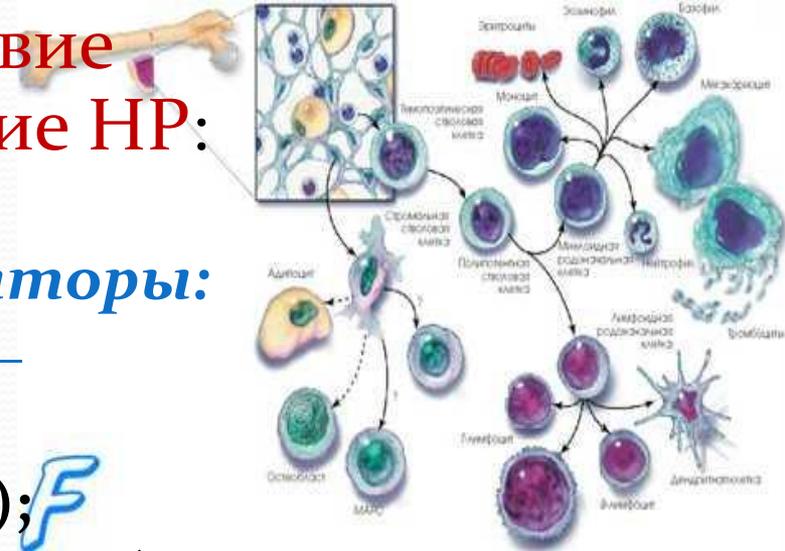
*интерлейкин-1 $\beta$*  беталейкин

- стимулятор тромбопоеза ( $20 \times 10^9 / \text{л}$ ):

*Мегакариоцитарный КСФ:* опрелвекин (ньюмега)

- стимуляторы эритропоеза :

*Эритропоэтины:* **эпоэтин- $\beta$**  (рекормон) и **эпоэтин- $\alpha$**  (эпрекс);



## б) Гастроинтестинальная токсичность

(90%)

**Эметогенное действие** (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея) → **Антиэметики:**

- антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов: **ондансетрон**, тописетрон, гранисетрон
- антагонисты дофаминовых рецепторов: **метоклопрамид**, домперидон (мотилиум)
- бензодиазепины лоразепам, диазепам
- кортикостероиды **дексаметазон** и др.

**Мукозиты** – воспалительные (эритематозные и эрозивно-язвенные) поражения слизистой рта, глотки, пищевода и в целом ЖКТ



Рис. 1. Поражение слизистой оболочки ротовой полости и губ пациентки Н.

## **в) Аллопеция**

### **г) иммунный дисбаланс:**

- аллергические реакции анафилактического типа
- аутоиммунные осложнения
- подавление иммунного ответа, развитие септицемии

### **д) инфекционные осложнения:**

- ЦМВ (рентиты, интериты, интерстициальные пневмонии),
- герпетическая инфекция → ацикловир, ганцикловир;
- кандидозы,
- пневмоцисты → бисептол, дапсон, пентамидин.

### **е) Гиперкальциемия**

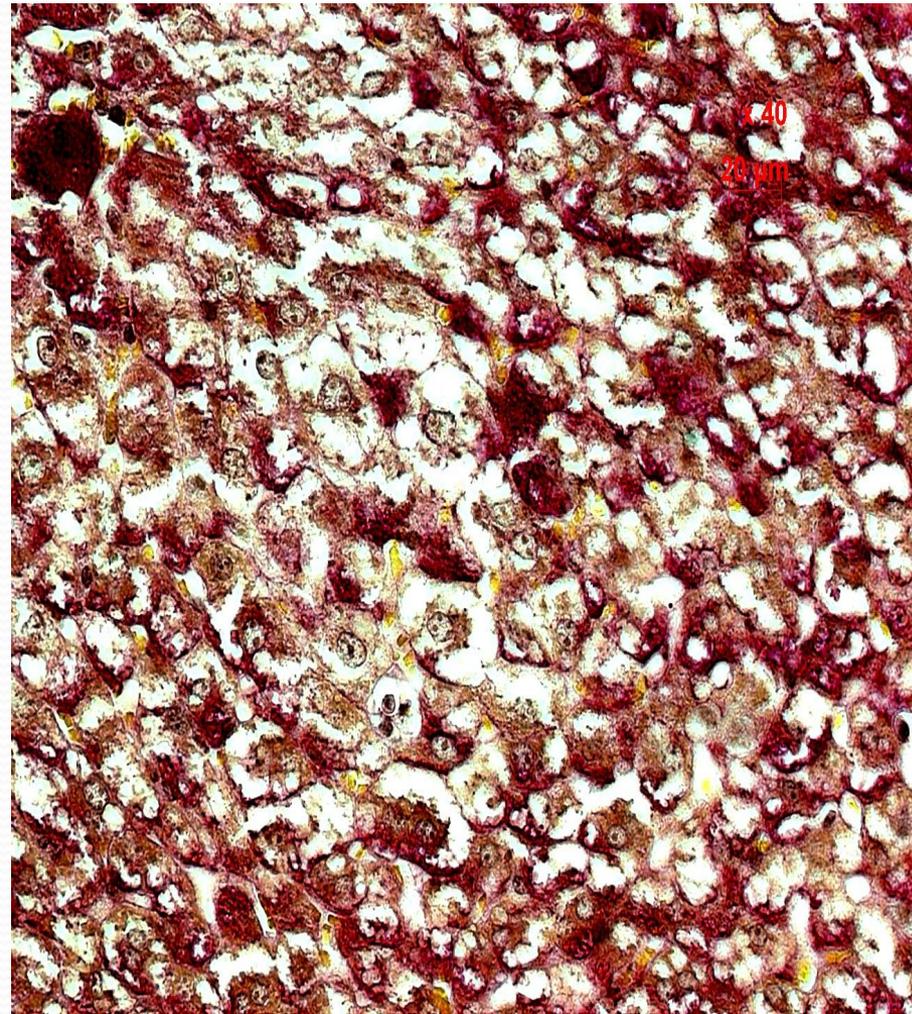
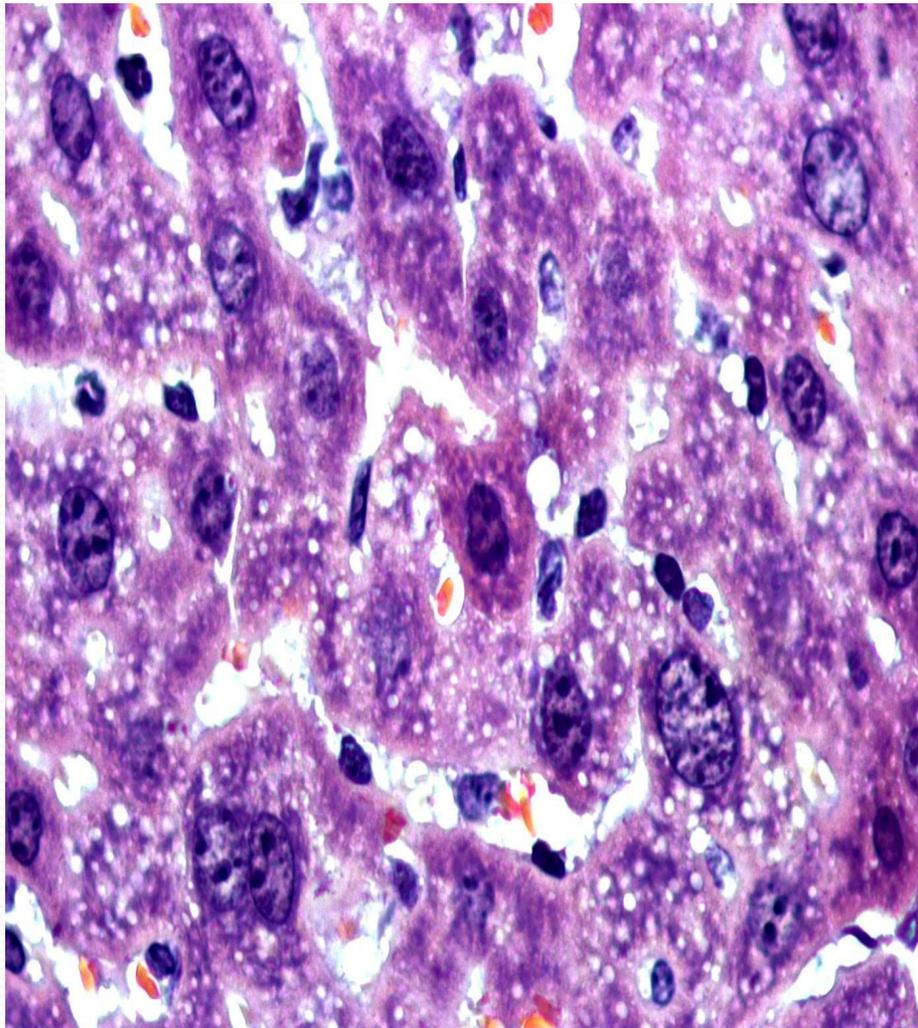
- **Ингибиторы костной резорбции:** бифосфонаты (алендроновая и золедроновая кислоты)

## Системные, сравнительно специфические нежелательные эффекты:

- **Периферическая нейропатия**  
(препараты платины, винкристин)
- **Органотоксичность:**
  - кальция фолинат (лейковорин) – на фоне антифолатов,*
  - амифостин (этиол) – алкилирующие агенты.*
- а) **Хронические кардиомиопатии**  
(антрациклины, циклофосфан)  
*Кардиопротектор - дексразоксан (кардиоксан)*

## б) Гепатотоксичность

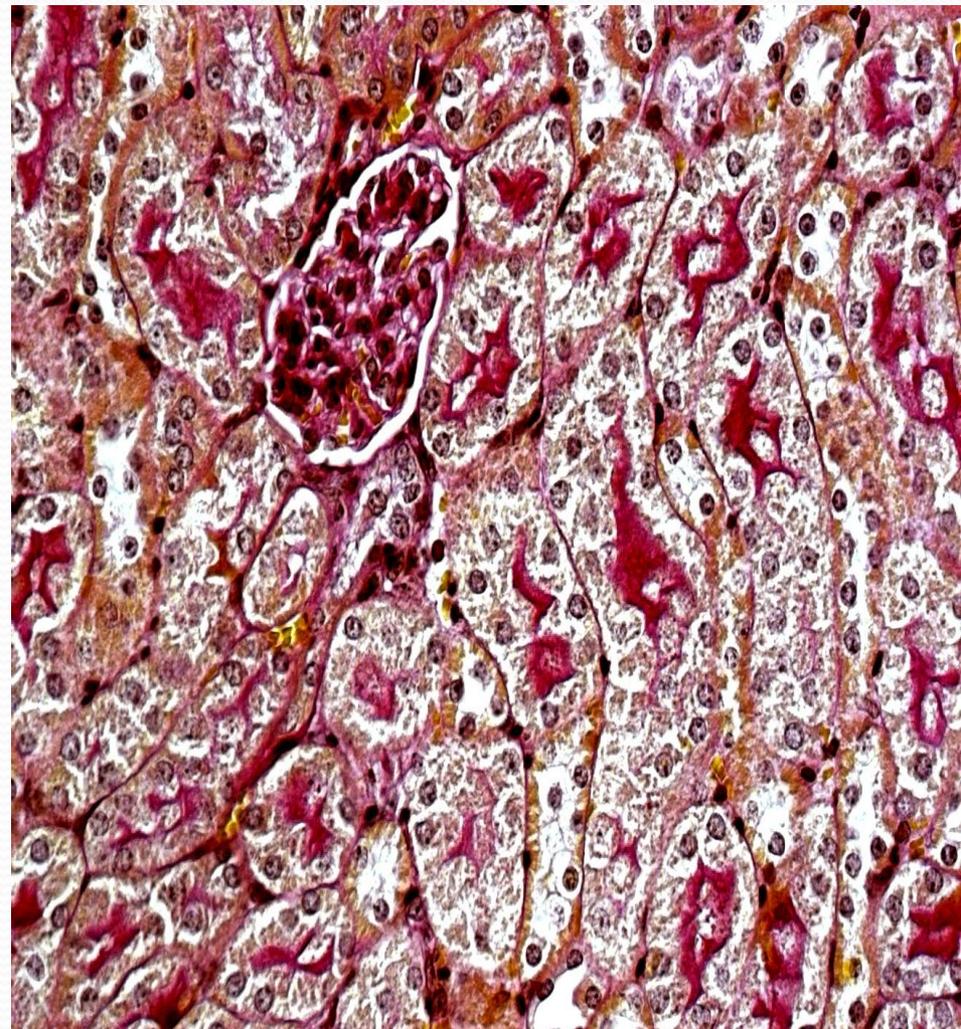
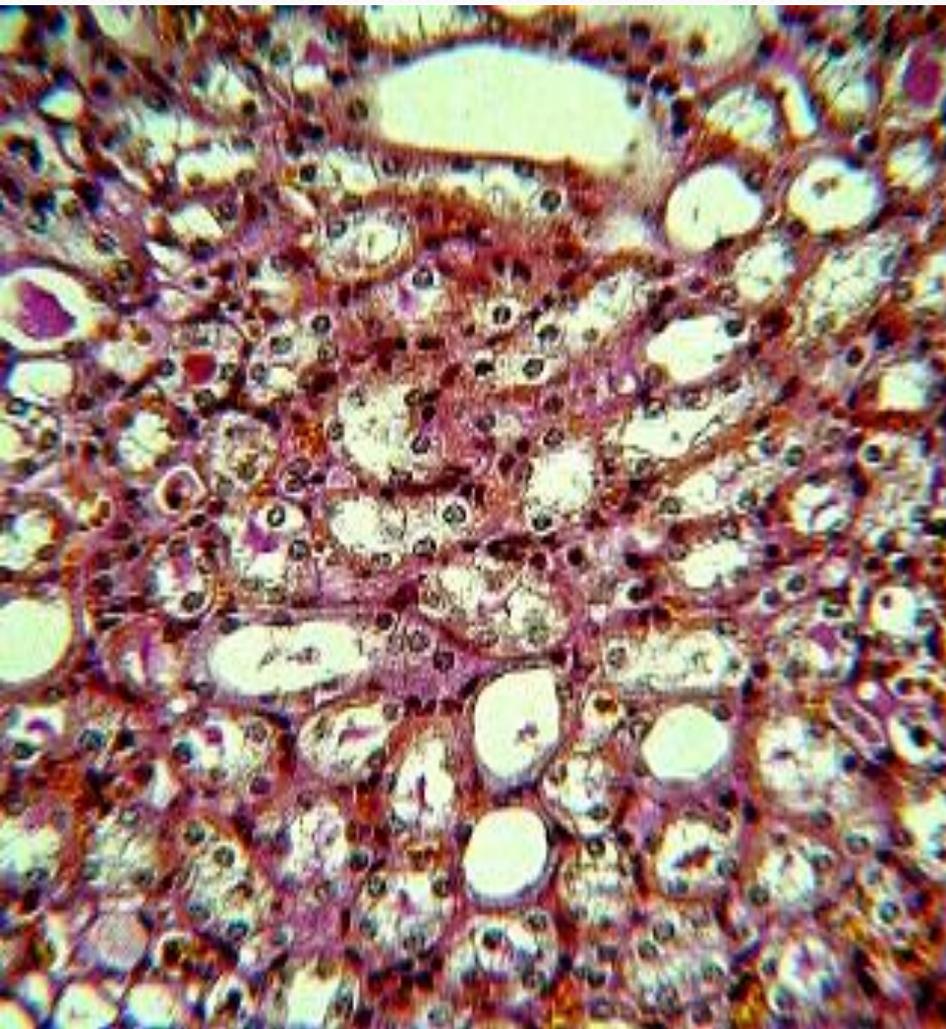
Гепатопротекторы: Силимарин(легалон),  
ЛИВ-52



## в) Нефротоксичность

(Циклофосфан, препараты платины)

Гидратация. *Уропротекторы* - Уромитексан (Месна)



## Системные, сравнительно специфические нежелательные эффекты (продолжение)

- г) **Повреждение плода** (эмбрио-, фетотоксическое, тератогенное действия)
- д) **Нарушение оогенеза и сперматогенеза** (аменорея, олиго- или азооспермия, могут вызвать стерильность как у мужчин, так и у женщин).
- е) **Вторичный канцерогенез, мутагенез**