

ПРИРОДНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ ЦИТОПРОТЕКТОРНЫХ РЕАКЦИЙ В ПОСТХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Клиникова М.Г.¹, Турсунова Н.В.¹, Чуринов Б.В.¹

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

В обзоре представлены современные данные о возможности применения природных веществ, как официально разрешенных препаратов, так и объектов научного поиска, для защиты структурно-функционального состояния клеток в восстановительном периоде после лечения противоопухолевыми средствами или одновременно с ними. Актуальность разработки цитопротекторных препаратов в онкологии определяется тем, что цитотоксичность большинства противоопухолевых препаратов существенно ограничивает их эффективное использование в онкотерапии, обуславливая необходимость применения цитопротекторных препаратов. Цитопротекторные свойства природных соединений проанализированы с позиций их эффективности при коррекции энергетического обмена, окислительно-восстановительных реакций, ингибирования клеточной гибели, восстановления функций клеток. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы действия природных цитопротекторов с акцентом на их плеiotропные эффекты. Отмечено, что для многих природных соединений не установлены все возможные молекулярные мишени и не выявлен весь спектр их биологических эффектов, особенно применительно к разным схемам и дозам их использования. Особенно подчеркнута способность большинства из рассматриваемых природных соединений проявлять одновременно умеренное противоопухолевое действие, что позволяет рассматривать их не только в качестве средств, повышающих неспецифическую резистентность организма в постхимиотерапевтическом периоде, но и средств профилактики рецидивов основного заболевания.

Ключевые слова: опухолевый процесс, природные вещества, цитопротекторы, флавоноиды, проантоцианидины, тритерпеноиды, полисахариды.

NATURAL STIMULATORS OF CYTOPROTECTIVE REACTIONS AFTER CHEMOTHERAPY

Klinnikova M.G.¹, Tursunova N.V.¹, Churin B.V.¹

¹Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

The review presents current data on the possibility of using natural substances, both officially approved drugs, and objects of scientific research, to protect the structural and functional state of cells in the recovery period after treatment with antitumor agents or at the same time. The relevance of the development of cytoprotective drugs in oncology is determined by the fact that the cytotoxicity of most anticancer drugs significantly limits their effective use in oncotherapy, necessitating the use of cytoprotective drugs. The cytoprotective properties of natural compounds are analyzed from the standpoint of their effectiveness in correcting energy metabolism, redox reactions, inhibiting cell death, restoring cell functions. Possible molecular mechanisms of action of natural cytoprotectors with an emphasis on their pleiotropic effects are discussed. It is noted that for many natural compounds all possible molecular targets are not established and the whole spectrum of their biological effects has not been identified, especially in relation to different schemes and doses of their use. Particularly emphasized that most of considered natural compounds may exhibit at the same time moderate antitumor effect, which allows considering them not only as agents that increase the nonspecific resistance of the organism in the post-chemotherapy period, but also as means of preventing relapse of the underlying disease.

Keywords: cancer, natural compounds, cytoprotectors, flavonoids, proanthocyanidins, triterpenoids, polysaccharides.

Применение цитостатических и цитотоксических препаратов по-прежнему остается наиболее распространенным и эффективным подходом лечения онкологических заболеваний. При этом в зону цитостатического/цитотоксического воздействия попадают здоровые клетки и ткани организма. Побочные цитотоксические эффекты

противоопухолевой химиотерапии включают в себя как необратимые процессы (гибель неопухолевых клеток), так и частично или полностью обратимые (нарушение метаболизма клеток, замедление/подавление регенераторных процессов), что обуславливает в разных сочетаниях иммуносупрессию, нарушения кроветворения, кардио-, гепато-, нефро-, гастро-, нейротоксичность и др. патологические процессы, которые снижают продолжительность и качество жизни пациентов [1]. Для каждой из вышеперечисленных категорий побочных или отсроченных эффектов существует соответствующая группа протекторных препаратов, применение которых способствует уменьшению специфического негативного воздействия цитостатиков (антидотная терапия), восстановлению поврежденных тканей (регенерационно-репарационная терапия), предупреждению развития метастазов или рецидива опухоли у больных III клинической группы, а также повышению общих защитных сил организма (биостимуляторы, иммуномодуляторы). Среди них особое место занимают цитопротекторные препараты, поддерживающие базовые обменные процессы в клетке для ее выживаемости.

Системными цитопротекторами являются антигипоксантами, механизмы действия которых заключаются в изменении энергетического потенциала клеток и снижении ее потребности в кислороде (внутримитохондриальные цитопротекторы, тормозящие окисление жирных кислот, прямые стимуляторы окисления глюкозы, стимуляторы цитохромной цепи) и мембранопротекторы (антиоксиданты), а также стимуляторы антиоксидантной защиты клетки [2]. К специфическим цитопротекторам относят вещества с преимущественным воздействием на определенные органы: кардиопротекторы, гепатопротекторы, нефропротекторы, гемостимуляторы, иммуномодуляторы и др. С целью снижения полиморбидности представляется рациональным применение препаратов, совмещающих цитопротекторную активность и способность блокировать рецидивы заболевания, усиливать противоопухолевое действие основного цитостатика, уменьшать проявления множественной лекарственной устойчивости. Следует отметить, что среди разнообразных известных цитопротекторов особое внимание уделяется веществам природного происхождения как политаргетным соединениям с плеiotропным действием, которые по механизмам своего воздействия способны наиболее эффективно стимулировать и регулировать каскад цитопротекторных реакций в клетках.

Цель исследования – проанализировать современные данные о возможности применения природных веществ как возможных стимуляторов цитопротекторных реакций в постхимиотерапевтический период.

Вещества, замедляющие/подавляющие гибель клеток. Для большинства противоопухолевых соединений основным механизмом действия является индукция

клеточной смерти – апоптоза или некроза. Для снижения цитотоксического эффекта химиотерапии в отношении неопухолевых клеток в последние десятилетия интенсивно исследуются цитопротекторные свойства композиций на основе экстрактов из различных растений [3]. Наиболее выраженные фармакологические эффекты зарегистрированы для экстрактов из женьшеня (Ginsenoside Rg3) [4], шалфея (Tanshinone IIА) [5], листьев боярышника (Vitexin) [6], листьев дерева манго (Mangiferin) [7], аглайи (флаваглины) [8]. Широко известны цитопротекторные свойства таких природных соединений, как флавоноиды [9], объединяющие тысячи природных компонентов, среди которых наиболее изученными являются кверцетин, рутин и гесперидин. Эти растительные соединения способствуют активации таких сигнальных путей, как PI3K/Akt, Nrf2-ARE/Akt, митохондриального STAT3/PNB1 комплекса, увеличению экспрессии Bcl 2, мРНК SERCA2a, транскрипционного фактора FOXO3a, снижению активности каспазы-3, каспазы-9 и содержания цитохрома *c* в цитозоле, в результате снижается апоптотическая гибель неопухолевых клеток.

Вещества, модулирующие метаболические процессы. Из природных веществ, модулирующих синтез макроэргов в условиях гипоксии и ишемии, ограничивающих окислительный стресс, известны эндогенные метаболиты коэнзим Q10, янтарная кислота, альфа-липоевая кислота, L-карнитин [10; 11]. Эти вещества чаще используются как кардио- и нейропротекторы. Коэнзим Q10 (убихинон, ранее БАД, в настоящее время действующее вещество препарата Кудесан) – компонент электронтранспортной цепи митохондрий, внутриклеточный антиоксидант, который предотвращает гибель клеток при ишемии и последующей реперфузии, улучшает сократительную функцию миокарда, эффективен при нейродегенерации. Механизм его воздействия связан с активацией сигнального пути PI3K и ингибированием митохондриальной мегалопоры [12; 13]. Метаболический эффект L-карнитина обусловлен его способностью транспортировать жирные кислоты в митохондриальный матрикс, выводить из митохондрий синтезированный ацетил-коэнзим А. Рекомендован для повышения адаптивных процессов, при различных нейропатиях, особенно в сочетании с убихиноном.

Однако кардиопротекторная активность L-карнитина и альфа-липоевой кислоты пока не подтверждена на долгосрочных моделях с использованием нескольких параметров оценки кардиотоксичности [14]. В частности, известно, что совместное введение ацетил-L-карнитина и цитостатиков цисплатина и паклитаксела уменьшает нейротоксичность последних, не снижая противоопухолевого эффекта [15]. В свою очередь, альфа-липоевая кислота уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов, цитолиза и холестаза в печени, способствует повышению уровня общих тиолов, глутатиона, активности

глутатион-s-трансферазы, супероксиддисмутазы и в целом увеличивает выживаемость животных в эксперименте [16]. Исходя из полученных данных о механизмах действия этих эндогенных метаболитов, можно предположить наличие у L-карнитина и альфа-липоевой кислоты цитопротекторного действия в постхимиотерапевтический период, тем более что установлена их роль в качестве нормализатора дисбаланса клеточного редокс-статуса при малигнизации тканей [17; 18].

Среди природных антигипоксантов заслуживают внимания другие представители флавоноидов из субкласса флавонолов – полимерные проантоцианидины, содержащиеся во многих овощах, фруктах и орехах. Полезные свойства этих соединений были известны давно, однако молекулярные механизмы взаимодействия с поврежденными клетками стали проясняться в медико-биологических исследованиях последних лет. Во многих работах, выполненных в основном на экспериментальных моделях, была показана способность проантоцианидинов восстанавливать поврежденные клетки. В частности, механизм специфического антигипоксического действия этих веществ обусловлен способностью шунтировать перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий, они могут выступать аналогами убихинона. Кроме того, они усиливают активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, способствуют восстановлению функциональной целостности мембран этих органелл после повреждений [19].

Проантоцианидины могут осуществлять модулирующие действия в клетках, взаимодействуя с широким спектром молекулярных мишеней, являющихся центральными звеньями внутриклеточных сигнальных путей, среди которых митоген-активирующая протеинкиназа (МАРК), протеинкиназа С (РКС), серин/треонин протеинкиназа РКВ/ Akt, PI3K. Важным свойством проантоцианидинов является подавление активности провоспалительных ферментов, в частности циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота, через систему рецепторов, активированных пероксисомным пролифератором- γ (PPAR γ); они регулируют внутриклеточный кальциевый гомеостаз и модулируют экспрессию нескольких генов выживаемости клеток и клеточного цикла (Bax, Bcl-2, p53 и c-myc) [20].

В последние годы во всем мире благодаря химиотерапии достигнута долгосрочная выживаемость пациентов, которые в детском или подростковом возрасте перенесли лечение от злокачественных новообразований. В результате во всех странах возрастает популяция взрослых людей, у которых выявляются отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие, в частности, развитие сердечной недостаточности, обусловленной приемом антрациклиновых антибиотиков [21]. Предпринимаемые попытки, направленные на снижение кардиотоксичности антрациклинов, в результате чего произошло бы существенное

снижение развития поздних кардиомиопатий, пока не привели в желаемому эффекту, поэтому во всем мире продолжается поиск кардиопротекторов. В качестве кардиопротекторных средств в последнее время рассматривают циклоартановые гликозиды из различных растительных источников, улучшающие биоэнергетический статус миокарда, оказывающие антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, нормализующие уровень оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов сердца [22]. Установлено регенераторное, противовоспалительное, кровоостанавливающее и иммуномодулирующее действие циклоартановых гликозидов, выделенных из растений рода *Astragalus*, что делает их перспективными для коррекции метаболизма при различных патологических состояниях [23; 24].

Антиоксиданты. Большинство противоопухолевых препаратов, относящихся к разным химическим соединениям, проявляют выраженные оксидантные свойства, в результате чего происходят повреждения внутриклеточных структур, в ряде случаев необратимые, обуславливающие гибель клеток. Эти цитотоксические эффекты в совокупности с цитостатическими свойствами используемых противоопухолевых препаратов усиливают их фармакологический эффект и нередко являются основным механизмом повреждения и гибели неопухолевых клеток, особенно постмитотических клеточных популяций. Поэтому одной из стратегий цитопротекции является усиление антиоксидантной защиты.

В настоящее время в качестве кардиопротектора при лечении антрациклиновыми антибиотиками используют только один зарегистрированный лекарственный препарат – кардиоксан (декстразоксан), предотвращающий синтез свободных радикалов и перекисное окисление липидов в клетках миокарда путем хелатирования свободного железа и его ионов из комплекса антрациклин-железо. Однако его применение ограничено недавно доказанным миелосупрессивным побочным действием [25]. Это обстоятельство побуждает усиливать поиск фитохимических агентов, лишенных патологических побочных действий. Надо отметить, что в этой области найдено уже немало перспективных соединений с кардиопротективным и – шире – цитопротективным действием.

Одним из многообещающих фитохимических агентов с кардиопротекторным действием считается ресвератрол – природный фитоалексин (растительный токсин) из группы биофлавоноидов, обладающий широким спектром биологической активности. Благодаря своей выраженной антиоксидантной способности ресвератрол облегчает тяжесть доксорубицин-индуцированного окислительного стресса благодаря стабилизации митохондриальных мембран [26; 27]. Было показано в эксперименте на крысах, что использование ресвератрола перед введением терапевтической дозы доксорубицина

значительно снижало перекисное окисление липидов, уровень экспрессии TNF- α , каспазы-3 и TGF β , что позволяет рассматривать данный химический агент в качестве перспективной основы для разработки кардиопротекторного препарата [28].

Антиоксидантные свойства присущи и растительным фенолам – так называемым физиологически совместимым антиоксидантам, специфическое действие которых легко синхронизируется с естественным клеточным метаболизмом [29]. Среди них также обнаружены соединения с выраженной противоопухолевой активностью. Вещества фенольной структуры проявляют в первую очередь антиоксидантное, а также антитоксическое, антигипоксическое, иммуномодулирующее, капилляроукрепляющее, кардиопротекторное, гепатопротекторное, противовоспалительное, гиполипидемическое действие, повышают общую неспецифическую резистентность организма, в том числе и к канцерогенезу [30].

Широким спектром биологической активности обладает еще один представитель растительных полифенолов – эллаговая кислота, входящая в состав дубильных веществ более 700 видов высших растений. Помимо сильных антиоксидантных свойств, выявлены противовоспалительное, антиапоптотическое, гиполипидемическое, противofiбротическое и ряд других эффектов этого вещества. Экспериментально установлено, что предварительное длительное введение животным эллаговой кислоты до введения доксорубина в кумулятивной дозе 15 мг/кг позволило значительно уменьшить кардиотоксическое действие цитостатика, в том числе за счет повышения уровней каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионтрансферазы в сыворотке крови [31].

При выраженных нарушениях функции печени, часто имеющих место при лечении метотрексатом, антиметаболитами из группы фторпиримидинов, дактиномицином, циклофосфаном, применяют гепатопротекторы гептрал, силимарин, фосфолипидсодержащие препараты, лохейн и др. Они обладают детоксицирующим, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзным действием. Так, гептрал стимулирует выработку эндогенного адеметионина, который участвует в метилировании фосфолипидов липидного слоя клеточных мембран, является предшественником тиоловых соединений, участвует в образовании полиаминов, стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Назначается при проявлениях гепатотоксических свойств противоопухолевых препаратов при лечении гемобластозов, рака яичников, желудка, молочной железы [32].

Силимарин из цветков *Silybum marianum*, представляющий собой комплекс флаволигнанов (силикрестин, силибинин и др.) и флавоноида таксифолина, действует в основном как антиоксидант и повышает уровень восстановленного глутатиона, благодаря чему может проявлять антитоксические свойства, обладает противовоспалительной,

иммуномодулирующей активностью, стимулирует регенераторную функцию печени посредством усиления биосинтеза белка [33; 34]. В опытах на крысах силимарин оказывал протекторное действие против цисплатин- и винкристин-индуцированной нефротоксичности, защищал кардиомиоциты от окислительного стресса, вызванного доксорубицином, при совместном введении с последним ингибировал рост легочной карциномы [35; 36].

Метаболически активные тритерпеноиды лупанового ряда бетулоновая кислота и ее аланинамидные производные обладают гепатопротекторным действием, определяющимся антиоксидантными, антигипоксическими, репарационными свойствами, способствуют уменьшению выраженности процессов деструкции и улучшению микрогемодинамики в печени и почках, активированию монооксигеназной системы гепатоцитов при моделировании цитотоксических повреждений [37]. В то же время следует отметить, что цитопротекторные свойства тритерпеноидов зависят от применяемой дозы. В экспериментах показано возможное потенцирование терапевтического действия циклофосфана и доксорубицина при использовании бетулоновой кислоты и ее β -амида в дозе 100 мг/кг [38]. При снижении доз этих химических агентов до 50 мг/кг проявляются преимущественно их цитопротекторные свойства, о чем можно судить по усилению репарационных и обменных процессов в кардиомиоцитах на фоне действия цитостатиков.

Внимание исследователей в последние годы привлекают растительные полисахариды (крахмал, инулин, фруктан, пектин, пектовая кислота и др.), обладающие широким спектром фармакологической активности и не имеющие побочных действий. Показано, что их протективное действие связано со стимуляцией иммунной системы и повышением количества лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, кроме того, растительные полисахариды стимулируют фагоцитарные функции макрофагов (как тканевых, так и циркулирующих в крови), пролиферацию и дифференцировку лейкоцитов и лимфоцитов [39].

В эксперименте установлена способность полисахаридов айра и мать-и-мачехи защищать клетки эпителия тонкого кишечника и уменьшать активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс с карциносаркомой Уокер-256, повышенную в результате введения циклофосфана. Показано также их гемостимулирующее воздействие на периферическую кровь и костный мозг мышей с карциномой легких Льюис, сравнимое с эффектом препарата колониестимулирующего фактора нейпогена, в условиях терапии паклитакселом [40]. Гепатотоксическое действие циклофосфана, как показано на экспериментальной модели, заметно снижается при совместном введении цитостатика и водорастворимых полисахаридов, что выражается в снижении активности печеночных

трансаминаз и щелочной фосфатазы. Кроме того, обнаружено усиление антиметастатического эффекта циклофосфана [41].

Таким образом, природные цитопротекторы представлены большим числом моно- и комплексных соединений с различными механизмами действия, и число их увеличивается за счет постоянного научного поиска и появления новых терапевтических подходов на основе развивающихся представлений о механизмах развития опухолевого процесса. Следует отметить, что для многих природных соединений не установлены все возможные молекулярные мишени и не выявлен весь спектр их биологических эффектов, особенно применительно к разным схемам и дозам их использования. Важно отметить, что многие природные соединения в зависимости от доз их применения могут оказывать как цитопротекторные эффекты (преимущественно в низких дозах), так и цитотоксические эффекты (при значительном увеличении доз), что необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий. Новые исследования по оценке биологических эффектов природных соединений позволят расширить спектр предлагаемых веществ для разработки новых препаратов, усовершенствования уже имеющихся фармацевтических конструкций.

Список литературы

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
2. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 1 // Архивъ внутренней медицины. 2014. Т.15. №1. С. 44-49.
3. Yu J., Wang C., Kong Q., Wu X., Lu J.-J., Chen X. Recent progress in doxorubicin-induced cardiotoxicity and protective potential of natural products. *Phytomedicine*. 2018. vol. 40. P. 125-139.
4. Wang X, Chen I., Wang T., Jiang X., Zhang H., Lib P., Lv B., Gao X. Ginsenoside Rg3 antagonizes adriamycin-induced cardiotoxicity by improving endothelial dysfunction from oxidative stress via upregulating the Nrf2-ARE pathway through the activation of akt. *Phytomedicine*. 2015. vol. 22. no. 10. P. 875-884.
5. Hong H.J., Liu J.C., Chen P.Y., Chen J.J., Chan P., Cheng T.H. Tanshinone IIA prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through Akt-dependent pathway. *Int. J. Cardiol*. 2012. vol. 157. no. 2. P. 174-179.
6. Sun Z., Yan B., Yu W.Y., Yao X., Ma X., Sheng G., Ma Q. Vitexin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via the suppression of oxidative stress, inflammation and

apoptosis and the activation of FOXO3a. *Exp. Ther. Med.* 2016. vol. 12. no. 3. P. 1879-1884.

7. Agustini F.D., Arozal W., Louisa M., Siswanto S., Soetikno V., Nafrialdi N., Suyatna F. Cardioprotection mechanism of mangiferin on doxorubicin-induced rats: Focus on intracellular calcium regulation. *Pharmaceut. Biol.* 2016. vol. 54. no. 7. P. 1289-1297.

8. Qureshi R., Yildirim O., Gasser A., Basmadjian C., Zhao Q., Wilmet J.P., Desaubry L., Nebigil C.G. FL3, a synthetic flavagline and ligand of prohibitins, protects cardiomyocytes via STAT3 from doxorubicin toxicity. *PLoS One.* 2015. vol. 10. e0141826.

9. Vargas F., Romecín P., García-Guillén A.I., Wangesteen R., Vargas-Tendero P., Paredes M.D., Atucha N.M., García-Estañ J. Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Front Physiol.* 2018. vol. 9. P. 394.

10. Pagano G., Aiello Talamanca A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N., Pallardó F.V., Petrović S., Tiano L., Zatterale A. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. vol. 11. no. 15. P. 20169-20208.

11. Dörsam B., Göder A., Seiwert N., Kaina B., Fahrner J. Lipoic acid induces p53-independent cell death in colorectal cancer cells and potentiates the cytotoxicity of 5-fluorouracil. *Archives of toxicology.* 2015. vol. 89. no. 10. P. 1829-1846.

12. Spindler M., Beal F., Henchcliffe C. Coenzyme Q 10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009. no. 5. P. 597-610.

13. Boroujeni M.B., Khayat Z.K., Anbari K., Niapour A., Gholami M., Gharravi A.M. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion.* 2017. vol. 32. no. 5. P. 372-377.

14. Sterba M., Popelova O., Vavrova A., Jirkovsky E., Kovarkova P., Gers V., Simunek T. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxidants Redox Signal.* 2013. vol. 18. no. 8. P. 899-929.

15. Pisano C., Pratesi G., Laccabue D., Zunino F., Lo Giudice P., Bellucci A., Pacifici L., Camerini B., Vescei L., Castorina M., Cicuzza S., Tredici G., Marmiroli P., Nicolini G., Galbiati S., Calvani M., Carminati P., Cavaletti G. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin. Cancer Res.* 2003. vol. 15. no. 9. P. 5756-5767.

16. Damnjanovic I., Kocic G., Najman S., Stojanovic S., Stojanovic D., Veljkovic A., Conic I., Langerholc T., Pesic S. Chemopreventive potential of alpha lipoic acid in the treatment of colon and cervix cancer cell lines. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014. vol. 115. no. 10. P. 611-616.

17. Fujii Y., Segawa R., Kimura M., Wang L., Ishii Y., Yamamoto R., Morita R., Mitsumori K., Shibutani M. Inhibitory effect of α -lipoic acid on thioacetamide-induced tumor promotion through suppression of inflammatory cell responses in a two-stage hepatocarcinogenesis model in rats.

Chem. Biol. Interact. 2013. vol. 205. no. P. 2108-2118.

18. Guo Y., Jones D., Palmer J.L., Forman A., Dakhil S.R., Velasco M.R., Weiss M., Gilman P., Mills G.M., Noga S.J., Eng C., Overman M.J., Fisch M.J. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Support. Care Cancer. 2014. vol. 22. no. 5. P.1223-1231.

19. Karthikeyan K., Sarala B.B.R., Niranjali D., S. Grape seed proanthocyanidins ameliorates isoproterenol-induced myocardial injury in rats by stabilizing mitochondrial and lysosomal enzymes: An in vivo study. Life Sciences. 2007. vol. 81. P. 1615-1621.

20. Kruger M.J., Davies N., Myburgh K.H., Lecour S. Proanthocyanidins, anthocyanins and cardiovascular diseases. Food Research International. 2014. vol. 59. P. 41-52.

21. Trachtenberg B.H., Landy D.C., Franco V.I., Henkel J.M., Pearson E.J., Miller T.L., Lipshultz S.E. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Pediatr. Cardiol. 2011. vol. 32. P. 342-353.

22. Царук А.В., Искандеров Д.А., Агзамова М.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Исаев М.И. Выделение и изучение циклоартановых гликозидов циклоорбикозида G и циклосиверсиозида A на метаболические процессы в миокарде крыс // Хим-фарм. журн. 2010. № 1. С. 12-15.

23. Nalbantsoy A., Nesil T., Erden S., Çalış İ. Adjuvant effects of *Astragalus* saponins Macrophyllosaponin B and Astragaloside VII. J. Ethnopharmacol. 2011. vol. 134. no. 3. P. 897-903.

24. Ren S., Zhang H., Mu Y., Sun M., Ping L. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review. J. Tradit. Chin. Med. 2013. vol. 33. no. 3. P. 413-416.

25. Abushouk A.I., Ismail A., Salem A.M.A., Afifi A.M., Abdel-Daim M.M. Cardioprotective mechanisms of phytochemicals against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Biomed Pharmacother. 2017. vol. 90. P. 935-946.

26. Tatlıdede E., Şehirli O., Velioglu-Ogunc A., Cetinel S., Yeğen B.C. Yarat A., Suleymanoglu S., Sener G. Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. Free Radic. Res. 2009. Vol. 43. no 3. P. 195-205.

27. Smoliga J.M., Baur J.A., Hausenblas H.A. Resveratrol and health - a comprehensive review of human clinical trials. Mol. Nutr. Food Res. 2011. vol. 55. P. 1129-1141.

28. Arafa M.H., Mohammad N.S, Atteia H.H., Abd-Elaziz H.R. Protective effect of resveratrol against doxorubicin-induced cardiac toxicity and fibrosis in male experimental rats. J. Physiol. Biochem. 2014. vol. 70. no 3. P. 701-711.

29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия // Экспериментальная и клиническая

фармакология. 2013. Т.76. №5. С.37-47.

30. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013. 310 с.

31. Warpe V.S., Mali V.R., Arulmozhi S., Bodhankar S.L., Mahadik K.R. Cardioprotective effect of ellagic acid on doxorubicin induced cardiotoxicity in wistar rats. J. Acute Med. 2015. vol. 5. no. 1. P. 1-8.

32. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Бяхов М.Ю., Королева И.А. Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации // Злокачественные опухоли. 2013. Т. 7, № 3. С. 16-33.

33. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Сокольская Т.А. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2008. № 4. С. 3-6.

34. Esmail N., Anaraki S.B., Gharagozloo M., Moayedi B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks. Int. Immunopharmacol. 2017. vol. 50. P. 194-201.

35. Cecen E., Dost T., Karul A., Ergur B., Birinsioğlu M. Protective effects of silymarin against doxorubicin-induced toxicity. Asian Pacific J. Cancer Prevent. 2011. vol. 12. P. 2797-2704.

36. Dashti-Khavidaki S., Shahbazi F., Khalili H., Lessan-Pezeshki M. Potential renoprotective effects of silymarin against nephrotoxic drugs: a review of literature. J. Pharm. Pharm. Sci. 2012. vol. 15. no. 1. P. 112-123.

37. Ким Т.В., Грек О.Р., Толстикова Т.Г., Шарапов В.И., Шинкарева Н.В. Гепатопротекторная активность бегулоновой кислоты и ее производных при экспериментальной полихимиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII. С. 174-175.

38. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Клиникова М.Г., Свиридов Е.А. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии цитостатиков и тритерпеноидов // Бюллетень СО РАМН. 2008. Т. 134. № 6. С. 78-85.

39. Сычев И.А., Порядин Г.В., Смирнов В.М. Действие полисахаридов на систему крови крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 5. С. 530-533.

40. Сафонова Е.А., Разина Т.Г., Лопатина К.А., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М. Снижение токсического эффекта паклитаксела на систему крови водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного // Сибирский онкологический журнал. 2010. Т. 9. № 2. С. 42-46.

41. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Ветошкина Т.В., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Гурьев А.М.

Коррекция гепатотоксичности циклофосфана водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 1. С. 70-75.