

УДК 615.036.8

## РАДИОЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Агапова Ю.В., Уланова Т.В., Котляров А.А., Какора С.А.

*Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: julia\_agapova\_3@mail.ru*

Целью исследования является обзор данных литературы по обоснованию возможности применения некоторых лекарственных препаратов для протекции органов и тканей при лучевой терапии злокачественных новообразований. Теоретически изучены основные механизмы радиоцитопротективного действия лекарственных веществ. Рассмотрены последние научные исследования и опыты применения данных веществ по данным PubMed, eLIBRARY с 1995 по 2023 г. Было проанализировано 65 литературных источников, в список литературы включены 50. Обзор был составлен в соответствии с современными принципами подготовки обзоров по протоколу Prisma. Выявлены другие положительные свойства некоторых веществ помимо радиоцитопротективного. В данном обзоре рассмотрены некоторые лекарственные препараты, такие как мелатонин, метформин, аскорбиновая кислота и витамин Е, которые редко вызывают побочные эффекты, но являются столь же эффективными, рассмотрены их механизмы действия, опыт их применения и другие полезные свойства. Препараты являются очень перспективной отраслью развития современной науки онкологии, в частности профилактики лучевых осложнений. Препараты каждой группы имеют интересные важные свойства, которые делают их потенциальными радиоцитопротекторами. Каждый препарат заслуживает особого внимания, но у них есть важное сходство – практически отсутствуют побочные эффекты при правильном их назначении и приеме в строго подобранных дозировках.

Ключевые слова: радиоцитопротектор, мелатонин, метформин, витамин С, витамин Е

## RADIOCYTOPROTECTIVE PROPERTIES AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF SOME DRUGS

Agapova Yu.V., Ulanova T.V., Kotlyarov A.A., Kakora S.A.

*Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, e-mail: julia\_agapova\_3@mail.ru*

The aim of the study is to review the literature data on the justification of the possibility of using certain drugs for the protection of organs and tissues during radiation therapy of malignant neoplasms. The main mechanisms of the radiocytoprotective effect of drugs have been theoretically studied. The latest scientific research and experiments on the use of these substances according to PubMed, eLibrary data from 1995 to 2023 are considered. 65 literary sources were analyzed, 50 were included in the list of references. Other positive properties of some substances besides radiocytoprotective have been revealed. This review examines some medications, such as melatonin, metformin, ascorbic acid and vitamin E, which rarely cause side effects, but are just as effective: their mechanisms of action and experience of their use and other useful properties. Drugs are a very promising branch of the development of modern oncology science, in particular, the prevention of radiation complications. The drugs of each group have interesting important properties that make them potential radiocytoprotectors. Each drug deserves special attention, but they have an important similarity - there are practically no side effects if they are prescribed correctly and taken in strictly selected dosages.

Keywords: radioprotector, melatonin, metformin, vitamin C, vitamin E

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают третье место (11,4 %; 2020 г. – 13,6 %) после болезней системы кровообращения (38,3 %; 2020 г. – 43,9 %) и коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (19,1 %, 2020 г. – 6,8 %) [1]. Около 50 % онкологических больных на том или ином этапе лечения проходят курс лучевой терапии, как в самостоятельном плане, так и в сочетании с другими методами, такими как хирургическое вмешательство и химиотерапия. При проведении лучевой терапии процент осложнений в настоящее время все еще высок. При облучении онкологических

образований органов малого таза у 14–80 % пациенток развиваются локальные лучевые осложнения различной степени тяжести, затрагивающие прямую кишку, мочевой пузырь и влагалище. Эти осложнения значительно снижают качество жизни пациенток, приводят к вынужденным перерывам в терапии и в конечном итоге ухудшают онкологические исходы [2]. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом при лучевой терапии у пациентов с орофарингеальным раком является лучевой мукозит (эпителиит), который наблюдается у более чем 60 % пациентов при стандартном режиме фракционирования и почти у 100 % больных при использовании нетрадиционных режимов или химиолучевой терапии [3]. Таким образом, осложнения лучевой терапии часто сводят на нет положительные результаты противоопухолевого лечения, требуют незапланированных перерывов, задерживают проведение последующих этапов комбинированного и комплексного лечения, а также ухудшают психоэмоциональное состояние пациентов и снижают качество их жизни. В течение последних нескольких лет ученые ищут новые стратегии снижения ранних и поздних эффектов лучевой терапии, а также усиления реакции опухоли на лучевое лечение.

Цель исследования – обзор данных литературы по обоснованию возможности применения некоторых лекарственных препаратов для протекции органов и тканей при лучевой терапии злокачественных новообразований.

### **Материалы и методы исследования**

Теоретически изучены основные механизмы радиационнопротективного действия лекарственных веществ. Рассмотрены последние научные исследования и опыты применения данных веществ по данным PubMed, eLIBRARY с 1995 по 2023 г. Было проанализировано 65 литературных источников, в список литературы включены 50. Обзор был составлен в соответствии с современными принципами подготовки обзоров по протоколу Prisma [4]. Выявлены другие положительные свойства некоторых веществ, помимо радиационнопротективного.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Амифостин**

Амифостин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), радиопротектор, широко изучен и используется в клинической лучевой терапии. Амифостин (действующее вещество – этиол) применяется для профилактики побочных эффектов алкилирующих средств и препаратов платины. Является пролекарством, метаболизируется щелочной фосфатазой до трех активных тиоловых метаболитов, снижающих цитотоксичность. Связывается с реактивными метаболитами цисплатина, митомицина и алкилирующих агентов и нейтрализует их, выступая в качестве поглотителя свободных радикалов. Эти эффекты более

выражены в нормальных тканях, нежели в опухоли, вследствие более высокой активности фосфатазы, рН и лучшей васкуляризации нормальных тканей, что приводит к их селективному предохранению, уменьшает вероятность гемато-, нефро-, нейро- и ототоксических реакций, наблюдаемых при проведении химиотерапии и лучевой терапии. Также имеются исследования, что амифостин не может защитить абсолютно все органы человека от токсического воздействия ионизирующего излучения [5] и, следовательно, необходимы дальнейшие исследования для поиска альтернативных радиационных протекторов. Кроме того, амифостин имеет некоторые побочные эффекты, такие как тошнота и рвота, которые могут привести к его отмене во время курса лучевой терапии [6], что также подвигает нас к мысли о поиске новых средств.

### **Мелатонин**

Мелатонин – гормон, вырабатываемый шишковидной железой (эпифизом), регулирующий циркадные ритмы. Мелатонин, помимо основной функции регуляции циклов сна и бодрствования, обладает рядом других значимых свойств, включая антиоксидантный, противовоспалительный и омолаживающий эффекты [7]. Исследования продемонстрировали его способность защищать организм от токсических воздействий противораковых методов лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия [8]. В течение последних двадцати лет было проведено множество исследований, посвященных радиозащитным свойствам мелатонина на различные клетки и органы. Основными преимуществами мелатонина являются его способность легко проникать во все типы клеток и низкая токсичность, поскольку он является естественным эндогенным метаболитом [9]. Более того, последние исследования показывают, что мелатонин не только обладает радиационно-протективным эффектом, но и повышает чувствительность некоторых опухолевых клеток к радиации, что делает его перспективным вспомогательным средством при лучевой терапии.

Радиационно-протективные эффекты мелатонина объясняются его значительным антиоксидантным воздействием на различные токсические агенты, включая ионизирующее излучение, что представляет для нас наибольший интерес, а также химиотерапевтические средства, металлы и другие агенты [10]. Антиоксидантные свойства мелатонина могут проявляться как напрямую, так и опосредованно. Прямой антиоксидантный эффект связан с нейтрализацией свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК) и азота, тогда как опосредованный эффект обусловлен изменениями в экспрессии генов и активности ферментов, ответственных за продукцию АФК и оксида азота (NO) [11]. Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что предварительное введение мелатонина перед воздействием ионизирующего излучения может смягчить окислительное повреждение за счет повышения активности мощных антиоксидантных ферментов, таких как

супероксиддисмутаза, глутатион, глутатионпероксидаза и каталаза, в различных клетках и органах [12].

Другое важное антиоксидантное действие мелатонина проявляется ингибирующим действием на ферменты, продуцирующие АФК и NO. Мелатонин, в свою очередь, может активизирующе воздействовать на митохондрии, обладающие способностью нейтрализовать АФК за счет улучшения эффективности окислительного фосфорилирования и уменьшения утечки электронов [13].

Благодаря его мощному антиоксидантному эффекту, мелатонин способен защищать от повреждений ДНК, вызванных ионизирующим излучением (ИИ), через различные механизмы воздействия на активные формы кислорода (АФК), описанные выше, а также через активацию ферментов репарации ДНК [14]. Исследования показали, что предварительное введение мелатонина способствует усилению экспрессии генов, вовлеченных в механизмы репарации ДНК, такие как негомологичное соединение концов и гомологичная рекомбинация [15].

Дополнительно к репарации ДНК мелатонин продемонстрировал способность влиять на гены, регулирующие апоптоз. Среди ключевых регуляторов апоптоза после воздействия радиации выделяются гены Bcl-2 и Bax [16]. После облучения ионизирующим излучением происходит снижение экспрессии Bcl-2 и увеличение Bax, что стимулирует апоптоз через активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома C из митохондрий.

Мохсени и его коллеги исследовали антиапоптотическую роль мелатонина на лимфоцитах периферической крови крыс. Их результаты показали, что мелатонин уменьшает апоптоз за счет снижения соотношения Bax/Bcl-2. Этот эффект был наиболее выражен при использовании более высоких доз мелатонина [17]. Исследователи также продемонстрировали, что предварительная обработка мелатонином перед облучением летальной дозой гамма-лучей приводила к 100 % выживаемости и сохранению кроветворной и желудочно-кишечной систем у мышей [18].

В высокочувствительных к радиации органах (костный мозг, ЖКТ и половые железы) ионизирующее излучение (ИИ) может вызывать не только апоптоз, но и воспаление, фиброз и некроз путем активации определенных сигнальных путей. Соотношение некроза к апоптозу прямо зависит от дозы облучения: Чем выше доза облучения, тем чаще возникают некротические и воспалительные реакции. Мелатонин способствует значительному уменьшению частоты этих осложнений после облучения ИИ. В эксперименте на крысах введение мелатонина показало снижение некроза и дегенерации нейронов, что уменьшило отек и гистопатологические изменения в головном мозге [19].

Путь NF-κB/NLRP3 является ключевым сигнальным путем, участвующим в секреции интерлейкина-1 и медиаторов воспаления после лучевой терапии. Исследования на животных показали, что мелатонин ингибирует этот путь, что способствует снижению мукозита и уменьшению кровотечений в кишечнике и языке [20]. Защитное действие мелатонина при мукозите, вызванном лучевой терапией, было подтверждено у пациентов с раком головы и шеи, не оказывая влияния на результаты лечения [21]. Также было подтверждено, что мелатонин может снижать радиационно-индуцированные воспалительные и фиброзные процессы в легких, сердце, коже и головном мозге [22].

Еще одним важным действием мелатонина является органоспецифическая радиочувствительность. Исследователи предполагают, что низкий уровень мелатонина у женщин может быть связан с повышенным риском развития рака молочной железы [23]. Эстроген стимулирует пролиферацию клеток молочных желез через его рецептор, а также способствует нестабильности генома путем активации метаболизма, что способствует онкогенезу. Исследования показали, что мелатонин через рецептор мелатонина типа 1A (MT1) ингибирует альфа-рецептор эстрогена (ERα) в клетках рака молочной железы человека [24].

Другие исследования показали, что мелатонин, изменяя биосинтез эстрогена, может увеличивать чувствительность клеток MCF-7 (клеточная линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы) к ионизирующему излучению, что происходит в синергии. В одном из экспериментов клетки MCF-7 инкубировались в течение 7 дней с различными концентрациями мелатонина. После облучения клетки культивировались в течение недели, и затем оценивалось влияние мелатонина на регуляцию ароматазы, фермента, ответственного за биосинтез эстрогена. Результаты показали, что после облучения активность ароматазы была подавлена на 40 % [25].

### **Метформин**

Метформин является самым известным противодиабетическим средством во всем мире. Он используется при лечении сахарного диабета второго типа и инсулинорезистентности. В дополнение к противодиабетическому эффекту метформина были обнаружены и другие интересные свойства: антиоксидантное, противоопухолевое действие, стабилизация генома, противовоспалительное действие и противометастатическое, которые могут быть полезны для его использования в качестве адъюванта в онкологии [26].

Некоторые экспериментальные исследования подтвердили антиоксидантное действие метформина. Это объясняется тем, что метформин является соединением, богатым водородом, а тот в свою очередь может взаимодействовать со свободными радикалами и нейтрализовать их. [27]. В дополнение к прямому антиоксидантному эффекту метформина, исследования показали, что он может поглощать свободные радикалы путем стимуляции антиоксидантной

защиты в клетках [28]. Исследование, проведенное Оби В.С. и соавт., показало, что лечение метформином крыс, страдающих диабетом, уменьшает оксидантные повреждения за счет усиления продукции супероксиддисмутазы, глутатиона и каталазы [29]. Исследования на людях также показали, что применение метформина у больных сахарным диабетом значительно снижает уровень маркеров оксидантного стресса [30]. Метформин также влияет на дыхательную цепь переноса электронов. Причем описано два вида влияния: во-первых, это прямое подавление митохондриальной электронной цепи 1 (ETC 1), что приводит к снижению выработки супероксида и, соответственно, снижению его действия на ДНК [31]; во-вторых, это ингибирование ферментов семейства NADPH-оксидазы. [32] Также было показано, что метформин стимулирует активность цитотоксических лимфоцитов против раковых клеток [33]. Репаративный на ДНК эффект метформина связан с его стимулирующим действием на АМПК (AMP-activated protein kinase, фермент, участвующий в репарации ДНК) [34]. За счет этого же пути (АМПК) метформин способен стимулировать дифференцировку CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, однако механизм изучен не до конца. В модели CAR-Т-клеточной терапии метформин также проявлял эффекты, способствующие цитотоксичности, что приводило к уменьшению роста опухоли. [35]

В последние годы было проведено несколько исследований для оценки потенциального радиопротекторного эффекта метформина в различных клетках [36]. В одном из таких исследований изучали потенциальный радиационнопротекторный эффект метформина на стволовые клетки костного мозга мышей. Животным давали метформин в дозе 250 мг/кг за один день до и через одну неделю после облучения всего тела дозой 4 Грей. Результаты показали, что облучение вызывало хроническую выработку активных форм кислорода (АФК) и последующее вторичное повреждение ДНК в гемопоэтических стволовых клетках в течение нескольких недель. Однако лечение метформином значительно снижало выработку АФК и последующее повреждение ДНК.

Дальнейшие анализы показали, что повышенная продукция NADPH-оксидазы играла ключевую роль в хроническом окислительном стрессе. Метформин способен подавлять повышенную выработку NADPH-оксидазы. Кроме того, так как этот фермент играет важную роль в старении стволовых клеток, введение метформина также уменьшало старение, хотя не влияло на смягчение апоптоза в гемопоэтических стволовых клетках костного мозга. Дополнительно, метформин продемонстрировал повышенную активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион и каталаза [37].

Другое исследование провело оценку радиационнопротекторного действия метформина на лимфоциты человека перед облучением различными дозами: 1, 2, 3 и 4 Грей, а также при обработке двумя различными концентрациями метформина (10 и 50 мкм). Это исследование

показало, что обработка лимфоцитов метформином в концентрации 50 мкм не вызывала генотоксичности, такой как образование микроядер и увеличение других маркеров повреждения ДНК, таких как дицентрики, ацентрики и кольца. Результаты также показали, что лечение метформином перед облучением улучшает образование микроядер, индукцию нуклеоплазматических мостиков и увеличивает индекс пролиферации облученных клеток. Дополнительно, анализ метафазы показал значительное уменьшение количества дицентриков, ацентриков и колец.

В отличие от предыдущего исследования, это исследование показало, что метформин снижает индукцию апоптоза в облученных клетках. Защитный эффект метформина был более заметен при концентрации 50 мкм по сравнению с 10 мкм [38]. Также было обнаружено, что лечение метформином уменьшает соотношение BAX (BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator) к Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), что приводит к уменьшению индукции апоптоза в лимфоцитах человека [39]. Кроме того, было показано, что лечение метформином может предотвратить снижение количества клеток периферической крови (эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов) после радиодтерапии <sup>131</sup>I рака щитовидной железы [40].

В дополнение к этим результатам, метформин показал, что благодаря стимуляции АМРК (AMP activated protein kinase) он уменьшает окислительное повреждение и усиливает антиоксидантную защиту против токсичности радиации и цисплатина [41].

### **Витамин С**

Витамин С (аскорбиновая кислота) является самым известным витамином с антиоксидантными свойствами.

Уже в 1993 г. были доказаны его радиоцитопротективные свойства в эксперименте с введением изотопа йода I <sup>131</sup>. Экспериментальной моделью был сперматогенез у мышей, а биологической конечной точкой – выживание головки сперматозоида. При введении небольшого нетоксичного количества витамина С с последующей аналогичной инъекцией йода <sup>131</sup> выживаемость 37 % сперматозоидов увеличилась в 2,2 раза по сравнению с выживаемостью у животных, получавших только радионуклид. Аналогичные результаты наблюдались также при содержании животных на диете, обогащенной 1 % витамина С.

Также исследовались высокие концентрации аскорбиновой кислоты при лучевой терапии пациентов с раком молочных желез. Было доказано, что внутривенное введение высоких доз витамина С снижает нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), что является показателем системного воспаления [42].

Donald Xhuti и соавт. обнаружили, что внутрибрюшинное введение 41 мг/кг аскорбиновой кислоты после облучения всего тела мышей в дозе от 7 до 8 Грей значительно увеличивало выживаемость. А также наблюдалось снижение индуцированного радиацией

апоптоза в клетках костного мозга и восстановление функции кроветворения. Кроме того, после лечения аскорбиновой кислотой наблюдалось снижение вызванного радиацией уровня воспалительных цитокинов и свободных радикалов. Однако для человека такие дозы будут высокими, поэтому эти данные малозначимы для клинической практики [43].

Кроме того, аскорбиновая кислота в сочетании с N-ацетилцистеином, липоевой кислотой и бета-каротином значительно уменьшала количество разрывов ДНК в мононуклеарах периферической крови пациентов, перенесших сканирование костей с использованием  $^{99m}\text{Tc}$  (изомер изотопа технеций-99) по сравнению с контрольной группой. Эффект объясняется способностью антиоксидантов поглощать свободные радикалы, которые образуются при взаимодействии между облучением и молекулами воды [44].

Однако в настоящее время имеются данные, указывающие на возможность преимущественного накопления витамина С в опухолевых клетках, что может снизить их чувствительность к оксидативному стрессу [45] и, как следствие, уменьшить эффективность цитотоксической терапии, что требует более тщательного исследования применения аскорбиновой кислоты в онкологии.

### **Витамин Е**

Витамин Е (токоферол), наряду с аскорбиновой кислотой, является эффективным антиоксидантом среди всех витаминов. Кроме того, в настоящее время тщательно изучается и доказывается его сольный противоопухолевый эффект [46].

В исследовании Gu Y.H. и соавт. оценивали влияние витамина Е на рост опухоли во время лучевой терапии на мышинной модели. Модели были разделены на 4 группы, в первой лечили только витамином Е, во второй – сочетанием витамина Е и лучевой терапии, 3 – только лучевая терапия, 4 – контрольная группа. Чтобы оценить влияние на рост опухоли, клетки карциномы Эрлиха вводили в бедра мышей и сравнивали объемы опухоли и скорость ингибирования роста. Количество лейкоцитов было увеличено в первой группе по сравнению с таковым в контрольной группе. Величина восстановления лейкоцитов после лучевой терапии также была увеличена в пять раз. На это изменение в значительной степени повлияли изменения в лимфоцитах и моноцитах, а не в гранулоцитах. Витамин Е положительно влиял как на CD4+, так и на CD8+ Т-лимфоциты. Рост опухоли подавлялся не только при лучевой терапии, но и при приеме только витамина Е. Если облучение проводилось с витамином Е, рост опухоли заметно подавлялся [47].

Следующее исследование, служащее доказательством радиациопротективного действия витамина Е, было основано на лучшей приживаемости костных аллотрансплантантов при ортопедических хирургических вмешательствах в США. Стерилизация ионизирующим излучением является наиболее эффективным методом

минимизации биологической нагрузки на костные аллотрансплантаты; однако радиация вызывает разрыв коллагеновой цепи, что приводит к снижению механической прочности аллотрансплантатов. Сочетание радиопротектора с сшивающим агентом дополнительно минимизировало деградацию коллагена и дополнительно сохранило механическую прочность аллотрансплантатов. Соединение кости-хозяина с аллотрансплантатом происходило быстрее на модели дефекта голени крысы с аллотрансплантатом, обработанным витамином Е, и комбинированным аллотрансплантатом, обработанным витамином Е, по сравнению с аллотрансплантатами, получавшими только облучение. Этот метод может обеспечить эффективную и равномерную радиозащитную обработку костного аллотрансплантата желаемой формы для стерилизации с улучшенной механической прочностью и биоинтеграцией [48].

Также было изучено радиоцитопротективное действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Для этого среднюю часть тонкой кишки крысы хирургически экстериоризировали и разделяли с помощью шпал на отсеки, каждый из которых заполняли тестируемым раствором за 30 мин до введения рентгеновского облучения 1100 кГр. После того, как крыс умерщвляли 5 дней спустя, различные сегменты оценивали на выживаемость крипт, высоту слизистой оболочки и сохранность бокаловидных клеток. Просветляющие средства включали альфа-токоферолфосфат и альфа-токоферола ацетат. В отдельном исследовании пищевые добавки альфа-токоферола давали за 10 дней до облучения, и проводилась та же последовательность облучения. В результате количество клеток крипт тонкой кишки, высота слизистой оболочки и количество бокаловидных клеток были значительно защищены от радиационного воздействия путем предварительной обработки альфа-токоферолом с пищей и применения витамина Е в просвете. Причем нет разницы, вводится ли он в виде хронической системной пероральной предварительной обработки или в виде кратковременного местного применения [49].

Однако имеются данные об отрицательном эффекте переизбытка альфа-токоферола в организме. L. Lignitto и соавт. объяснили, что избыток витамина Е в организме статистически значимо увеличивает метастазирование аденокарциномы легкого. Поэтому, как правило, антиоксиданты не рекомендуются для терапии опухолевого процесса при значительном метастазировании [50].

## **Заключение**

Таким образом, стоит отметить, что данные препараты являются очень перспективной отраслью развития современной науки онкологии, в частности профилактики лучевых осложнений. Препараты каждой группы имеют важные свойства, которые делают их

потенциальными радиоцитопротекторами. Каждый препарат заслуживает особого внимания, но у них есть важное сходство – практически отсутствуют побочные эффекты при правильном их назначении и приеме в строго подобранных дозировках. А их различия – это их дополнительные полезные эффекты: у метформина – его первоначальная цель применения, противодиабетический эффект, соответственно, его следует назначать в качестве радиопротектора пациентам, страдающим сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью. Мелатонин, за счет ингибирования альфа-рецептора эстрогена (*ERα*) – при раке молочной железы. А токоферол, имеющий собственное противоопухолевое действие, следует назначать, как и витамин С, в соответствии с клинической ситуацией. Кроме того, следует принимать во внимание, что в настоящее время также изучены и отрицательные эффекты витаминов С и Е, поэтому вопрос об их введении в клиническую онкологическую практику должен оставаться дискуссионным.

### Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: Книга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. 252 с.
2. Бойко А.В., Дунаева Е.А., Демидова Л.В., Коробкова А.Ю., Дубовецкая О.Б., Мельникова В.Ю. Профилактика и лечение ранних лучевых осложнений гидрогелевым материалом с деринатом у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 5. С. 5–11.
3. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Терапия сопровождения как обязательное условие успешного проведения лучевого и химиолучевого лечения больных с опухолями головы и шеи. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. № 7. С. 75–84.
4. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и метаанализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5–9.
5. Singh V.K., Fatanmi O.O., Wise S.Y., Newman V.L., Romaine P.L., Seed T.M. The potentiation of the radioprotective efficacy of two medical countermeasures, gamma-tocotrienol and amifostine, by a combination prophylactic modality // Radiat Prot Dosim. 2016. Vol. 175. P. 302–310.
6. Thorstad W.L., Chao K.S., Haughey B. Toxicity and compliance of subcutaneous amifostine in patients undergoing postoperative intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer // Semin Oncol. 2004. Vol. 31, Is. 18. P. 8–12. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.12.005.

7. Yu G.-M., Kubota H., Okita M., Maeda T. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, Is. 5. P. e0178525. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0178525.
8. Ghobadi A., Shirazi A., Najaf M., Kahkesh M.H., Rezapoor S. Melatonin ameliorates radiation-induced oxidative stress at targeted and nontargeted lung tissue // *J. Med Phys*. 2017. Vol. 42, Is. 4. P. 241.
9. Yu H., Dickson E.J., Jung S.-R., Koh D.-S., Hille B. High membrane permeability for melatonin. // *J Gen Physiol*. 2016. Vol. 147, Is. 1. P. 63–76. DOI: 10.1085/JGP.201511526.
10. Galano A., Tan D.-X., Reiter R.J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage // *Molecules*. 2018. Vol. 23, Is. 3. P. 530.
11. Karbownik M., Reiter R.J. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation // *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000. Vol. 225, Is. 1. P. 9–22
12. Barlas A.M., Sadic M., Atilgan H.I., Bag Y.M., Onalan A.K., Yumusak N., et al. Melatonin: a hepatoprotective agent against radioiodine toxicity in rats // *Bratisl Lek Listy*. 2017. Vol. 118, Is. 2. P. 95–100. DOI: 10.4149/bll\_2017\_020.
13. Reiter R.J., Tan D.X., Mayo J.C., Sainz R.M., Leon J., Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans // *Acta Biochim Pol*. 2003. Vol. 50, Is. 4. P. 1129–1146.
14. Vijayalaxmi, Reiter R.J., Meltz M.L., Herman T.S. Melatonin: possible mechanisms involved in its 'radioprotective' effect. // *Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen*. 1998. Vol. 404, Is. 1. P.187–189. DOI: 10.1016/S0027-5107(98)00112-2.
15. Rezaeejam H., Shirazi A., Izadi P., Bazzaz J.T., Ghazi-Khansari M., Valizadeh M. Radioprotective effect of melatonin on expression of Cdkn1a and Rad50 genes in rat peripheral blood // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2018. Vol. Is. 14. P. 1070–1075. DOI: 10.4103/0973-1482.196758.
16. Cui Y.F., Ding Y.Q., Zhang Y., Xu H., Jin W., Liu X.L. Apoptotic characteristics of spleen lymphocyte in mice irradiated by lethal dose and its relationship to the expression of Bax and Bcl-XL proteins // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005. Vol. 17, Is. 2. P.109–112.
17. Mohseni M., Mihandoost E., Shirazi A., Sepehrizadeh Z., Bazzaz J.T., Ghazi-khansari M. Melatonin may play a role in modulation of bax and bcl-2 expression levels to protect rat peripheral blood lymphocytes from gamma irradiation-induced apoptosis // *Mutat Res*. 2012. Vol. 738–739. P.19–27. DOI: 10.1016/J.MRFMM M.2012.08.006.
18. Khan S., Adhikari J.S., Rizvi M.A., Chaudhury N.K. Melatonin attenuates (60) Co gamma-ray-induced hematopoietic, immunological and gastrointestinal injuries in C57BL/6 male mice. // *Environ Toxicol*. 2017. Vol. 32, Is. 2. P. 501–518. DOI: 10.1002/tox.22254.

19. Erol F.S., Topsakal C., Ozveren M.F., Kaplan M., Ilhan N., Ozercan I.H. Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study // *Neurosurg Rev.* 2004. Vol. 27, Is.1. P.65–69. DOI: 10.1007/s10143-003-0291-8.
20. Fernandez-Gil B, Moneim AE, Ortiz F, Shen YQ, SotoMercado V, Mendivil-Perez M. Melatonin protects rats from radiotherapy-induced small intestine toxicity // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, Is. 4. P.e0174474. DOI: 10.1371/journal.pone.0174474.
21. Onseng K., Johns N.P., Khuayjarernpanishk T., Subongkot S., Priprem A., Hurst C. Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation // *J Altern Complement Med.* 2017. Vol. 23, Is. 12. P. 957–963. DOI: 10.1089/acm.2017.0081.
22. Ersahin M., Toklu H.Z., Cetinel S., Yuksel M., Yegen B.C., Sener G. Melatonin reduces experimental subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage and neurological symptoms // *J Pineal Res.* 2009. Vol. 6, Is. 3. P. 324–332. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00664.x.
23. Travis R.C., Allen D.S., Fentiman I.S., Key T.J. Melatonin and breast cancer: a prospective study // *JNCI.* 2004. Vol. 96, Is. 6. P. 475–482. DOI: 10.1093/jnci/djh077.
24. Lopes J., Arnosti D., Trosko J.E., Tai M.-H., Zuccari D. Melatonin decreases estrogen receptor binding to estrogen response elements sites on the OCT4 gene in human breast cancer stem cells // *Genes Cancer.* 2016. Vol. 7, Is. 5–6. P. 209–217. DOI: 10.18632/genesandcancer.107.
25. Alonso-Gonzalez C., Gonzalez A., Martinez-Campa C., Menendez-Menendez J., Gomez-Arozamena J., Garcia-Vidal A. Melatonin enhancement of the radiosensitivity of human breast cancer cells is associated with the modulation of proteins involved in estrogen biosynthesis // *Cancer Lett.* 2016. Vol. 370, Is. 1. P. 145–152. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.015.
26. Najafi M., Cheki M., Rezapoor S. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review // *Mutat Res.* 2018. Vol. 827. P. 1–8.
27. Yang Y., Li B., Liu C. Hydrogen-rich saline protects immunocytes from radiation-induced apoptosis // *Med Sci Monit/* 2012. Vol. 18, Is. 4. P. 144–148. DOI: 10.12659/msm.882616.
28. Shin H.S., Ko J., Kim D.A. Metformin ameliorates the phenotype transition of peritoneal mesothelial cells and peritoneal fibrosis via a modulation of oxidative stress // *Sci Rep* 2017. Vol. 7. P. 56–90. DOI: 10.1038/s41598-017-05836-6.
29. Chukwunonso Obi B., Chinwuba Okoye T., Okpashi V.E., Nonye Igwe C., Olisah Alumanah E. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide, and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats // *J Diab Res.* 2016. Vol. 2016. P.e1635361. DOI: 10.1155/2016/1635361.

30. Alsharidah M., Algeffari M., Abdel-Moneim A.H., Lutfi M.F., Alshelawi H. Effect of combined gliclazide/metformin treatment on oxidative stress, lipid profile, and hepatorenal functions in type 2 diabetic patients // *Saudi Pharm J.* 2018. Vol. 26. P. 1–6.
31. Diniz Vilela D., Gomes Peixoto L., Teixeira R.R. The role of metformin in controlling oxidative stress in muscle of diabetic rats // *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2016. Vol. 2016. P.e6978625. DOI: 10.1155/2016/6978625.
32. Shin H.S., Ko J., Kim D.A. Metformin ameliorates the phenotype transition of peritoneal mesothelial cells and peritoneal fibrosis via a modulation of oxidative stress // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 5690.
33. Watanabe M., Yamamoto H., Eikawa S. Study about the efficacy of metformin to immune function in cancer patients // *Acta Med Okayama* 2016. Vol. 70. P. 327–330.
34. Burma S., Chen B.P., Murphy M., Kurimasa A., Chen D.J. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks // *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276, Is. 42. P. 462–467.
35. Zhang Zhen, Li Feng, Tian Yonggui, Cao Ling, Gao Qun, Zhang Chaoqi, Zhang Kai, Shen Chunyi, Ping Yu, Maimela Nomathamsanqa Resegofetse, Wang Liping, Zhang Bin, Zhang Yi. Metformin Enhances the Antitumor Activity of CD8 + T Lymphocytes via the AMPK miR-107–Eomes–PD-1 Pathway // *The Journal of Immunology.* 2020. Vol. 204, Is. 9. P. 2575–2588. DOI: 10.4049/jimmunol.1901213.
36. Najafi M., Cheki M., Rezapoor S. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review // *Mutat Res.* 2018. Vol. 827. P. 1–8.
37. Xu G., Wu H., Zhang J. Metformin ameliorates ionizing irradiation-induced long-term hematopoietic stem cell injury in mice // *Free radical biology & medicine* 2015. Vol. 87. P. 15–25.
38. Cheki M., Shirazi A., Mahmoudzadeh A., Bazzaz J.T., Hosseinimehr S.J. The radioprotective effect of metformin against cytotoxicity and genotoxicity induced by ionizing radiation in cultured human blood lymphocytes // *Mutat Res.* 2016. Vol. 809. P. 24–32.
39. Kolivand S., Motevaseli E., Cheki M., Mahmoudzadeh A., Shirazi A., Fait V. The anti-apoptotic mechanism of metformin against apoptosis induced by ionizing radiation in human peripheral blood mononuclear cells // *Klin Onkol* 2017. Vol. 30, Is. P. 372–379.
40. Bikas A., Van Nostrand D., Jensen K., et al. Metformin attenuates 131I-induced decrease in peripheral blood cells in patients with differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2016. Vol. 26. P. 280–286.
41. Mansour H.H., El Kiki S.M., Galal S.M. Metformin and low dose radiation modulates cisplatin-induced oxidative injury in rat via PPAR-gamma and MAPK pathways // *Arch Biochem Biophys.* 2017. Vol. 616. P. 13–19.

42. Park H., Kang J., Choi J., Heo S., Lee D.H. The Effect of High Dose Intravenous Vitamin C During Radiotherapy on Breast Cancer Patients' Neutrophil-Lymphocyte Ratio // *J Altern Complement Med.* 2020. Vol. 26, Is. 11. P. 1039–1046. DOI: 10.1089/acm.2020.0138.
43. Xhuti Donald, Rebalka I.A., Minhas M. The Acute Effect of Multi-Ingredient Antioxidant Supplementation following Ionizing Radiation // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, Is. 1. P. 207. DOI: 10.3390/nu15010207.
44. Velauthapillai N., Barfett J., Jaffer H., Mikulis D., Murphy K. Antioxidants Taken Orally prior to Diagnostic Radiation Exposure Can Prevent DNA Injury // *J Vasc Interv Radiol.* 2017. Vol. 28, Is. 1. P. 406–411.
45. Guaiquil V.H., Vera J.C., and Golde D.W. Mechanism of vitamin C inhibition of cell death induced by oxidative stress in glutathione-depleted HL-60 cells // *J Biol Chem,* 2001. Vol. 276, Is. 44. P. 40955–40961.
46. Abraham A., Kattoor A.J., Saldeen T., Mehta J.L. Vitamin E and its anticancer effects // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019. Vol. 59, Is. 17. P. 2831–2838. DOI: 10.1080/10408398.2018.1474169.
47. Gu Y.H., Kang K.M., Yamashita T., Song J.H. Effects of Vitamin E on the immune system and tumor growth during radiotherapy // *J Cancer Res Ther.* 2021. Vol. 17, Is. 1. P. 211–217. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_706\_18.
48. Suhardi J.V., Morgan D.F.A., Muratoglu O.K., Oral E. Radioprotection and cross-linking of allograft bone in the presence of vitamin E // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020. Vol. 108, Is. 5. P. 2354–2367. DOI: 10.1002/jbm.b.34569.
49. Felemovicius I., Bonsack M.E., Baptista M.L. Intestinal radioprotection by vitamin E (alpha-tocopherol) // *Ann Surg.* 1995. Vol. 222. P. 504–510.
50. Lignitto L., Sarah E. LeBoeuf, Homer H. Nrf2 Activation Promotes Lung Cancer Metastasis by Inhibiting the Degradation of Bach1 // *J Cell.* 2019. Vol. 178, Is. 2. P. 316–329.