

ФИТОАДАПТОГЕНЫ В БИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ И ГЕРИАТРИИ (ЧАСТЬ 2)*

О.А. Бочарова¹, Р.В. Карпова¹, Е.В. Бочаров¹, А.А. Вершинская¹, М.А. Барышникова¹,
И.В. Казеев¹, В.Г. Кучеряну², М.В. Киселевский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул.
Балтийская, 8

Контакты: Ольга Алексеевна Бочарова imufarm@rambler.ru

Фитоадаптогены (женьшень, элеутерококк, родиола розовая, аралия и др.) обладают широким спектром биологической активности, поддерживая организм в состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости к стрессовым воздействиям. Во 2-й части обзора приводятся сведения о нормализующем влиянии фитоадаптогенов на сердечно-сосудистую систему. Проводится анализ современных данных о противоопухолевых свойствах фитоадаптогенов в отношении влияния на возникновение и развитие опухолей, метастазирование, рецидивирование, развитие цитостатической болезни, подтверждающий перспективу их использования в создании препаратов для профилактики и биотерапии опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: адаптогены, женьшень, элеутерококк, профилактическая онкология, геропротекторы, иммуномодуляторы, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии. (Часть 2). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(3):12–20.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20



PHYTOADAPTOGENS IN THE TUMOURS BIOTHERAPY AND GERIATRICS (PART 2)*

O.A. Bocharova¹, R.V. Karpova¹, E.V. Bocharov¹, A.A. Vershinskaya¹, M.A. Baryshnikova¹,
I.V. Kazeev¹, V.G. Kucheryanu², M.V. Kiselevskiy¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Phytoadaptogens (ginseng, eleutherococcus, rhodiola rosea, aralia, etc.) have a wide spectrum of biological activity, supporting the body in a state of nonspecific increased resistance to stress. The second part of the review provides information of the phytoadaptogens normalizing effects on the cardiovascular system. Analyzes current data on the antitumor properties of phytoadaptogens in relation to the effect on the onset and development of tumours, metastasis, recurrence, development of cytostatic disease, confirming the prospect of their using in drugs for prevention and biotherapy of tumour diseases.

Key words: adaptogens, ginseng, eleutherococcus, preventive oncology, geroprotectors, immunomodulators, antitumour therapy

For citation: Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in the tumors biotherapy and geriatrics. (Part 2). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(3):12–20. (In Russ.).

Введение

В 1-й части обзора описаны антистрессорные, иммуно- и гормонотропные, нейропротекторные, а также улучшающие когнитивную деятельность человека свойства фитоадаптогенов (ФА).

Показано их синхронизирующее влияние на биоритмы. Наряду с этим при воздействии на интегративные физиологические показатели нельзя забывать о благоприятном влиянии ФА на работу сердца.

*Часть 1 см.: Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):13–21.
Past 1 see: Phytoadaptogens in the tumours biotherapy and geriatrics (Part 1). Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):13–21.

Фитоадаптогены и сердечно-сосудистая система

При изучении ФА были показаны их модуляторные, типичные адаптогенные свойства в отношении сердечной деятельности. Например, при физической нагрузке, провоцирующей тахикардию, препараты женьшеня, элеутерококка и левзеи помогали нормализовать сердечный ритм и восстановить работоспособность [1]. Применение ФА (настойки родиолы или элеутерококка) у лиц с пониженным систолическим давлением приводило к его повышению, а на фоне повышенного давления давало гипотензивный эффект [2]. Выяснилось, что адаптогены, препятствуя проникновению кальция внутрь клеток гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, ослабляют их сужение, что и приводит к нормализации давления [3].

Причины, влияющие на разнонаправленное действие ФА, в данном случае могут быть разными. В частности, входящие в состав женьшеня гинзенозиды Rg1 и Rb расширяют сосуды, повышая в сосудистой стенке продукцию оксида азота, а за счет усиления экспрессии фактора роста эндотелия сосудов активизируют ангиогенез и процессы неоваскуляризации [4]. Гинзенозиды Rg3 и Rh2, наоборот, сужают сосуды, тормозят ангиогенез, индуцируя эндотелиальную дисфункцию [5]. Сочетание в растении веществ с обратными эффектами, вероятно, может служить молекулярной базой модуляторного влияния женьшеня на сердечно-сосудистую систему [6, 7].

Препараты многих ФА оказывают кардиопротекторное действие, уменьшая нарушения ритма сердца [1]. ФА существенно ослабляют ухудшение коронарного кровоснабжения и возникающую гипоксию (которая активирует процессы перекисного окисления липидов с последующей деструкцией клеточных элементов). В частности, схизандрин из лимонника защищал миокард от кардиотоксичности противоопухолевого антибиотика доксорубина, снижая оксидантный стресс и повреждение кардиомиоцитов [8]. Гинзенозиды Rb, Ro, Re вызывали антиоксидантный эффект, предупреждая гибель кардиомиоцитов, вызываемую перекисью водорода или антибиотиком антимицином, за счет связывания пероксидных и гидроксильных радикалов [9]. Кардиопротекторное влияние ФА обусловлено повышением устойчивости миокарда к адренергическим воздействиям. Их усиление оказывается причиной стрессиндуцированного повреждения сердечной мышцы, а активация адренорецепторов сопровождается ишемией. Поэтому эмоциональный стресс усиливает некротические явления миокарда, одновременно провоцируя аритмию. ФА проявляют антиадренергические свойства с подавлением синтеза циклического аденозинмонофосфата аденилатциклазой, при этом не являясь β -адреноблокаторами [8]. Вероятно, ФА опосредованно влияют на аденилатциклазу, включая карди-

альные опиатные рецепторы через продукцию опиоидных пептидов, в частности β -эндорфина [10]. Антиаритмические свойства ФА связаны в конечном итоге со снижением внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция.

Между тем не одну сотню лет ФА рекомендуют в качестве антидиабетических средств из-за усиления выработки β -эндорфина, активации μ -опиатных рецепторов и последующего повышения экспрессии белка-транспортера глюкозы [11]. Антитромботические свойства ФА связывают с увеличением синтеза активаторов плазминогена (без изменения генной экспрессии активатора урокиназного типа), с торможением агрегации тромбоцитов, индуцированным коллагеном или аденозинтрифосфатом [1].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту факты позволяют предполагать вероятность положительного воздействия ФА при ишемических патологиях сердца, сосудистых расстройствах, нарушениях сердечного ритма и реологических свойств крови.

Выявленные в экспериментальных и клинических исследованиях антистрессорные, иммуно- и гормономодулирующие, нейропротекторные, а также улучшающие когнитивную деятельность человека свойства адаптогенов при синхронизирующем воздействии на биоритмы и сердечную деятельность во многом объясняют интерес онкологов к этим препаратам.

Противоопухолевые возможности фитоадаптогенов

Фитоадаптогены издавна используют в восточной медицине для борьбы с возрастными патологиями, к которым принадлежат и онкологические заболевания. ФА можно рассматривать в качестве средств профилактики и предупреждения онкологических заболеваний, что указывает на их специфическую адаптогенную активность. Кроме того, они обладают противоопухолевыми свойствами, поэтому, вероятно, можно говорить о лечебных возможностях ФА.

Изучая проблему противоопухолевой терапии применительно к ФА, Н.В. Лазарев сформулировал концепцию о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости как основе лечебного эффекта ФА при разных патологиях, оправдывая положения восточной медицины об универсальности их действия. В старости, когда онкологические заболевания возникают чаще, можно констатировать повышенную чувствительность к разным неблагоприятным воздействиям. С этих позиций, поддерживая состояние неспецифически повышенной сопротивляемости с помощью ряда механизмов, ФА обеспечивают резистентность организма к онкологическим заболеваниям. Таким образом, в результате адаптогенного

эффекта можно предотвратить дезадаптационные нарушения физиологических функций и предупредить болезни адаптации, к которым принадлежит и злокачественный рост [2].

Действительно, с первых работ учеников Н.В. Лазарева и И.И. Брехмана получены результаты, указывающие на способность комплексных, галеновых препаратов женьшеня, элеутерококка, левзеи, родиолы и других оказывать профилактический противоопухолевый эффект в эксперименте. Они, например, замедляли возникновение рецидивов и метастазов меланомы В16 и аденокарциномы Эрлиха у мышей, повышали выживаемость животных и препятствовали росту индуцированных (N-нитрозоэтилмочевиной) опухолей спинного и головного мозга. У крыс тормозили возникновение индуцированной бензантраценом саркомы [6]. Вероятно, в основе антибластомного эффекта независимо от ситуации лежат одни и те же механизмы.

Адаптация в рамках состояния неспецифически повышенной сопротивляемости к неблагоприятному стрессорному влиянию для предупреждения его отрицательных последствий достигается за счет мобилизации работы связанных между собой защитных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Для профилактики и комплексного лечения онкозаболеваний существенной представляется способность ФА обеспечивать стабилизацию психофизиологических, эндокринных и иммунологических показателей.

Стандартная реакция на стресс также приводит к мобилизации гипоталамо-адренокортикальной системы и повышению плазменного уровня глюкокортикоидов. Вместе с тем долгий стресс с выраженным гиперкортицизмом сопровождается ускорением метастазирования злокачественных новообразований в эксперименте. У различных ФА выявлено адаптогенное модулирующее воздействие на эндокринную ось гипоталамус – надпочечники. Составной частью профилактического влияния ФА на развитие опухолей является вмешательство в иммунный статус. Стресс связан со снижением иммунной реактивности: с инволюцией тимуса и селезенки, нарушениями субпопуляций лимфоцитов, лимитированием гуморального иммунитета. Все это облегчает злокачественный рост.

Фитоадаптогены, в основном комплексно, могут напрямую вмешиваться в процессы роста и метастазирования опухолей. Это может быть реализовано с помощью цитотоксических эффектов их биологически активных веществ с ускорением гибели и подавлением пролиферации опухолевых клеток при лимитировании ангиогенеза и воспалительных реакций, а также защиты здоровых тканей от токсического влияния опухолей. С учетом этих свойств ФА оптимизируют специфическую и снижают побочную активность традиционных противоопухолевых препаратов [12].

Ограничение роста опухолей и метастазов. Апоптоз

Фитоадаптогены способны задерживать опухолевый процесс за счет ускорения программированной гибели опухолевых клеток. Являясь естественным механизмом поддержания нормального клеточного состава тканей при неадекватном торможении в случае нарушений, апоптоз выливается уже в онкологическую проблему из-за поломки программы ликвидации быстро растущих клеток. Проапоптозная активность обнаружена у гинзенозидов Rd, Rg3, Rh2, а также у комплексных галеновых препаратов женьшеня, родиолы и других ФА в отношении опухолевых клеток шейки матки (Hela), карциномы предстательной железы (LNCaP), человеческой нейробластомы (SK-N-BE), эритролейкемии, миелоидной лейкемии человека (K-562 и HL-60) и лейкемии. При этом наблюдали конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК при усилении экспрессии проапоптозного белка Вах и снижении антиапоптозных белков Bcl-2, а также повышении ферментативной активности каспаз (а именно каспазы 3), которые обеспечивают конечную фазу гибели клеток. Усиление апоптоза сопровождалось повышением активности лактатдегидрогеназы и цитотоксичности натуральных киллеров [13].

Следует отметить, что метаболиты некоторых гинзенозидов (Rb1, Rb2, Rc), подобные 20 (S) – протопанаксадиолу, в которые они трансформируются в кишечнике с помощью микрофлоры, по активности воздействия на апоптоз могут превышать исходные соединения. Вместе с тем причиной индукции апоптоза с помощью ФА может быть запуск митохондриальных нарушений. Некоторые гинзенозиды (Rh2, Rg3) способствуют апоптотической смерти клеток гепатомы человека (линии SK-HEP-1), рака яичника (линия HO-8910), рака толстой кишки с помощью усиления деполяризации мембран митохондрий с последующим выбросом цитохрома с транслокацией белка Вах, а также подавления белков семейства фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/Akt) и ингибитора белков апоптоза (IAP), запуская активацию каспаз 3 и 9 [14, 15]. Наряду с этим возможно воздействие ФА на апоптоз *in vivo*. Повторное внутривенное введение крысам экстракта женьшеня приводило к ограничению пролиферации клеток аденокарциномы A549 с усилением признаков апоптоза [16]. Предоперационное введение гинзенозида в течение недели ослабляло клинические признаки болезни, а послеоперационное исследование морфологического материала показало возрастание количества апоптозных клеток [6].

В современных исследованиях, посвященных проблемам онкологии, большое внимание уделяется механизмам регуляции активности эукариотического фактора транскрипции NF-κB, а также фактора

транскрипции активатора протеина 1 (AP-1), которые ответственны за c-jun, c-fos и другую онкогенную трансактивацию [17–19]. Многие авторы полагают, что противоопухолевая активность ФА, в том числе экстракта женьшеня, его полисахаридов, гинзенозидов (Rb1, Rc, Re, Rg1, Rg3 и ИН-901), их метаболитов (образующихся в результате жизнедеятельности бактерий кишечника) опосредована подавлением активации факторов транскрипции (NF-κB и AP-1), а также экспрессии циклооксигеназы 2-го типа. Вместе с тем выявлено, что активные вещества, например из индийского женьшеня, подавляют активацию NF-κB и NF-κB-регулируемую экспрессию соответствующих генов, что может объяснить способность адаптогенов усиливать апоптоз и подавлять инвазию при метастазировании опухолевых клеток [20].

Между тем антиапоптозные эффекты ФА показаны для нейронов и клеток крови (повышение экспрессии гена антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-XL, ограничение проапоптозного белка Bax, подавление каспаз и нормализация мембранного потенциала митохондрий) [21, 22]. Действительно, логично, что ограничение апоптоза в данном случае подтверждает представления о способности ФА поддерживать гомеостаз организма и действовать протективно в отношении мозга и клеток крови: защищать мозг от нейродегенеративных заболеваний, а кровь — от нарушений в колониеобразующих клетках костного мозга человека.

Ангиогенез

Фитоадаптогены способны задерживать ангиогенез опухоли. В частности, гинзенозид Rg3 может ограничивать продукцию сосудистого эндотелиального и фибробластного ростовых факторов, блокируя пролиферацию эпителиальных клеток пупочной вены человека в культуре, тормозя новообразование сосудов [23]. Вместе с тем Rg3 усиливал активность циклофосфамида, низкие дозы которого лимитировали васкуляризацию легочной карциномы Льюис у мышей. При этом снижалась устойчивость опухоли к цитостатику и повышалась выживаемость животных [24]. Гинзенозид Rb1 тормозил ангиогенез *in vitro* и *in vivo*, усиливая транскрипцию и секрецию антиангиогенного протеина из пигментного эпителия (PEDF). Активации последнего способствует экспрессия β-эстрогенных рецепторов, специфическим агонистом которых и является Rb1 [25]. Кроме того, снижая экспрессию сосудистых ростовых факторов, в частности фактора роста эндотелия сосудов, основного фактора роста фибробластов (BFGF), адаптогены обеспечивают антиметастатическое и антиангиогенное действие на опухоль [26, 27]. Антиангиогенные свойства женьшеня в отношении опухолей широко обсуждаются

в научной литературе. Молекулярными мишенями гинзенозидов могут служить ядерные рецепторы стероидных гормонов [28].

Фитоадаптогены-иммуномодуляторы

Фитоадаптогены могут повреждать клетки опухоли, например, за счет усиления продукции ряда цитокинов. Так, добавление ФА в культуру клеток лимфомы животных или к антигенстимулированным мононуклеарам из крови человека подавляло пролиферацию клеток опухоли с повышением экспрессии фактора некроза опухоли, продукции интерлейкина 1, 2 и интерферонов (ИФН) [29]. Введение мышам *per os* отдельных гинзенозидов Rh2, Rg1, Rd увеличивало число Т-лимфоцитов, снижая уровень интерлейкина 6, вызванного стрессом [30]. Аппликация Rg3 и метаболита сапонинов протопанаксадиола на кожу мышей с индуцированной опухолью подавляла рост новообразований, лимитируя экспрессию циклооксигеназы 2-го типа и транскрипционного фактора NF-κB [31].

Одним из «пионеров» иммунокоррекции с применением ФА в клинической онкологии был профессор В.А. Купин. При раке желудка и молочной железы у больных лучевая терапия на фоне высоких доз экстракта элеутерококка в меньшей степени подавляла иммунный статус и число лейкоцитов крови. Показано, что экстракты женьшеня, его полисахариды и гинзенозиды — протопанаксатриолы, панаксатриолы, а также Rh1, Rh20, R-Rh1, F1 — стимулируют продукцию оксида азота, интерлейкинов 4, 12, ИФН-γ иммунокомпетентными клетками [2, 32, 33].

Продемонстрирована возможность и определены условия коррекции межклеточной адгезии в ткани-мишени и реакциях клеточного иммунитета в процессе спонтанного гепатоканцерогенеза экспериментальных животных при воздействии экстракта из корневища родиолы розовой. Коррекция играет существенную роль в снижении частоты возникновения и торможении роста эпителиальных опухолей [34].

Показана возможность коррекции взаимной адгезивности клеток уротелия, экспрессии молекул лейкоцитарных интегринов и клеточного иммунитета с помощью препарата родиолы розовой у больных раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции. У больных, принимавших препарат в среднем 14,6 мес, частота рецидивов после лечения снизилась в 2,4 раза (7,5 %) по сравнению с таковой до лечения (18 %) [35, 36].

Стимуляция адаптогенами выработки ИФН — одна из точек приложения их действия. Повышение активности НК-клеток, вероятно, одно из проявлений интерферогенного действия адаптогенов. С учетом того, что ИФН активирует и макрофаги, которые,

в свою очередь, стимулируют антигензависимые Т-лимфоциты, можно объяснить картину иммуномодуляции, которую наблюдают при использовании адаптогенов [37–39].

Обобщая известные свойства адаптогенов, можно сделать вывод об их сходстве с ИФН- α , касающемся таких его эффектов, как иммуномодуляция (стимуляция НК-клеток, цитотоксических лимфоцитов), антипролиферативная активность в отношении опухолевых клеток, регуляция клеточной дифференцировки, биомодуляция активности цитостатиков, преодоление лекарственной резистентности и др. Вместе с тем ИФН вызывает дозозависимый токсический эффект. Экстракты же ФА нетоксичны, при этом нивелируют вышеперечисленные нарушения в силу своего антистрессорного действия.

Другие механизмы

Фитоадаптогены могут воздействовать на матричные металлопротеиназы, которые, повреждая внеклеточный матрикс, способствуют инвазии опухолей в окружающие ткани. Препараты женьшеня, например, подавляют активность матричных металлопротеиназ за счет воздействия на рецепторы адреналовых глюкокортикоидов в тканях. При структурном сходстве с дексаметазоном они активизируют ядерную транслокацию глюкокортикоидных рецепторов, тормозя инвазию опухолевых клеток. Гинзенозиды Rh1 и Rh2 индуцируют дифференцировку клеток тератокарциномы F9 у мышей при участии тех же гормональных рецепторов [28].

При введении мышам Rg3 гинзенозида после инокуляции опухолевых клеток наблюдали подавление инвазии клеток меланомы (B16), а также торможение развития метастазов в легкие [40]. Кроме того, выявлено, что гинзенозиды Rh2, Rg1 и Rg3 подавляют пролиферацию клеток рака предстательной железы (линия LNCaP) за счет угнетения антигенактивируемых протеиназ [41].

Фитоадаптогены защищают клетки здоровых тканей, снижая токсические свойства злокачественных клеток. Усиленная продукция свободнорадикальных и перекисных соединений вследствие оксидантного стресса создает предпосылки для повышенного роста и метастазирования опухолей. ФА являются антиоксидантами [42]. Гинзенозид панаксатриол усиливал активность антиоксидантных ферментов клеток культуры кератиноцитов после ультрафиолетового облучения более эффективно, чем признанный антиоксидант витамин Е. Наряду с этим экстракты других адаптогенов, в частности элеутерококка и лимонника, угнетали процессы перекисного окисления липидов в печени после инокуляции раковых клеток человека, а также снижали токсическое действие четыреххлористого углерода (усиление перекисного окисления

липидов), угнетая активность глутатионредуктазы и супероксиддисмутаза [43]. С антиоксидантными свойствами связывают и антимутагенную активность ФА, что важно для первичной профилактики рака [44].

Усиление эффективности химиолучевой терапии

Таким образом, ФА сочетают противоопухолевые эффекты вместе с усилением резистентности здоровых тканей к повреждению. Это оправдывает их использование параллельно с цитостатической терапией в онкологии. Независимо от принадлежности противоопухолевых средств к различным фармакологическим группам результат такой комбинации одинаков: ФА усиливают эффективность химиолучевой терапии и ограничивают выраженность их побочных реакций. Так, комбинация циклофосфана с гинзенозидом Rg3 приводила к большему подавлению скорости роста и размеров перевитой мышам опухоли рака яичников (SKOV-3), а также ограничению ангиогенеза при снижении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [45]. Вместе с тем гинзенозид Rg2 при введении животным с перевиваемыми опухолями (карцинома легких Льюис, меланома) лимитировал токсичность циклофосфана для здоровых тканей, ослабляя оксидативный стресс в периферических лимфоцитах и клетках костного мозга, также повышая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) и содержание глутатиона в плазме крови [46]. Гинзенозиды Rh2, Rg5 и их метаболиты ингибировали экспрессию белка лекарственной устойчивости рака молочной железы [47]. Экстракт красного женьшеня усиливал эффективность сорафениба при раке почки, подавляя активность онкогена c-Jun [48]. Сочетание циклофосфана с экстрактом родиолы усиливало противоопухолевую и антиметастатическую активность цитостатика. Наряду с этим родиола оказывала протекторный эффект на здоровые ткани, ограничивая торможение в них синтеза ДНК [12]. Применение другого алкилирующего цитостатика цисплатина с экстрактом женьшеня, а также с гинзенозидами Rb3, Rd и Re повышало антипролиферативный эффект на модели карциномы молочной железы (MCF-7), снижая частоту рвотных актов у крыс. При этом в клетках почек был менее выражен апоптоз (фрагментация ДНК). В связи с этим ФА можно рекомендовать для профилактики нефротоксичности при химиотерапии [49]. Экстракт женьшеня, а также гинзенозиды Rb1 и Rg1 усиливали цитотоксическое действие 5-фторурацила на модели культуры клеток колоректального рака человека (SW480) с повышенной индукцией апоптоза [50]. Введение схизандрина из лимонника в культуру клеток карциномы печени или рака молочной железы (MCF-7) вместе с доксорубицином повышало уровень апоптоза опухолевых

клеток за счет активации каспазы 9 и подавления потенциала митохондриальных мембран. Также при этой комбинации снижалась кардиотоксичность доксорубина без усиления апоптоза в культуре кардиомиоцитов крыс [51].

Экстракты женьшеня, левзеи, лимонника, родолы лимитировали иммуносупрессию, увеличивая число Т-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов у женщин на поздних стадиях эпителиального рака яичников при введении цитостатиков цисплатина и циклофосфана [52].

Эффект усиления химиотерапевтического воздействия на опухоль ФА может быть следующим. Биологически активные вещества ФА имеют большее сродство к белку множественной лекарственной устойчивости по сравнению с цитостатиками. Поэтому, например, гинзенозиды Rg3, Rh2 могут «окупировать» белок множественной лекарственной устойчивости (который «качает» их по кругу из опухолевой клетки и назад вместо цитостатиков), что задерживает химиопрепараты в опухолевых клетках, способствуя их элиминации [53]. В связи с вышеизложенным можно полагать целесообразным использовать оптимизирующие свойства ФА при комбинированной терапии опухолей [54].

Важное свойство ФА — нейпротекторная активность [55, 56]. Известно, что повышение уровня катехоламинов (прежде всего дофамина, который подавляется при старении) увеличивает среднюю продолжительность жизни и снижает частоту развития опухолей. ФА, в частности женьшень и элеутерококк, предотвращают дегенерацию дофаминергических нейронов [57, 58]. В связи с этим нейпротекторная активность ФА дополняет картину их значимости для онкологии.

Коррекция фитоадаптогенами адгезионных взаимодействий при опухолевом росте

Противоопухолевые эффекты адаптогенов объясняют их способностью регулировать межклеточную адгезию, усиливая процессы дифференцировки тканей и иммунологическую реактивность организма. В опухолях они таким образом стимулируют редифференцировку, или обратную трансформацию, приводя к деканцерогенезу. Влияя на опухолевые клетки в таком направлении, адаптогены снижают темпы их пролиферации и, соответственно, тормозят опухолевый рост [59, 60]. Адаптогены опосредуют усиление на опухолевых клетках экспрессии адгезивных лигандов для эффекторов иммунитета, ослабляя «ускользание» опухоли от иммунологического надзора. Повышая экспрессию адгезионных молекул ICAM-1, ФА активизируют «спящие» на опухолевых клетках рецепторы апоптоза, что приводит опухолевые клетки к самоэлиминации [61].

Иными словами, ФА обладают широким спектром биологического действия. Это может быть обусловлено структурной и функциональной связью этих веществ со стероидами. Подобно стероидным гормонам, они являются жирорастворимыми сигнальными молекулами, обладающими высокой биологической активностью.

В итоге выявлено, что число, место связывания сахаров (глюкоза, мальтоза, фруктоза, сахароза) и гидроксильных групп влияет на фармакологическую активность гинзенозидов, обеспечивая для каждого вещества определенное свойство: Rg1 — усиление гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета; Rh2, Rb1, Rb2, Rc — антипролиферативная активность в отношении опухолевых клеток; Rh1, Rh2, Rh3, Rg3 — индукция дифференцировки и коррекция гомо- и гетеротипических адгезионных взаимодействий; Rg3, Rd1-K — антиметастатическая активность, преодоление множественной лекарственной устойчивости; Rh — усиление корректорной активности ДНК-полимеразы (антимутагенность); RcM1 — индукция апоптоза в опухолевых клетках; Rb1, Rg1, Rg3 — подавление ангиогенеза опухоли; Rb1, Rb2, Re, Rg1 — повышение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы); Rb1 — предотвращение апоптической гибели нейронов (стимуляция экспрессии антиапоптического фактора Bcl-xL *in vitro* и *in vivo*) [62].

Вместе с тем известно, что растительные соединения фенольной природы, в том числе флавоноиды, фенологликозиды, тритерпеновые гликозиды (гинзенозиды, аралозиды, элеутерозиды, салидрозид, схизандрин, олеаноловая кислота, глицирризиновая кислота и др.), которые представляют собой биологически активные вещества ФА, относят к узкоборзочным лигандам ДНК. Поскольку в качестве таковых эти вещества могут оказывать прямое или опосредованное действие на процессы репарации ДНК, проявляя антиканцерогенные эффекты, данные соединения можно считать эффективными в составе препаратов для профилактики и терапии онкологических заболеваний [63, 64].

Таким образом, экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о профилактических свойствах ФА в отношении влияния на возникновение опухолей, их развитие, метастазирование, рецидивирование, развитие цитостатической болезни, подтверждает перспективу использования ФА в создании препаратов для биотерапии, в том числе иммунотерапии и профилактики опухолевых заболеваний, а также комбинированной терапии и реабилитации онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gan X.T., Karmazyn M. Cardio-protection by ginseng: experimental and clinical evidence and underlying mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96(9):859–68. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0192.
- Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М.: МИА, 2008. 224 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu., Davydov M.I. Phytoadaptogens in oncology and gerontology. Moscow: Medical News Agency, 2008. 224 p. (In Russ.)].
- Nakaya Y., Mawatari K., Takahashi A. et al. The phytoestrogen ginsenoside Re activates potassium channels of vascular smooth muscle cells through PI3K/Akt and nitric oxide pathways. *J Med Invest* 2007;(54):381–4. DOI: 10.2152/jmi.54.381.
- Nabavi S.F., Sureda A., Habtemariam S., Nabavi S.M. Ginsenoside Rd and ischemic stroke; a short review of literatures. *J Gin Res* 2015;39(4):299–303. DOI: 10.1016/j.jgr.2015.02.002.
- Yue P.J., Mak N.K., Cheng J.K. et al. Pharmacogenomics and the Yin/Yang actions of ginseng: anti-tumor, angiomodulating and steroid-like activities of ginsenosides. *Chin Med* 2007;(2):6–10. DOI: 10.1186/1749-8546-2-6.
- Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Растительные адаптогены. Ставрополь: СтГМУ, 2009. 232 с. [Arushanyan E.B., Beyer E.V. Plant adaptogens. Stavropol': StSMU, 2009. 232 p. (In Russ.)].
- Zhang Y., Zhou L., Zhang X. et al. Ginsenoside-Rd attenuates TRPM7 and ASIC1a but promotes ASIC2a expression in rats after focal cerebral ischemia. *Neurol Sci* 2012;33(5):1125–31. DOI: 10.1007/s10072-011-0916-6.
- Chen P.S., Liu J., Meng H.Y. et al. Beneficial effects of Schisandrin B on the cardiac structure and function in a mice model of myocardial infarction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2017;45(11):963–70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.11.013.
- Xie J.T., Shao Z.H., Vanden Hoek T. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2006;533(3):201–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.01.001.
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Арбузов А.Г. и др. Кардиопротекторные, инотропные и антиаритмические свойства комплексного адаптогенного препарата Тонизид. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008;(3):15–22. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-3-15-22. [Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Arbuzov A.G. et al. Complex adaptogen drug Tonizid attenuates myocardial contractility dysfunction and prevents the appearance of irreversible cardiomyocyte damage during ischemia and reperfusion in isolated heart. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology 2008;(3):15–22. (In Russ.)].
- Zhou P., Xie W., He S. et al. Ginsenoside Rb1 as an Anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis. *Cells* 2019;8(3):1110–5. DOI: 10.3390/cells8030204.
- Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: Издательство ПАМН, 2008. 432 с. [Goldberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P. et al. Plants in complex therapy of tumors. Moscow: RAMS Publishing House, 2008. 432 p. (In Russ.)].
- Xia T., Wang Y.N., Zhou C.X. et al. Ginsenoside Rh2 and Rg3 inhibit cell proliferation and induce apoptosis by increasing mitochondrial reactive oxygen species in human leukemia Jurkat cells. *Mol Med Rep* 2017;15(6):3591–8. DOI: 10.3892/mmr.2017.6459.
- Gum S.I., Rahman M.K., Won J.S. et al. A Distinctive Pattern of *Beauveria bassiana* – biotransformed ginsenoside products triggers mitochondria/FasL-mediated apoptosis in colon cancer cells. *Phytother Res* 2016;30(1):136–43. DOI: 10.1002/ptr.5513.
- Wang J.-H., Nao J.-F., Zhang M., He P. 20(S)-ginsenoside Rg3 promotes apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways. *Tumour Biol* 2014;35(12):11985–94. DOI: 10.1007/s13277-014-2497-5.
- Wang J., Ren Y.L. Experimental study of the effects on proliferation and apoptosis of A₅₄₉ cell line adrenocarcinoma of the lung with compatibility of Radix ex Rhizoma ginseng and Fatces Trogopterori. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2006;31(7):585–8.
- Tian L., Shen D., Li X. et al. Ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4. *Oncotarget* 2016;7(2):1619–32. DOI: 10.18632/oncotarget.6451.
- Liu T., Zhao L., Hou H. et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 suppresses ovarian cancer migration via hypoxia-inducible factor 1 alpha and nuclear factor-kappa B signals. *Tumour Biol* 2017;39(5):1010428317692225. DOI: 10.1177/1010428317692225.
- Lu S., Luo Y., Zhou P. et al. Ginsenoside compound K protects human umbilical vein endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced injury via inhibition of nuclear factor-κB, p38, and JNK MAPK pathways. *J Ginseng Res* 2019;43(1):95–104. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.09.004.
- Wang N., Wan J.B., Chan S.W. et al. Comparative study on saponin fractions from *Panax notoginseng* inhibiting inflammation-induced endothelial adhesion molecule expression and monocyte adhesion. *Chin Med* 2011;(6):37. DOI: 10.1186/1749-8546-6-37.
- Hu J., Gu Y., Fan W. Rgl protects rat bone marrow stem cells against hydrogen peroxide-induced cell apoptosis through the PI3K/Akt pathway. *Mol Med Rep* 2016;14(1):406–12. DOI: 10.3892/mmr.2016.5238.
- Zhou P., Xie W., Sun Y. et al. Ginsenoside Rb1 and mitochondria: a short review of the literature. *Mol Cell Probes* 2019;43:1–5. DOI: 10.1016/j.mcp.2018.12.001.
- Yue P.Y., Wong D.Y., Wu P.K. et al. The angiosuppressive effects of 20 (R)-ginsenoside Rg3. *Biochem Pharmacol* 2006;72(4):437–45. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.04.034.
- Liu X., Zhang Z., Liu J. et al. Ginsenoside Rg3 improves cyclophosphamide-induced immunocompetence in Balb/c mice. *Int Immunopharmacol* 2019;72:98–111. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.003.
- Leung K.W., Cheung L.W., Pon Y.L. et al. Ginsenoside Rbl inhibits tube-like structure formation on endothelial cells by regulating pigment epithelium-derived factor through the oestrogen β-receptor. *Br J Pharmacol* 2007;152(2):207–15. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707359.
- Zhang E., Shi H., Yang L. et al. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth. *Oncol Rep* 2017;38(1):359–67. DOI: 10.3892/or.2017.5652.
- Meng L., Ji R., Dong X. et al. Antitumor activity of ginsenoside Rg3 in melanoma through downregulation of the ERK and Akt pathways. *Int J Oncol* 2019;54(6):2069–79. DOI: 10.3892/ijo.2019.4787.

28. Dai D., Zhang C.F., Williams S. et al. Ginseng on cancer: potential role in modulating inflammation – mediated angiogenesis. *Am J Chin Med* 2017;45(1):13–22. DOI: 10.1142/S0192415X17500021.
29. Vinh L.B., Park J.U., Duy L.X. et al. Ginsenosides from Korean red ginseng modulate T cell function via the regulation of NF-AT-mediated IL-2 production. *Food Sci Biotechnol* 2018;28(1):237–42. DOI: 10.1007/s10068-018-0428-8.
30. Kim D.H., Moon Y.S., Lee T.H. et al. The inhibitory effect of ginseng saponines on the stress-induced plasma interleukin-6 level in mice. *Neurosci Lett* 2003;353(1):13–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.08.070.
31. Lee J.Y., Shin J.W., Chung K.S. et al. Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin. *Carcinogenesis* 2005;26(2):359–67. DOI: 10.1093/carcin/bgh313.
32. Zhou X., Shi H., Jiang G. et al. Antitumor activities of ginseng polysaccharide in C57BL/6 mice with Lewis lung carcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(12):12561–6. DOI: 10.1007/s13277-014-2576-7.
33. Meng Q., Pan J., Liu Y. et al. Antitumor effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity. *Exp Ther Med* 2018;15(2):1694–701. DOI: 10.3892/etm.2017.5568.
34. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Бодрова Н.Б. Профилактический эффект *Rhodiola rosea* на спонтанное опухолеобразование в печени на модели высококорактовой линии мышей. Вестник Российской академии медицинских наук 1994;(5):41–3. [Bocharova O.A., Serebryakova R.V., Bodrova N.B. Preventive effect of *Rhodiola rosea* in spontaneous liver carcinogenesis in a mice model of high-tumor strain. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 1994;(5):41–3. (In Russ.)].
35. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Голубева В.А. и др. Изменение механической интеграции клеток переходного эпителия и иммунного статуса больных с опухолями мочевого пузыря. Урология и нефрология 1994;(3):76–80. [Bocharova O.A., Serebryakova R.V., Golubeva V.A. et al. Mechanical integration changes of transitional epithelial cells and the immune status of patients with bladder tumors. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1994;(3):76–80. (In Russ.)].
36. Бочарова О.А., Матвеев Б.П., Барышников А.Ю. и др. Влияние экстракта *Rhodiola rosea* на частоту рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря у людей. Урология и нефрология 1995;(2):46–7. [Bocharova O.A., Matveev B.P., Baryshnikov A.Yu. et al. The effect of *Rhodiola rosea* extract on the recurrence rate of superficial bladder cancer. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1995;(2):46–7. (In Russ.)].
37. Choi J.G., Jin Y.H., Lee H. et al. Protective effect of *Panax notoginseng* root water extract against influenza A virus infection by enhancing antiviral interferon-mediated immune responses and natural killer cell activity. *Front Immunol* 2017;8:1542. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01542.
38. He L.X., Ren J.W., Liu R. et al. Ginseng (*Panax ginseng* Meyer) oligopeptides regulate innate and adaptive immune responses in mice via increased macrophage phagocytosis capacity, NK cell activity and Th cells secretion. *Food Funct* 2017;8(10):3523–32. DOI: 10.1039/c7fo00957g.
39. Chen L.X., Qi Y.L., Qi Z. et al. A Comparative study on the effects of different parts of *Panax ginseng* on the immune activity of cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Molecules* 2019;24(6):1096. DOI: 10.3390/molecules24061096.
40. Karra A.G., Konstantinou M., Tzortziou M. et al. Potential dissociative glucocorticoid receptor activity for protopanaxadiol and protopanaxatriol. *Int J Mol Sci* 2018;20(1):94. DOI: 10.3390/ijms20010094.
41. Kim H.S., Lee E.H., Ko S.R. et al. Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate cancer cells. *Arch Pharmacol Res* 2004;27(4):429–35. DOI: 10.1007/bf02980085.
42. Seo B.Y., Choi M.J., Kim J.S., Park E. Comparative analysis of ginsenoside profiles: antioxidant, antiproliferative, and antigenotoxic activities of ginseng extracts of fine and main roots. *Prev Nutr Food Sci* 2019;24(2):128–35. DOI: 10.3746/pnf.2019.24.2.128.
43. Kim H.G., Jang S.S., Lee J.S. et al. *Panax ginseng* Meyer prevents radiation-induced liver injury via modulation of oxidative stress and apoptosis. *J Ginseng Res* 2017;41(2):159–68. DOI: 10.1016/j.jgr.2016.02.006.
44. Куренная О.Н., Карпова Р.В., Бочарова О.А. и др. Антимутагенез мультифитоадаптогена в клетках дрожжей-сахаромицетов. Генетика 2013;49(12):1364–9. [Kurenay O.N., Karpova R.V., Bocharova O.A. et al. Multiphytoadaptogen antimutagenesis in yeast cells of *saccharomyces*. *Genetika* = *Russian Journal of Genetics* 2013;49(12):1364–9. (In Russ.)].
45. Xu L., Wang X.Y., Liu S.L., Zhang J.-T. Two forms of long-term potentiation induced by different compounds. *J Asian Nat Prod Res* 2007;9(3–5):217–22. DOI: 10.1080/10286020500532066.
46. Zhang Q.H., Wu C.F., Duan L. Protective effects of total saponins from stem and leaf of *Panax ginseng* against cyclophosphamide-induced genotoxicity and apoptosis in mouse marrow bone cells and peripheral lymphocytes cells. *Food Chem Toxicol* 2008;46(1):293–302. DOI: 10.1016/j.fct.2007.08.025.
47. Jin J., Shahi S., Kang H.K. et al. Metabolites of ginsenosides as novel BCRP inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1308–14. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.04.152.
48. Kim C., Lee J.H., Baek S.H. et al. Korean Red Ginseng Extract Enhances the anticancer effects of sorafenib through abrogation of CREB and c-Jun activation in renal cell carcinoma. *Phytother Res* 2017;31(7):1078–89. DOI: 10.1002/ptr.5829.
49. Aung H.H., Mehendale S.R., Wang C.Z. et al. Cisplatin's tumoricidal effect on human breast carcinoma MCF7 cells was not attenuated by American ginseng. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(3):369–74. DOI: 10.1007/s00280-006-0278-6.
50. Wang C.J., Xie J.T., Zhang B. et al. Chemopreventive effects of *Panax notoginseng* and its major constituents on SW480 human colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 2007;31(5):1149–56. DOI: 10.3892/ijo.31.5.1149.
51. Li L., Lu Q., Shen Y., Hu X. Schisandrin B enhances doxorubicin-induced apoptosis of cancer cells but not normal cells. *Biochem Pharmacol* 2006;71(5):584–95. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.11.026.
52. Kormosh N., Laktionov K., Antoshechkina M. Effect of a combination of extract from several plants on cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer. *Phytother Res* 2006;20(5):424–5. DOI: 10.1002/ptr.1889.
53. Ma J., Gao G., Lu H. et al. Reversal effect of ginsenoside Rh2 on oxaliplatin-resistant colon cancer cells and its mechanism. *Exp Ther Med* 2019;18(1):630–6. DOI: 10.3892/etm.2019.7604.
54. Kim H.S., Kim M.K., Lee M. et al. Effect of Red Ginseng on genotoxicity and health-related quality of life after adjuvant chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: a randomized,

- double blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2017;9(7):772. DOI: 10.3390/nu9070772.
55. Liu J., He J., Huang L. et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rb1 on hippocampal neuronal injury and neurite outgrowth. *Neural Regen Res* 2014;9(9):943–50. DOI: 10.4103/1673-5374.133137.
 56. Kim K.H., Lee D., Lee H.L. et al. Beneficial effects of *Panax ginseng* for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: past findings and future directions. *J Ginseng Res* 2018;42(3):239–47. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.03.011.
 57. Wang G.L., He Z.M., Zhu H.Y. et al. Involvement of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1, a major active ingredient of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Ethnopharmacol* 2017;204:118–24. DOI: 10.1016/j.jep.2017.04.009.
 58. Wang G.L., Wang Y.P., Zheng J.Y., Zhang L.X. Monoaminergic and aminoacidergic receptors are involved in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1 in mouse hippocampus (CA3) and prefrontal cortex. *Brain Res* 2018;1699:44–53. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.05.035.
 59. Бочарова О.А., Фигурин Л.М., Серебрякова Р.В. и др. Коррекция препаратом *Rhodiola rosea* адгезии клеток уротелия и иммунного статуса у больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Иммунология* 1997;18(1):51–5. [Bocharova O.A., Figurin L.M., Serebryakova R.V. et al. *Rhodiola rosea* in correction of urothelial cells adhesion and immune status in patients with superficial cancer of the bladder. *Immunologiya = Immunology* 1997;18(1):67–70. (In Russ.)].
 60. Shanmugam M.K., Lee J.H., Chai E.Z. et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of transcription factors by bioactive natural compounds. *Semin Cancer Biol* 2016;(40, 41):35–47. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.03.005.
 61. Yan Z., Yang R., Jiang Y. et al. Induction of apoptosis in human promyelocytic leukemia HL60 cells by panaxynol and panaxydol. *Molecules* 2011;16(7):5561–73. DOI: 10.3390/molecules16075561.
 62. Qi L.W., Wang C.Z., Yuan C.S. Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry* 2011;72(8):689–99. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.02.012.
 63. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов. *Успехи молекулярной онкологии* 2014;(1):56–68. [Belitskij G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Yakubovskaya M.G. The mechanisms of flavonoids anticancer action. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2014;(1):56–68. (In Russ.)].
 64. Nekkanti S., Tokala R., Shankaraiah N. Targeting DNA minor groove by hybrid molecules as anticancer agents. *Curr Med Chem* 2017;24(26):2887–907. DOI: 10.2174/0929867324666170523102730.

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна исследования, написание текста, анализ рукописи;
Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
А.А. Вершинская, М.А. Барышникова, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну: обзор публикаций по теме статьи;
М.В. Киселевский: анализ рукописи.

Authors' contributions

O.A. Bocharova: developing the research design, writing the text, the analysis of the manuscript;
R.V. Karpova, E.V. Bocharov: review of publications on the topic of the article, writing the text;
A.A. Verzhinskaya, M.A. Baryshnikova, I.V. Kazeev, V.G. Kucheryanu: review of publications on the topic of the article;
M.V. Kiselevskiy: the analysis of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Бочарова/O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>
Е.В. Бочаров/E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>
Р.В. Карпова/R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>
В.Г. Кучеряну/V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>
М.В. Киселевский/M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.11.2019. Принята к публикации: 30.06.2020.

Article submitted: 20.11.2019. Accepted for publication: 30.06.2020.