

# ИЗЫСКАНИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ

О.А. Бочарова<sup>1</sup>, Р.В. Карпова<sup>1</sup>, Е.В. Бочаров<sup>1</sup>, А.А. Вершинская<sup>1</sup>, М.А. Барышникова<sup>1</sup>, И.В. Казеев<sup>1</sup>,  
В.Г. Кучеряну<sup>2</sup>, М.В. Киселевский<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Ольга Алексеевна Бочарова [imufarm@rambler.ru](mailto:imufarm@rambler.ru)

Классические фитоадаптогены (женьшень настоящий, родиола розовая, аралия маньчжурская, заманиха высокая, элеутерококк колючий, левзея сафлоровидная, лимонник китайский) обладают комплексным защитным действием на организм, в том числе повышают его противоопухолевую устойчивость. Однако к отдельным адаптогенам может развиваться резистентность. Поэтому актуальными и научно значимыми являются исследования многокомпонентных фитоадаптогенных комплексов, основанных на принципе рационального сочетания взаимодополняющих по действию биологически активных веществ. Применение нескольких адаптогенов в составе одной фитоформулы позволяет воздействовать на организм, не вызывая привыкания. В обзоре представлены отечественные и зарубежные исследования, посвященные поиску потенциальных фитоадаптогенов, а также разработке комплексов на их основе. Показана возможность регуляции защитных систем организма компонентами фитоэкстрактов, имеющими разные точки приложения фармакологического действия. Обоснованы преимущества многокомпонентных фитокомпозиций по сравнению с отдельными адаптогенами и индивидуальными веществами. Обобщены результаты многогранного экспериментального изучения на моделях *in vitro* и *in vivo* отечественного комплексного фитоадаптогена. Продемонстрированы результаты его клинического применения в отношении доброкачественной опухоли, предракового заболевания, распространенного опухолевого процесса, нейродегенеративной патологии. Показана перспективность использования комплексных препаратов в составе интегративных методов терапии, в том числе онкологических и возрастных патологий.

**Ключевые слова:** фитоадаптогены, фитокомпозиция, комплексное действие, противоопухолевая активность, интегративная медицина

**Для цитирования:** Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Изыскание фитоадаптогенов и возможности использования фитокомпозиций. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(4):35–44.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44



## RESEARCH OF NEW PHYTOADAPTOGENS AND POSSIBILITIES OF HERBAL FORMULAS APPLICATION

O.A. Bocharova<sup>1</sup>, R.V. Karpova<sup>1</sup>, E.V. Bocharov<sup>1</sup>, A.A. Vershinskaya<sup>1</sup>, M.A. Baryshnikova<sup>1</sup>, I.V. Kazeev<sup>1</sup>, V.G. Kucheryanu<sup>2</sup>,  
M.V. Kiselevsky<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Institute of general pathology and pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Classic phytoadaptogens (*Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, *Aralia mandshurica*, *Oplopanax elatus*, *Eleutherococcus senticosus*, *Leuzea carthamoides*, *Schisandra chinensis*) have a complex protective effects, increasing the antitumor control of organisms. However, resistance to some adaptogens can develop. Therefore, the elaboration of multicomponent phytoadaptogen complexes based on the principle of a rational combination of complementary biologically active substances are relevant and scientifically significant. The use of several adaptogens in the herbal formula considers the absence of the organisms resistance. The review presents Russian and foreign studies devoted to the search for potential phytoadaptogens, as well as the development of complexes based on them. The possibility of regulating the protective systems of organism by components of phytoextracts with different points of pharmacological action has been shown. The advantages of multicomponent phytomixtures in comparison with individual adaptogens are substantiated. The many-sided experimental *in vitro* and *in vivo* investigations of Russian herbal formula are colligated. Its clinical application has been demonstrated in relation to a benign tumour, precancerous disease, advanced cancer process, and neurodegenerative pathology. The prospects of using the herbal formula preparations as a part of integrative medicine including oncological and age-related pathologies are shown.

**Key words:** phytoadaptogens, herbal formula, multi-targeted, anticancer, integrative medicine

**For citation:** Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Research of new phytoadaptogens and possibilities of herbal formulas application. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):35–44. (In Russ.).

### Введение

Тысячелетиями в традиционной восточной медицине элеутерококк, женьшень, заманиху, лимонник и другие растения считали средствами, которые продлевают человеческую жизнь. Частота опухолеобразования и скорость старения популяции, как известно, связаны прямой зависимостью. Наряду с этим онкологическое заболевание можно расценивать как ускоренное старение клеток органа, поскольку главным механизмом развития опухоли и старения считают повреждение адгезионных взаимоотношений (отсюда нарушение дифференцировки тканей и в том и в другом случае) [1]. Поэтому использование геропротекторов в онкологии можно считать актуальным.

В начале 60-х годов XX в. ленинградский фармаколог профессор Н.В. Лазарев ввел в научную литературу понятие растительных адаптогенов, или фитоадаптогенов (ФА). Последние содержат биологически активные вещества (БАВ), которые имеют широкий диапазон фармакологических возможностей и минимальные побочные эффекты. Профессор И.И. Брехман, И.В. Дардымов и другие ученики Н.В. Лазарева одними из первых подвели научную базу под исследования лекарственных эндемичных растений, таких как женьшень настоящий, элеутерококк колючий, родиола розовая и др. [2]. Китайские, японские, корейские, американские, шведские и другие ученые стали последователями этого научного направления. Термин «адаптогены», введенный Н.В. Лазаревым, утвердился и в зарубежной литературе. В работах, появившихся с конца 90-х годов XX в., при использовании современных методических подходов удалось научно обосновать и детализировать исторические знания восточной медицины, расширив представления о фармакологических свойствах ФА [3, 4].

Фитоадаптогены оказывают многогранное протекторное действие на организм, повышая и его противоопухолевую устойчивость. Известны антистрессорные, иммуно- и гормонотропные, нейропротекторные и улучшающие когнитивные функции эффекты адаптогенов; способность синхронизировать биоритмы, улучшать сердечную деятельность. Поэтому ФА могут играть важную роль в профилактике онкологических заболеваний и геронтологии [5, 6].

Следует учесть, что адаптогенные эффекты присущи не только эндемичным (родиола розовая, аралия маньчжурская, женьшень настоящий, лимонник китайский и др.), но и ряду других растений. Ан-

тистрессорные, противоопухолевые и корректорные свойства были выявлены, в частности, у березы повислой (почки), сирени амурской, алоэ, подорожника большого, шлемника байкальского, сосны обыкновенной [7].

Отбор препаратов ФА ведется исходя из способности к подавлению опухолевых клеток напрямую, а также опосредованно, с помощью регуляторных систем организма, в том числе иммунной системы. Исключительно актуальны корректорные свойства ФА – усиление действия и снижение побочных эффектов химиолучевой терапии. Они включают кардио-, нейро-, иммунопротекторное, противорвотное, антиаллергическое, гормонотропное действие, нормализацию показателей периферической крови, ослабление кахексии, алопеции и др.

Учитывая многофункциональность печени, перспективное значение для онкологической профилактики приобретают поиск, изучение и применение растительных гепатопротекторов (в связи с широкими возможностями инициации неспецифических протекторных систем организма). Также актуальны в данном контексте растительные препараты для лечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (экстракты сушеницы болотной, девясилы высокого, облепихи и др.). Они используются в качестве защитных и регенерирующих средств при язвенной болезни желудка и кишечника. Применение мочегонных препаратов также является обоснованным в противоопухолевом лечении. Повышенное содержание водной среды, ионов калия и натрия является неотъемлемым свойством усиленно пролиферирующих опухолевых и характеристикой быстрорастущих тканей. Выведение из клеток основных участников биологических реакций снижает качество их существования, подавляет потенциальные возможности размножения клеток [8].

Таким образом, имеющие разные точки приложения фармакологического действия компоненты фитоэкстрактов могут регулировать протекторные системы организма. При этом более выраженными противоопухолевыми, антиметастатическими и корректорными свойствами обладают препараты с более высоким коэффициентом антистрессорной или адаптогенной активности [9].

Однако, как показала практика, некоторые адаптогены, несмотря на свои выдающиеся свойства и эффекты, обнаруженные в экспериментальных исследованиях, не нашли широкого применения

в клинической онкологии. Во-первых, действие отдельных адаптогенов эффективно примерно у 30 % пациентов, остальные пациенты остаются резистентными. Во-вторых, даже у этих 30 % пациентов через 3–4 мес вырабатывается толерантность к препарату, которую необходимо выявлять иммунологическим контролем индивидуальной чувствительности. Кроме того, проблема широкого применения адаптогенов заключается в отсутствии надежных методов стандартизации, что затрудняет их корректное дозирование в клинической практике.

#### Особенности характера воздействия мультифитоадаптогенов

Для решения задачи преодоления резистентности больного к отдельным ФА, а также с точки зрения перспективности сочетанных воздействий на разные звенья защитных систем организма несомненный интерес представляют многокомпонентные фитомикстуры, которые содержат сбалансированный комплекс БАВ. При составлении фитоформул используют принцип рационального сочетания взаимодополняющих по действию фитокомпонентов. При этом суммируются однонаправленные свойства, компенсируются или нейтрализуются неблагоприятные. Дублирование адаптогенов в составе 1 фитоформулы преследует цель, с одной стороны, воздействия на организм при разной индивидуальной чувствительности, а с другой — применения адаптогенов, обладающих различным сочетанием протекторных, регенерирующих и других регулирующих свойств. В то же время при составлении фитоформул можно добиться увеличения активности препарата. Действительно, применение экстракта элеутерококка в сочетании с желчегонными и гепатопротекторными фитопрепаратами в опытах на крысах, подвергаемых стрессорным воздействиям, приводило к более высокому адаптогенному эффекту, нежели применение одного элеутерококка [8]. Таким образом, составление фитокомплексов является научно обоснованным.

A.S. Chan и соавт. изучали противоопухолевое действие фармкомпозиции на основе 5 растительных компонентов: корня женьшеня обыкновенного (*Panax ginseng*), плодов лимонника китайского (*Schisandra chinensis*), боярышника колючего (*Crataegus oxyacantha* L.), зизифуса настоящего (*Ziziphus jujuba*), травы сои культурной (*Glycine Max*), сброженных пивными дрожжами *Saccharomyces cerevisiae*. Применение фармкомпозиции способствовало торможению роста опухоли у иммунодефицитных nude-мышей на модели подкожных ксенографтов рака желудка (РЖ). При этом фитокомплекс активировал моноциты, индуцировал продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерферона  $\gamma$ , блокировал сигнальные пути активации ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [10].

В составе китайской формулы Liang-Ge-San (LGS) представлены 6 растений, а именно: форзиция пониклая (*Forsythia suspensa*), ревень пальчатый (*Rheum palmatum*), шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*), гардения жасминовидная (*Gardenia jasminoides*), солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis*), мята перечная (*Mentha haplocalyx*). *In vitro* воздействие LGS ингибировало пролиферацию и индуцировало апоптоз клеток рака носоглотки. Эффект проявлялся в зависимости от дозы и времени экспозиции. *In vivo* LGS препятствовал ангиогенезу опухолей носоглотки, подавляя индуцированную HIF-1 экспрессию VEGF [11–13].

Китайский состав Si-Jun-Zi (SJZ) включает тонизирующие растения, такие как колокольчик мелкоцветковый (*Codonopsis pilosula*), пория кокосовидная (*Poria cocos*), атрактилодес крупноголовый (*Atractylodes Macrocephalae*), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.). SJZ в качестве иммуномодулятора применяется у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ [14]. Вместе с тем SJZ считается в Китае традиционным противоопухолевым средством в отношении опухолей ЖКТ, в том числе колоректального рака, способным подавлять ангиогенез опухоли, ее инвазию и метастазирование [15]. SJZ повышал выживаемость, снижая частоту метастазирования у больных РЖ по сравнению с группой, которая принимала химиотерапию. Применение препарата SJZ восстанавливает клеточный и гуморальный иммунитет [16, 17].

Кроме того, китайские ученые разработали противоопухолевую фитокомпозицию из таких растений, как андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*), элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*), камелия китайская (*Camellia sinensis*) и гедиотис диффузная (*Hedyotis diffusa*). Противоопухолевые эффекты оценивали на экспериментальной модели метастатического рака молочной железы (РМЖ) мышей. Результаты показали уменьшение метастазов в печени и легких после 4-недельного курса применения фитокомплекса, а также купирование опухолеиндуцированного остеолитического процесса. Объем костей леченых мышей был сравним с показателями контрольных здоровых животных без опухолей. При этом уровень интерлейкина 12 повышался, выживаемость мышей с метастатическим РМЖ возрастала. Более того, комбинированное использование фитокомплекса с доксорубицином повышало противоопухолевый эффект и выживаемость животных по сравнению с использованием доксорубицина в монорежиме. На основании физико-химических исследований выявлены основные химические соединения фитокомплекса: сирингин (элеутерозид В), асперулозид, эпигаллокатехин, андрографолид, дегидроандрографолид. Данный фитокомплекс продемонстрировал мультицелевую эффективность: противоопухолевое,

антиметастатическое и остеопротекторное действие в отношении РМЖ с метастазами в печень, легкие и кости на модели экспериментальных животных. Результаты проведенных доклинических исследований могут обеспечить разработку научно обоснованной адъювантной терапии метастатического РМЖ [18].

Китайская фармкомпозиция ZYD88, включающая корневище и корень ревеня лекарственного (*Rheum officinale*), плоды бруцеи яванской (*Brucea javanica*), плоды софоры японской (*Sophora japonica* L.), клубень хохлатки полой (*Corydalis cava*), корень кровохлебки лекарственной (*Sanguisorba officinalis*) и корень солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), снижала жизнеспособность клеток многих опухолевых линий предстательной железы (DU-145, PC-3, MDA-PCa 2b и LNCaP) в зависимости от времени экспозиции и дозы. Также ZYD88 вызывала быстрое и дозозависимое увеличение активности каспазы-3 в клеточных линиях LNCaP и PC-3, индуцируя фрагментацию ДНК, что указывает на клеточный апоптоз. Вместе с тем ZYD88 ингибировала индуцированную андрогеном активность промотора гена простатического специфического антигена и активизировала промотор гена-мишени эстрогена. Исследователи полагают, что ZYD88 может служить потенциальным агентом для лечения метастатического рака предстательной железы [19].

Показаны также безопасность и антиметастатические свойства фитокомпозиции Hang-AmDan, содержащей женьшень ложный (*Panax Notoginseng*), кордицепс военный (*Cordyceps Militaris*), женьшень настоящий (*Panax ginseng* C.A. Mey) и ладанное дерево (*Boswellia Carteri*), в составе адъювантной терапии при РЖ IV стадии и раке легких. При этом препарат снижал побочные реакции, связанные с химиотерапией [20, 21].

Описаны противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства фитоформулы LCS101, включающей 14 компонентов — астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*), порию кокосовидную (*Poria cocos*), атрактилодес большеголовый (*Atractylodes macrocephala*), дерезу китайскую (*Lycium chinense*), бирючину светлую (*Ligustrum lucidum*), пион молочнокветковый (*Paeonia lactiflora*), пион обратнойщевидный (*Paeonia obovata*), мандарин (*Citrus reticulata*), офиопогон японский (*Ophiopogon japonicus*), миллетию сетчатую (*Milletia reticulata*), гедиотис диффузный (*Oldenlandia diffusa*), шлемник байкальский (*Scutellaria barbata*), черноголовку обыкновенную (*Prunella vulgaris*), глению прибрежную (*Glehnia littoralis*). В изучении препарата LCS101 был применен комплексный подход, включающий доклинические (*in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*) и клинические исследования. В селезенке мышей Balb/c, подвергнутых воздействию 5-фторурацила и доксорубина, LCS101 повышал проли-

ферацию Т-клеток. На клеточной линии RAW 264.7 мышинных макрофагов LCS101 способствовал продукции фактора некроза опухолей  $\alpha$ . Также LCS101 *in vitro* продемонстрировал избирательное ингибирование роста (при анализе жизнеспособности клеток) на клеточных линиях РМЖ и рака предстательной железы человека без каких-либо вредных воздействий на нормальные эпителиальные клетки. В образцах крови здоровых доноров LCS101 дозозависимо увеличивал активность естественных клеток-киллеров. Применение LCS101 снижало лейкопению/нейтропению и анемию у пациентов с РМЖ на фоне химиотерапии. Цитотоксическое действие доксорубина и 5-фторурацила при РМЖ усиливалось после воздействия LCS101, при этом препарат проявлял защитный эффект в отношении здоровых клеток. У пациентов, принимающих LCS101 во время химиотерапии, улучшалось качество жизни, реже проявлялись побочные эффекты специфического лечения (слабость, боль, тошнота и рвота) [22].

В наших исследованиях была разработана фармацевтическая композиция, на основе которой создан комплексный фитоадаптоген (КФА). В его состав вошли компоненты экстрактов 40 лекарственных растений, включая женьшень настоящий, аралию маньчжурскую, родиолу розовую, элеутерококк колючий, лимонник китайский, заманиху высокую, лапчатку прямостоячую, бессмертник песчаный, толокнянку обыкновенную, эвкалипт прутовидный, можжевельник обыкновенный, валериану лекарственную, горец птичий, пустырник сердечный и др. Большинство из них являются экстрактами официальных растений (за исключением плодов клюквы и черной смородины, которые относятся к пищевым продуктам). Компонентный состав КФА защищен патентом Российской Федерации [23].

При изучении химического состава КФА с использованием современных физико-химических методов выявлено содержание широкого спектра БАВ. Так, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией в КФА определены БАВ женьшеня — гинзенозиды Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd, Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>2</sub>, Re, Rf, Ro [24], и аралии — аралозиды А, В и С [25]. Кроме того, в препарате выявлены эфирные (летучие) компоненты, аминокислоты, витамины [26, 27].

Показано, что КФА обладает более высокой адаптогенной активностью по сравнению с отдельными ФА. Для разработки способа определения адаптогенной активности было проведено исследование на культуре клеток пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Оценку адаптогенной активности проводили на основании изучения функциональной зависимости индекса пролиферации клеток *Saccharomyces cerevisiae* от содержания адаптогена в энергетически



бедной среде на определенный час культивирования. Выявленная зависимость имеет вид обратной параболы, что является специфичным для индивидуальных адаптогенов и комплексных адаптогенных препаратов. Определенный коэффициент при радикале в формуле, описывающей данную обратную параболу, индивидуален и отличает один адаптоген от любого другого. Чем выше коэффициент, тем более выражена адаптогенная активность препарата. Иными словами, адаптогенная активность определяется по ускорению роста культуры клеток пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на энергетически бедной питательной среде в присутствии препарата [28].

На культурах клеток аденокарциномы яичников, гипернефромы и рака шейки матки человека показан антипролиферативный эффект КФА. В то же время препарат не влиял на пролиферацию нормальных клеток почки эмбриона свиньи [9].

Антимутагенный эффект КФА *in vitro* проявлялся в снижении уровня спонтанных и индуцированных мутаций в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Препарат снижал частоту прямых мутаций, индуцированных УФ-излучением и азотистой кислотой в 3,7 и 33 раза соответственно. Частота спонтанных мутаций устойчивости к канаванину уменьшилась в 6,4 раза, а мутаций в генах *ADE4–ADE8* на пути биосинтеза аденина — более чем в 100 раз. Высокий антимутагенный эффект КФА, вероятно, связан с активизацией систем репарации ДНК [29]. Вместе с тем выявлено снижение частоты хромосомных обменов в лимфоцитах крови пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в результате применения КФА [30].

Пероральное введение КФА мышам-самцам СВА, предрасположенным к развитию спонтанных гепатом (в 100 % случаев в 22 мес), профилактически в течение 1-го месяца онтогенеза, включая завершающий период дифференцировки ткани печени, долговременно повышало экспрессию лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac-1, обеспечивающих контактные взаимодействия иммунных эффекторов и клеток-мишеней. Последнее сопровождалось выраженной инфильтрацией опухолей CD8<sup>+</sup> цитотоксическими лимфоцитами, деструкцией опухолевых узлов, снижением сыровоточного уровня интерлейкинов 6 и 10. В результате выявлено уменьшение частоты возникновения (на 31 %), количества и размеров наследственных гепатокарцином. Средняя продолжительность жизни мышей увеличилась на 23 % при сохранении массы тела, двигательной (поведенческой) активности. Животные имели удовлетворительное качество шерстного покрова без признаков алопеции [31–35].

Комплексный фитоадаптоген проявил радиозащитные свойства у мышей в условиях острого

и пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе, близкой к ЛД<sub>50/30</sub>. Выживаемость животных увеличилась на 40 %. В исследованиях на собаках в условиях острого и пролонгированного  $\gamma$ -облучения КФА способствовал повышению выживаемости животных в среднем на 26,7 %. Отмечено менее глубокое нарушение показателей периферической крови [36, 37].

В экспериментальных исследованиях у мышей на модели возрастной патологии — болезни Паркинсона — показана антиоксидантная и нейропротекторная активность КФА. Препарат достоверно ослаблял развитие гипокинезии и ригидности животных, препятствовал снижению дофамина, его метаболитов, подавлял содержание серотонина и малонового диальдегида в стриатуме мышей практически до нормы. Выявлено также снижение активности каспазы-3 и уровня фрагментации ДНК в черной субстанции, что подразумевает подавление гибели нейронов по типу апоптоза [38].

Препарат сертифицирован в качестве парафармацевтика. По результатам токсикологических исследований на мышах и крысах КФА отнесен к VI классу токсичности — относительно безвредным веществам [39]. Стандартизован с помощью биологических и химических методов [28, 40, 41].

Клинические исследования КФА проводили у пациентов с ДГПЖ (пример доброкачественного процесса), лейкоплакией слизистой оболочки полости рта (СОПР) (пример предракового заболевания), распространенным РЖ (пример инкурабельного рака IV стадии), болезнью Паркинсона (возрастное нейродегенеративное заболевание). Данные исследования дополнили и подтвердили результаты экспериментальных работ.

У пациентов с изученными патологиями выявлено иммуномодулирующее, в том числе интерферогенное, действие КФА, которое выражалось в нормализации показателей иммунного статуса, а также в индукции выработки интерферона  $\gamma$  лимфоцитами периферической крови [42–44]. Кроме того, определена антистрессорная активность КФА, показателем которой может служить снижение под его влиянием уровня стресс-гормона кортизола в сыворотке крови [42–44].

Применение КФА при вышеперечисленных патологиях приводило к подавлению перекисного окисления липидов, что выражалось в достоверном уменьшении уровня малонового диальдегида до нормальных значений. При этом заметно активизировались каталаза и глутатионовая антипероксидная система. Таким образом, КФА проявил выраженную антиоксидантную активность [42–45].

В результате применения КФА у больных с ДГПЖ было выявлено снижение (практически в 3 раза) возрастного уровня частоты хромосомных aberrаций

в лимфоцитах периферической крови. Этот показатель после проведения курса КФА снизился относительно общепопуляционной величины по России и показателей контрольной группы лиц, не имеющих какого-либо контакта с бытовыми, производственными и экологическими вредностями. КФА проявил себя в отношении хромосомных aberrаций как адаптоген, или геропротектор, обладающий антиму-тагенным действием, подтверждая исследования *in vitro* [30]. При ДГПЖ КФА также показал гормо-номодулирующий эффект, повышая уровень тестос-терона и снижая содержание эстрадиола в сыворотке крови. Вместе с тем препарат нормализовал уровень простатического специфического антигена. Приме-нение КФА приводило к уменьшению размеров пред-стательной железы и нормализации уродинамики. Полученные эффекты повышают качество жизни больных, страдающих ДГПЖ, способствуя более мяг-кому развитию возрастных стрессорных реакций, и демонстрируют геропротекторное действие КФА, что согласуется с результатами, полученными на вы-сокоракковых мышах [46].

На примере лейкоплакии СОПР показаны ад-гезиогенные свойства КФА, что подтверждает резуль-таты экспериментальных исследований на высоко-раковых мышах. Как результат влияния КФА на клетках эпителия очага лейкоплакии показан рост экспрессии молекул адгезии ICAM-1, лигандов для эффекторов иммунитета, отмечено повышение экспрессии ре-цепторов, опосредующих апоптоз (Fas APO1), а так-же снижение экспрессии белка-маркера незрелых эпителиоцитов (кератин 17). Поскольку КФА являют-ся индукторами дифференцировки, вероятно, воз-действие КФА связано с восстановлением програм-мы дифференцировки эпителиальных клеток СОПР с вытекающими отсюда последствиями — ослабле-нием ороговения эпителия СОПР, повышением уров-ня физиологической клеточной гибели, а также эли-минацией иммунными эффекторами патологических клеток в очаге лейкоплакии. Применение КФА в ком-плексной терапии больных лейкоплакией СОПР по-вышало эффективность лечения по сравнению с пре-паратами витамина А практически вдвое. В данном исследовании было показано отсутствие привыкания к препарату [47]. Выявленные свойства и лечебное действие КФА в отношении предрака (лейкоплакии) с учетом превентивного эффекта у высокоракковых мышей позволяют отнести КФА к средствам профи-лактики онкологических заболеваний.

Применение КФА при распространенном РЖ оказалось успешным, подтверждая результаты экс-периментов *in vivo* на карциноме Льюис. Сочетание КФА с химиотерапевтическими препаратами позво-лило повысить продолжительность жизни пациентов с 5,7 до 12,4 мес. У больных, получивших только

хирургическое лечение, на фоне до- и послеопера-ционного курсового применения КФА продолжи-тельность жизни увеличилась с 5,8 до 15,5 мес. При этом в группах с применением КФА было отме-чено снижение концентрации опухолевых марке-ров в крови (СА 19—9 и РЭА), которое сохранялось по окончании химиотерапии [45, 48].

Применение КФА у пациентов, страдающих бо-лезнью Паркинсона, на фоне стандартной антипар-кинсонической терапии способствовало снижению тяжести заболевания (уменьшению нарушений по-вседневной и двигательной активности) и сущест-венному улучшению качества жизни больных. Это позволило снизить дозы леводопасодержащих пре-паратов, длительное применение которых оказыва-ет тяжелый побочный эффект и усугубляет инвалид-ность больного. С учетом результатов исследований на животных есть основания полагать, что КФА оказывает нейропротекторное действие, восстанав-ливая дофаминсинтезирующую функцию обратимо поврежденных нейронов и таким образом повышая эффективность комплексной патогенетической те-рапии [44].

Профилактический и лечебный эффект КФА в отношении опухолей может быть связан с наличи-ем в составе препарата растительных соединений фенольной природы [24–25]. Учитывая, что в каче-стве узкобороздочных лигандов такие соединения могут оказывать прямое или опосредованное дей-ствие на процессы репарации ДНК, проявляя анти-канцерогенные эффекты, их считают эффективными в составе препаратов для профилактики и терапии онкологических заболеваний [49].

Следует принять во внимание, что многие из по-добных соединений, в том числе тритерпеновые гли-козиды (гинзенозиды, аралозиды, элеутерозиды, глицирризиновая кислота и др.), способны атаковать мультирецепторные системы плазматических мем-бран, так же как и активировать внутриклеточные стероидные рецепторы. Это обусловлено структурной и функциональной связью этих соединений со сте-роидами. Многие из них принадлежат к семейству стероидных сапонинов [3]. Последние, благодаря своей структуре, обладают широким спектром физио-логической активности. В частности, стероидный скелет обеспечивает способность молекулы встраи-ваться в плазматические мембраны. Стероиды могут связывать ядерные рецепторы, действуя непосред-ственно на транскрипцию мРНК и, соответственно, на синтез белка. Из литературы известно, что подоб-ные вещества защищают нервные клетки от повреж-дений, вызывая задержку дегенерации и предупре-ждая гибель дофаминергических нейронов [3]. Они также являются индукторами дифференцировки, корректорами гомо- и гетеротипических адгезионных

взаимодействий, сочетая противоопухолевые эффекты с усилением резистентности здоровых тканей к повреждению [50]. Обладают антипролиферативной активностью и повышенной индукцией апоптоза в отношении клеток опухоли [51].

Итак, разносторонний характер действия КФА, обеспечивая сочетанное влияние на патогенетические механизмы и коррекцию разных звеньев патологической системы при новообразованиях и процессах старения, вероятно, позволяет потенцировать эффекты, что может соответствовать принципу комплексных патогенетических воздействий.

Таким образом, в результате экспериментальных и клинических исследований было установлено, что КФА обладает свойствами отдельных адаптогенов (при отсутствии эффекта привыкания), в том числе иммуно- и гормонотропными, антимутагенными, радиопротекторными, антиоксидантными, антистрессорными, нейропротекторными; является потенциальным средством онкологической профилактики, противоопухолевым агентом, геропротектором, демонстрируя комплексный характер действия на организм. Вместе с тем препарат стандартизован, что дает возможность корректно его дозировать.

Выявленные эффекты позволяют использовать КФА в условиях техногенных катастроф, в экологически неблагоприятных районах, контингентом с наследственной предрасположенностью к опухолям, а также на предприятиях с вредными условиями труда (атомной, оборонной, химической промышленности и т. п.). Кроме того, представляется перспективным применение КФА для профилактики

инфекционной и общей заболеваемости, в основе которой лежат иммунодефицитные состояния.

Наряду с этим следует отметить, что исследования геропротекторного и противоопухолевого эффектов, модифицирующих защитные реакции организма, в том числе адгезионные взаимодействия в ткани-мишени и реакциях иммунитета, а также уровень биогенных аминов, центральных и периферических, представляются весьма перспективными.

### Заключение

Вышеизложенное может служить обоснованием разработки комплексных адаптогенных препаратов-геропротекторов в целях профилактики и биотерапии онкологических заболеваний, что открывает перспективы в онкогеронтологии при создании комбинированных лекарств-регуляторов для использования в онкологии в частности и геронтологии вообще [52].

Вместе с тем анализ данных литературы убедительно показывает перспективы в лечении онкозаболеваний средствами интегративной медицины, объединяющей современные научные технологии создания лекарств, существующие в рамках традиционной медицины, и достижения комплементарной медицины, в частности применение нетоксичных природных средств, обладающих нормализующим влиянием на различные системы организма. Таким образом, интегративная медицина, учитывающая как достижения современной науки, так и тысячелетнюю мудрость и знания древних целителей, значительно расширяет спектр возможностей лечения, реабилитации, повышения качества и продолжительности жизни онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М.: МИА, 2008. 224 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Y., Davydov M.I. Phytoadaptogens in oncology and gerontology. Moscow: MIA, 2008. 224 p. (In Russ.)].
2. Дардымов И.В., Хасина Э.И. Элеутерококк: тайны «панацеи». СПб.: Наука, 1993. 123 с. [Dardymov I.V., Khasina E.I. Eleutherococcus: the secret of the "panacea". Saint-Petersburg: Nauka, 1993. 123 p. (In Russ.)].
3. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1401(1):49–64. DOI: 10.1111/nyas.13399.
4. Liao L.Y., He Y.F., Li L. et al. A preliminary review of studies on adaptogens: comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide. *Chin Med* 2018;(13):57–61. DOI: 10.1186/s13020-018-0214-9.
5. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):13–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21. [Bocharova O.A., Bocharov E.V., Karpova R.V. et al. Phytoadaptogens in the tumours bioterapy and geriatrics (Part 1). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(2):13–21. (In Russ.)].
6. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.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. [Bocharova O.A., Bocharov E.V., Karpova R.V. et al. Phytoadaptogens in the tumours bioterapy and geriatrics (Part 2). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(3):12–19. (In Russ.)].
7. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: Изд-во РАМН, 2008. 432 с. [Goldberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P. et al. Plants in complex therapy of tumors. Moscow: RAMN Publ., 2008. 432 p. (In Russ.)].

8. Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли: лечение и лекарственная профилактика. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 166 с. [Yaremenko K.V., Pashinsky V.G. Malignant tumors: treatment and drug prevention. Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2003. 166 p. (In Russ.)].
9. Бочарова О.А., Барышников А.Ю. Фитоадаптогены в онкологии. М.: ЗооМедВет, 2004. 138 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu. Phytoadaptogens in oncology. Moscow: ZooMedVet, 2004. 138 p. (In Russ.)].
10. Chan A.S., Yip E.C., Yung L.Y. et al. Immuno-regulatory effects of CKBM on the activities of mitogen-activated protein kinases and the release of cytokines in THP-1 monocytic cells. *Biol Pharm Bull* 2005;28(9):1645–50. DOI: 10.1248/bpb.28.1645.
11. Kim W., Lee W-B., Lee J. et al. Traditional herbal medicine as adjunctive therapy for nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2015;14(3):212–20. DOI: 10.1177/1534735415572881.
12. Ma W.L., Liu R., Huang L.H. et al. Impact of polymorphisms in angiogenesis-related genes on clinical outcomes of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2017;44(5):539–48. DOI: 10.1111/1440-1681.12738.
13. Fu W.M., Lu Y.F., Hu B.G. et al. Long noncoding RNA hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways. *Oncotarget* 2016;7(4):4712–23. DOI: 10.18632/oncotarget.6731.
14. Cai J., Wang H., Zhou S. et al. Effect of Sijunzi decoction and enteral nutrition on T-cell subsets and nutritional status in patients with gastric cancer after operation: a randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2008;6(1):37–40. DOI: 10.3736/jcim20080108.
15. Liang L., Gao C., Li Y. et al. MiR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway. *Cell Death & Disease* 2017;8(8):e2968. DOI: 10.1038/cddis.2017.352.
16. Xiao H., Yang J. Immune enhancing effect of modified sijunzi decoction on patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2011;31(2):164–7. PMID: 21425566.
17. Wu B., Xuan Z.R. Progress in research on applying Sijunzi decoction in treating digestive malignant tumor. *Chin J Integr Med* 2007;13(2):156–9. DOI: 10.1007/s11655-007-0156-z.
18. Yue G.G., Lee J.L., Chan B.C. et al. An innovative anti-cancer Chinese herbal formula exhibited multi-targeted efficacies in metastatic breast cancer mouse model. *Chin Med* 2018;13:64. DOI: 10.1186/s13020-018-0222-9.
19. Zhu Y.S., Huang Y., Cai L.Q. et al. The Chinese medicinal herbal formula ZYD88 inhibits cell growth and promotes cell apoptosis in prostatic tumor cells. *Oncol Rep* 2003;10(5):1633–9. PMID: 12883751.
20. Park J.W., Yoon J., Cho C.K. et al. Survival analysis of stage IV metastatic gastric cancer patients treated with HangAm-Plus. *Chin J Integr Med* 2014;20(1):49–55. DOI: 10.1007/s11655-012-1084-0.
21. Bae K., Kim E., Kong J.S. et al. Integrative cancer treatment may have a survival benefit in patients with lung cancer: A retrospective cohort study from an integrative cancer center in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16048. DOI: 10.1097/MD.00000000000016048.
22. Maimon Y., Samuels N., Cohen Z. et al. Botanical Formula LCS101: A Multi-Targeted Approach to Cancer Care. *Integr Cancer Ther* 2018;17(4):1020–26. DOI: 10.1177/1534735418801528.
23. Бочарова О.А. Фармацевтическая композиция, проявляющая антимутагенное действие. Патент РФ № 2477142. 2013. [Bocharova O.A. Pharmaceutical composition exhibiting an antimutagenic effect. Patent RU №2477142. 2013 (In Russ.)].
24. Карпова Р.В., Шевченко В.Е., Бочаров Е.В. и др. Возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией для количественного и качественного определения биологически активных веществ женьшеня в фитоэкстрактах. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(2):36–46. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-36-46. [Karpova R.V., Shevchenko V.E., Bocharov E.V. et al. Ginsenosides definition in plant extracts by means of high through liquid chromatography with tandem mass-spectrometry. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Biotherapy* 2016;15(2):36–46. (In Russ.)].
25. Казеев И.В., Бочарова О.А., Шевченко В.Е. и др. ТанDEMная масс-спектрометрия в технологии определения аралозидов композиции фитоадаптогенов. *Теоретические основы химической технологии* 2020;54(6):733–7. [Kazeev I.V., Bocharova O.A., Shevchenko V.E. et al. Tandem mass spectrometry in the technology of aralosides determination in phytoadaptogens composition. *Teoreticheskie osnovi himicheskoi tehnologii* = *Theoretical foundations of chemical technology* 2020;54(6):733–7. (In Russ.)].
26. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Определение химического состава летучих соединений фитоадаптогена Фитомикс-40 методом хромато-масс-спектрометрии. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2008;6(5):18–28. [Sheychenko O.P., Bocharova O.A., Krapivkin B.A. et al. Determination of the phytoadaptogen Phytomix-40 volatile compounds chemical composition by chromatography-mass spectrometry. *Voprosi biologicheskoi, medicinskoi i farmaceuticheskoi himii* = *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry* 2008;6(5):18–28. (In Russ.)].
27. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2012;10(5):2–9. [Sheychenko O.P., Bocharova O.A., Krapivkin B.A. et al. Study of complex phytoadaptogen by HPLC. *Voprosi biologicheskoi, medicinskoi i farmaceuticheskoi himii* = *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry* 2012;10(5):2–9. (In Russ.)].
28. Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Куренная О.Н., Княжев В.А. Способ биологического контроля комплексного фитоадаптогена. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2003;136(12):694–9. [Bocharova O.A., Lyzhenkova M.A., Kurenayaya O.N., Knyazhev V.A. Method of a complex phytoadaptogen biological control. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny* = *Bull Exp Biol Med* 2003;136(12):694–9. (In Russ.)].
29. Куренная О.Н., Карпова Р.В., Бочарова О.А. и др. Антимутагенез мультифитоадаптогена в клетках дрожжей-сахаромицетов. *Генетика* 2013;49(12):1364–9. [Kurenayaya 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.)].
30. Бочков Н.П., Бочарова О.А., Аксенов А.А. и др. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинская генетика* 2005;4(1):15–9. [Bochkov N.P., Bocharova O.A., Aksyonov A.A.



- et al. The frequency of chromosomal aberrations in lymphocytes of patients with benign prostatic hyperplasia. *Meditsinskaya genetika* = Medical Genetics 2005;4(1):15–9. (In Russ.).
31. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Ильенко В.А. и др. Лейкоцитарные интегрины при гепатоканцерогенезе мышей высокоракковой линии СВА. *Российский биотерапевтический журнал* 2013;12(3):53–6. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Ilyenko V.A. et al. Leukocyte integrins at hepato carcinogenesis in high-cancer CBA strain of mice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2013;12(3):53–6. (In Russ.).]
  32. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Карпова Р.В. и др. Снижение возникновения гепатом при воздействии фитоадаптогена у высокоракковых мышей СВА. *Российский биотерапевтический журнал* 2014;13(2):73–6. [Bocharova O.A., Bocharov E.V., Karpova R.V. et al. Reduced occurrence of hepatomas in phytoadaptogen exposed high-cancer CBA strain of mice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2014;13(2):73–6. (In Russ.).]
  33. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Вершинская А.А. и др. Лимфоцитарная инфильтрация гепатоканцином мышей высокоракковой линии СВА при воздействии мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе. *Российский биотерапевтический журнал* 2015;14(2):85–90. [Bocharov E.V., Karpova R.V., Vershinskaya A.A. et al. Hepatocarcinomas infiltration lymphocytes in high-cancer CBA mice when multiphytoadaptogen exposed in early postnatal ontogenesis. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2015;14(2):85–90. (In Russ.).]
  34. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Бочарова О.А. и др. Воздействие мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе, улучшающее выживаемость и соматическое состояние мышей высокоракковой линии. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(1):76–81. [Bocharov E.V., Karpova R.V., Bocharova O.A. et al. Multiphytoadaptogen effect in early postnatal ontogenesis improves survival and mice somatic condition of high-cancer CBA strain of mice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2017;16(1):76–81. (In Russ.).]
  35. Бочаров Е.В., Бочарова О.А., Карпова Р.В. и др. Регуляция иммуноадгезивных взаимодействий мультифитоадаптогеном в профилактике спонтанных гепатокарцином. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(2):69–78. [Bocharov E.V., Bocharova O.A., Karpova R.V. et al. Immuno-adhesive regulation using multiphytoadaptogens for spontaneous hepatocarcinomas prevention. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2018;17(2):69–78. (In Russ.).]
  36. Бочаров Е.В., Карпова Р.В., Казеев И.В. и др. Исследование радиозащитной активности мультифитоадаптогена в эксперименте на мышах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2013;57(3):55–8. [Bocharov E.V., Karpova R.V., Kazeev I.V. et al. Investigation of multiphytoadaptogen anti-radiation activity in mice. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya* = Pathological physiology and experimental therapy 2013;57(3):55–8. (In Russ.).]
  37. Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Казеев И.В. и др. Радиозащитная эффективность мультифитоадаптогена в опытах на собаках. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2013;57(4):51–4. [Karpova R.V., Bocharov E.V., Kazeev I.V. et al. Investigation of multiphytoadaptogen anti-radiation activity in dogs experiments. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya* = Pathological physiology and experimental therapy 2013;57(4):51–4. (In Russ.).]
  38. Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Крыжановский Г.Н. и др. Влияние комплексного фитоадаптогена на МФТП-индуцированный паркинсонический синдром у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006;141(5):495–8. [Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Kryzhanovskiy G.N. et al. The effect of phytoadaptogen on MPTP-induced parkinson's syndrome in mice. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny* = Bull Exp Biol Med 2006;141(5):495–8. (In Russ.).]
  39. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Голубева В.А. и др. Токсикологическое изучение препарата Фитомикс-40. *Гигиена и санитария* 1999;5(5):60–1. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Golubeva V.A. et al. Toxicological investigation of Phytomix-40. *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and Sanitation 1999;5(5):60–1. (In Russ.).]
  40. Бочарова О.А., Куренная О.Н., Серебрякова Р.В. и др. Новый способ биологического тестирования препаратов адаптогенов. *Биотехнология* 1993;8(8):28–34. [Bocharova O.A., Kurenaya O.N., Serebryakova R.V. et al. A new biological method of adaptogen preparations testing. *Biotechnologiya* = Biotechnology 1993;8(8):28–34. (In Russ.).]
  41. Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Мезенцева М.В. и др. Фитоадаптоген для профилактической онкологии: иммунобиологические критерии состава. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2003;136(12):670–3. [Bocharova O.A., Lyzhenkova M.A., Mezentsева M.V. et al. Phytoadaptogen for preventive oncology: immunobiological measure of composition. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny* = Bull Exp Biol Med 2003;136(12):670–3. (In Russ.).]
  42. Пожарицкая М.М., Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Воронин В.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Методическое пособие для врачей*. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. 46 с. [Pozharitskaya M.M., Bocharova O.A., Chekalina T.L., Voronin V.F. Modern aspects of pathogenesis and treatment of the oral mucosa leukoplakia. *Methodological manual for physicians*. Moscow: GOU VUNMTs, 2004. 46 p. (In Russ.).]
  43. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Матвеев В.Б. и др. Иммуномодулирующий и интерферогенный эффекты комплексного фитоадаптогена при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2004;3(1):90–5. [Bocharova O.A., Karpova R.V., Matveev V.B. et al. Immunomodulating and interferogenic effects of multiphytoadaptogen in benign prostatic hyperplasia. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2004;3(1):90–5. (In Russ.).]
  44. Бочаров Е.В., Иванова-Смоленская И.А., Полещук В.В. и др. Возможности фитоадаптогена-нейропротектора при лечении нейродегенеративного заболевания (на примере болезни Паркинсона). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010;149(6):619–21. [Bocharov E.V., Ivanova-Smolenskaya I.A., Poleschuk V.V. et al. Phytoadaptogen-neuroprotector in the treatment of a neurodegenerative disease (Parkinson's disease). *Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny* = Bull Exp Biol Med 2010;149(6):619–21. (In Russ.).]
  45. Чулкова С.В., Бочарова О.А., Клименков А.А. и др. Возможности повышения эффективности комплексного лечения распространенного рака же-

- лудка фитоадаптогеном. Российский биотерапевтический журнал 2006;5(2):85–92. [Chulkova S.V., Bocharova O.A., Klimenkov A.A. et al. Possibilities of increasing the effectiveness of integrated treatment of advanced gastric cancer by phytoadaptogen. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2006;5(2):85–92. (In Russ.)].
46. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Карпова Р.В. и др. Коррекция клинических и иммунобиологических показателей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы фитоадаптогеном 2006;141(5):555–9. [Bocharova O.A., Matveev V.B., Karpova R.V. et al. Correction of immunological and clinical parameters in men with benign prostatic hyperplasia by phytoadaptogen. Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny = Bull Exp Biol Med 2006;141(5):555–9. (In Russ.)].
47. Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: патогенез и возможности коррекции фитоадаптогеном. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2004;138(12):652–7. [Bocharova O.A., Pozharitskaya M.M., Chekalina T.L. et al. Leukoplakia of the oral mucosa: pathogenesis and possibilities of phytoadaptogen correcting. Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny = Bull Exp Biol Med 2004;138(12):652–7. (In Russ.)].
48. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А. и др. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009;148(7):96–9. [Bocharova O.A., Davydov M.I., Klimenkov A.A. et al. Prospects for phytoadaptogen using in advanced gastric cancer treatment. Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny = Bull Exp Biol Med 2009;148(7):96–9. (In Russ.)].
49. 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.
50. Wang C., He H., Dou G. et al. Ginsenoside 20(S)-Rh2 Induces Apoptosis and Differentiation of Acute Myeloid Leukemia Cells: Role of Orphan Nuclear Receptor Nur77. J Agric Food Chem 2017;65(35):7687–97. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b02299.
51. 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):3591–98. DOI: 10.3892/mmr.2017.6459.
52. Онкогеронтология: Руководство для врачей / под ред. Анисимова В.Н., Беляева А.М. СПб.: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2017. 512 с. [Oncogerontology: A Guide for Physicians / Ed. Anisimov V.N., Belyaev A.M. Saint-Petersburg: ANNMO Publ. "Oncology Issues", 2017. 512 p. (In Russ.)].

#### 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, В.Б. Матвеев: анализ рукописи.

#### Authors' contributions

O.A. Bocharova: developing the research design, writing the manuscript, manuscript analysis;  
R.V. Karpova, E.V. Bocharov: reviewing of publications of the article's theme; writing the manuscript;  
A.A. Vershinskaya, M.A. Baryshnikova, I.V. Kazeev, V.G. Kucheryanu: reviewing of publications of the article's theme;  
M.V. Kiselevskiy, V.B. Matveev: manuscript analysis.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Бочарова/O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>  
Р.В. Карпова/R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>  
Е.В. Бочаров/E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>  
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 study had no sponsor support.

Статья поступила: 08.06.2020. Принята к публикации: 02.10.2020.

Article submitted: 08.06.2020. Accepted for publication: 02.10.2020.