Overcoming methotrexate induced liver toxicity: a role of triterpenoids

B.A. Frolov[1], O.V. Kalinina[1], A.V. Kirillova[1], A.A. Shtil[2]

ABSTRACT

Liver toxicity remains a key limiting factor in the use of antitumor chemotherapeutics including the drugs for hematological malignancies. This review analyzes molecular mechanisms and clinical manifestations of chemotherapy-associated structural and functional alterations of the liver. In particular, we focused on liver toxicity of methotrexate, the drug used in hematology. Natural compounds of triterpenoid class can protect liver from methotrexate induced damage. The biological effects of triterpenoids include anti-carcinogenesis, anti-inflammatory, immune, anti-oxidative and organ protection activities. Miliacin (3-β-methoxy-Δ18-oleanen), a plant derived triterpenoid, is emerges as a perspective agent for liver protection in combination with methotrexate. Importantly, miliacin does not alter the pharmacokinetics and antitumor potency of methotrexate.

Keywords: methotrexate, triterpenoids, organ toxicity, chemotherapy, hematological malignancies.

[1] State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training «Orenburg State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Orenburg

[2] FSBI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» RAMS, Moscow

Контакты: shtilaa@yahoo.com

Принято в печать: 20 января 2013 г.

Преодоление гепатотоксичности метотрексата: роль тритерпеноидов

Б.А. Фролов[1], О.В. Калинина[1], А.В. Кириллова[1], А.А. Штиль[2]

Р Е Ф Е Р А Т

Проблема гепатотоксичности лекарственных средств, используемых в химиотерапии солидных и гематологических опухолей, остается актуальной. В обзоре приведен анализ молекулярных механизмов и клинических проявлений структурно-функциональных нарушений в печени при проведении химиотерапии. Особое внимание уделено изменениям, вызываемым метотрексатом — одним из базовых препаратов в онкогематологии. Обсуждается возможность ограничения гепатотоксичности метотрексата с помощью природных соединений — тритерпеноидов. Приводятся данные о спектре их биологической активности, включая противоопухолевый, противовоспалительный, иммунотропный, антиоксидативный и органопротективный эффекты. Милиацин (3-β-метокси-Δ^{18}-олеанен) — тритерпеноид растительного происхождения — рассматривается как перспективное средство для защиты печени от токсического воздействия метотрексата. Милиацин не изменяет фармакокинетику и противоопухолевую активность метотрексата.

Ключевые слова:
метотрексат, тритерпеноиды, гепатотоксичность, химиотерапия, онкогематологические заболевания.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ

Структурно-функциональные поражения печени наряду с нефротоксичностью и угнетением кроветворения являются наиболее распространенными и тяжелыми осложнениями противоопухолевой терапии [1–2]. Поражение печени существенно влияет на исход основного заболевания и ухудшает качество жизни пациентов [3–9]. Так, из 1643 женщин, получавших таксол и адриамицин по поводу рака молочной железы, у 26,7 % выявлены ранние проявления гепатотоксичности, а у 7,6 % — поздние [10]. G. Ramadori и S. Cameron [2] наблюдали развитие стеатогенного гепатита у 85 % пациентов, получавших химиотерапию. Выраженная гепатотоксичность отмечена при лечении больных острым лейкозом (57,1 %) и неходжкинскими лимфомами (40 %) [11].

Клинические проявления лекарственных поражений печени многообразны — от бессимптомных кратковременных изменений биохимических тестов до длительной желтухи и тяжелой печеночной недостаточности [12–14]. Литература, посвященная этому вопросу, подтверждает сложность проблемы из-за разнообразия клинического материала, из-за взаимосвязанности патологических процессов у одного и того же пациента, особенностей генетического полиморфизма ферментов метаболизма ксенобиотиков и связанных

[1] ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

[2] ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

с этим вариантов фармакологического ответа [15–17]. Молекулярной основой генетического полиморфизма представляется существование мутантных аллелей генов. У человека полиморфны гены цитохром-зависимых монооксигеназ (CYP 450S): CYPA1/2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 [16].

Выделяют три группы гепатотоксических осложнений: гепатопатии (повышение активности аминотрансфераз, гипербилирубинемия и др.), токсические гепатиты и цирроз печени [18, 19]. Наиболее часты гепатопатии, которые встречаются у 30–60 % больных, а при высокодозной моно- и полихимиотерапии — практически в 100 % случаев [11]. Согласно рекомендациям ВОЗ, определяют пять степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов, в т. ч. проявлений гепатотоксичности: от 0 (отсутствие проявлений) до IV степени (печеночная кома) [20].

Морфологическая картина в печени при ее токсическом поражении, обусловленном химиотерапией, вариабельна и обычно характеризуется гепатоцеллюлярными и холестатическими нарушениями [21]. В качестве структурных маркеров гепатотоксичности выделяют центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз, центролобулярные некрозы, мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов и интрагепатоцеллюлярный холестаз [17].

В зависимости от вида повреждения, продолжительности и интенсивности лекарственного воздействия различают следующие морфологические варианты поражения печени: некроз гепатоцитов III зоны ацинуса; некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальные цитопатии; фиброз; стеатогепатит; поражение сосудов; паренхиматозно-канальцевый холестаз; внутрипротоковый холестаз; склерозирующий холангит [20]. Противоопухолевые препараты могут инициировать любой из этих вариантов. Так, поражения сосудов (вено-окклюзионная болезнь) наиболее часто вызваны циклофосфамидом, адриамицином, тиогуанином, азатиоприном. В патологический процесс вовлекаются малые печеночные вены III зоны ацинуса, высокочувствительные к токсическим агентам. Склерозирующий холангит вызывают 5-фторурацил и 5-фосфоуридин. Меркаптопурин и его производное азатиоприн индуцируют внутриклеточный холестаз, а L-аспарагиназа в 42–78 % случаев вызывает жировую дистрофию органа [11, 20, 22–25]. Как правило, наблюдается комбинация различных нарушений, особенно в условиях полихимиотерапии, длительное применение которой приводит к склерозу центральных вен с формированием внесосудистого и диффузного перисинусоидального фиброза.

Механизм гепатотоксичности противоопухолевых препаратов связывают с их прямым ингибирующим влиянием на мультиферментную систему цитохрома P450-зависимых монооксигеназ [26–28], основная функция которой заключается в превращении гидрофобных липофильных молекул в их полярные водорастворимые аналоги (I фаза биотрансформации ксенобиотиков). Образующиеся метаболиты превращаются в еще более полярные и легко экскретируемые соединения при участии сопряженных с цитохромом P450 ферментных систем II фазы биотрансформации: глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, сульфотрансферазы, эпоксидгидролазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, глутатионредуктазы и др. [29]. Таким образом, при участии цитохрома P450 в ходе монооксигенирования противоопухолевых препаратов образуются их реактивные метаболиты, реализующие специфические фармакологические эффекты, в то же время осуществляется выведение токсических продуктов из организма путем реакций конъюгирования. На основании этих представлений сформировано положение о том, что подавление монооксигеназ, участвующих в биотрансформации химиопрепаратов снижает эффективность химиотерапии не только за счет индукции резистентности, но и в результате неблагоприятного воздействия на метаболические превращения [28]. Ингибирование монооксигеназ сопровождается как снижением противоопухолевой активности антибластомных препаратов, так и увеличением проявлений их токсического действия.

Следует отметить, что наряду с монооксигенированием система цитохрома P450 катализирует и оксидазные реакции с генерацией активных форм кислорода (АФК). Это происходит при аутоокислении оксикомплекса (III стадия каталитического цикла цитохрома P450) с образованием супероксидрадикала и его превращением в H_2O_2 [30–32]. Как правило, цитохром P450 не способен присоединять кислород в отсутствие субстрата, который необходим для достижения высокоспиновой формы атомом железа в геме. Это обстоятельство обеспечивает сдерживание и контролируемость оксидазной реакции. Вместе с тем, некоторые изоформы цитохрома P450 (CYP2E1) содержат железо в высокоспиновом состоянии, поэтому их активность регулируется в гораздо меньшей степени [15]. Таким образом, противоопухолевые препараты, подвергаясь монооксигенированию, преобразуются не только в активные метаболиты, но и проявляют прооксидантную активность. Именно с прооксидантными свойствами большинства противоопухолевых средств (антрациклиновые антибиотики, циклофосфамид, препараты платины и др.) связывают их гепатотоксичность [17, 33–37].

Токсины, образующиеся при активации свободнорадикальных реакций, индуцируют в звездчатых ретикулоцитах (клетках Купфера) и нейтрофилах кислородный «взрыв»; образование АФК и высвобождение провоспалительных цитокинов утяжеляют повреждения паренхимы печени [11, 38]. Следствием служит развитие печеночной недостаточности со снижением детоксицирующей функции органа; это способствует длительному поддержанию высоких концентраций цитостатических средств и их активных метаболитов в крови. Таким образом, формируется порочный круг органных повреждений [11, 39–42]. Последние могут усугубляться развитием иммунных механизмов клеточной деструкции, связанных с приобретением лекарственными веществами или их метаболитами гаптенных свойств в отношении белков паренхимы печени с последующей инициацией иммунных реакций [20].

Важно подчеркнуть, что гепатотоксичность противоопухолевых препаратов вынуждает корректировать план лечения: снижать дозы химиопрепаратов вплоть до полной отмены, увеличивать интервал между курсами, что неблагоприятно сказывается на результатах терапии. В связи с этим изучение механизмов медикаментозных поражений печени и разработка на этой основе подходов к предупреждению и/или ограничению таких поражений представляются актуальной задачей [11, 14, 24, 25, 28].

МЕТОТРЕКСАТ: АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФОРМИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Метотрексат (4-амино-N^{10}-метилптероилглутаминовая кислота; МТХ) — антагонист фолиевой кислоты, одно из важнейших средств лечения онкологических больных (солидные и гематологические опухоли). Среди неопухолевых состояний, при которых показан МТХ, — ревматоидный артрит, псориаз, саркоидоз, диффузные заболевания соединительной ткани, реакции отторжения трансплантата и др. Лечебный эффект МТХ может сопровождаться прямым повреждающим действием на паренхиму печени.

Будучи структурным аналогом фолиевой кислоты, МТХ является ингибитором дигидрофолатредуктазы — ключевого фермента цикла этой кислоты [43–46]. В результате тормозится образование тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для переноса одноуглеродных (С-1) фрагментов при биосинтезе метионина и тимина (перенос метильной группы), серина (перенос оксиметильной группы), образования пуриновых нуклеотидов (формильная группа) и т. д. [47]. Перечисленные вещества играют важную роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот. Отсюда понятны глубокие изменения обмена, возникающие в клетке, подвергнутой воздействию МТХ. Взаимодействие МТХ с дигидрофолатредуктазой представляет собой систему со взаимным истощением в силу высокого сродства фермента к МТХ. Последствия блокирования активности дигидрофолатредуктазы связаны с накоплением в клетке ее субстратов: фолата и дигидрофолата. Повышение внутриклеточного пула этих субстратов приводит к торможению активности другого ключевого фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатдегидрогеназы, в отношении которой фолат и дигидрофолат выступают как ингибиторы. В результате торможения метилентетрагидрофолатдегидрогеназы истощаются запасы 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты, что, в свою очередь, снижает активность фосфорибозилглицинамидтрансформилазы из-за недостатка субстрата. Таким образом, блокируется синтез пуринов [48–49]. Вместе с тем ингибирование метилентетрагидрофолатдегидрогеназы приводит к некоторому накоплению ее субстрата — 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты, которая начинает использоваться в реакциях биосинтеза тимидилата, серина и метионина. Возможно, таким переключением потока фрагментов С-1 в сторону жизненно важных реакций объясняется тот факт, что даже при истощении 96 % восстановленных фолатов лейкозные клетки сохраняют способность к синтезу тимидилата и метионина. Биосинтез последнего при участии метионинсинтазы сопряжен с образованием тетрагидрофолиевой кислоты, пополняющей клеточный пул восстановленных фолатов. Итак, метионинсинтаза играет роль «спасительного пути» синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, а низкая экспрессия данного фермента в опухолевых клетках ассоциируется с их высокой чувствительностью к МТХ [48].

Определены еще два механизма «ускользания» клеток от блокады пуринового обмена под действием МТХ. Основу первого составляет нарушение саморегуляции уровня тетрагидрофолатредуктазы, заключающееся в том, что вызываемое МТХ истощение этого фермента отменяет его участие в ограничении трансляции [50]. Второй механизм состоит в отборе опухолевых клеток с амплифицированным геном дигидрофолатредуктазы. Эти механизмы имеют важное клиническое значение при лейкозах [51].

В последнее время представление о механизмах антиметаболического действия МТХ дополнены данными о его способности ингибировать ферменты синтеза пуринов и тимидилатсинтазу. Особо выраженным ингибирующим эффектом в силу высокого сродства к этим ферментам характеризуется полиглутамат МТХ, образующийся под влиянием фолилполиглутаматсинтазы, которая присоединяет к МТХ до шести остатков глутаминовой кислоты [52].

Транспорт МТХ в клетку происходит с участием белков-переносчиков — фолатных транспортеров [52–58]. У млекопитающих описаны две таких транспортных системы: PCFT/HCP 1 (proton-coupled folate transporter/heme carrier protein 1) с высоким сродством к фолиевой кислоте, но низким сродством к МТХ и его аналогам и транспортер — переносчик восстановленных фолатов RFC (reduced folate carrier 1) — основной путь переноса МТХ и других антагонистов фолиевой кислоты. Выведение МТХ из клетки осуществляется энергозависимыми белками-переносчиками семейства MRP (multidrug resistance-related protein). У мышей с нокаутом обоих аллелей гена *MRP* выявлено значительное накопление МТХ в клетках и резкое повышение его токсичности [59]. Аналогичные результаты получены при определении роли белка MRP2 в выведении из клеток МТХ и его метаболита 7-OH-МТХ [60]. Активность данной транспортной системы превосходила таковую транспортера ABCG2 (ATP-binding cassette G2). Будучи важными детерминантами фармакокинетики МТХ, белки MRP1 и MRP2 нуждаются для своей функции в восстановленном глутатионе (GSH), образующем конъюгаты с лекарственным средством. В аспекте обсуждаемой проблемы существенно, что в печени содержание MRP1 повышено по сравнению с другими органами [61].

МТХ не относится к ксенобиотикам, в биотрансформации которых участвуют монооксигеназы цитохрома Р450 [62, 63]. Активный метаболит МТХ (7-гидрокси-МТХ) [52] образуется в гепатоцитах при участии растворимых цитозольных ферментов — альдегидоксидазы и ксантиноксидазы [64]. Незначительна и способность МТХ к модуляции экспрессии изоформ CYP в печени. В культуре гепатоцитов МТХ вызывал лишь слабые изменения экспрессии *cyp-3a4* [65, 66], *cyp-3a2* [67], *cyp-2b6* [68] и незначительную активацию ядерных рецепторов PXR (pregnane X receptor) — факторов транскрипции генов *cyp-2* и *cyp-3* [16].

Спектр токсичности МТХ широк [69]; активный метаболит 7-гидрокси-МТХ, присутствующий в крови примерно в такой же концентрации, как и неизмененный препарат [52], также вызывает побочные реакции. Токсичность МТХ представляется существенным фактором, ограничивающим его применение [70, 71]. Поражаются различные органы и системы, в т. ч. легочная ткань [72], клетки кишечника, печени, клубочковый и трубчатый эпителий почек [70, 73], кроветворные клетки [74]. Побочные эффекты МТХ обусловлены и общим состоянием организма. Так, стресс снижает терапевтическую эффективность МТХ, но повышает его токсичность [74]. По данным M.A.M. Berends и соавт. [75], повреждение печени у больных, получавших МТХ, коррелировало с

наличием сопутствующих заболеваний — сахарным диабетом, ожирением.

Существенно, что даже при одинаковых дозировках лечебный и токсический эффекты МТХ у разных лиц могут значительно отличаться, что обусловлено, в частности, особенностями фармакогенетики — полиморфизмом генов, регулирующих абсорбцию химиопрепарата, его метаболизм, экскрецию и клеточный транспорт [76–78].

При оценке токсического влияния МТХ и, в частности, гепатотоксичности, основное внимание уделяется способности лекарственного средства индуцировать окислительный стресс [79]. В пользу этого свидетельствуют экспериментальные данные об ограничении повреждений печени, вызванных МТХ, при использовании антиоксидантов: ацетилцистеина [80], мелатонина [81], таурина [82]. Применение этих препаратов ограничивало апоптоз гепатоцитов, способствовало сохранению структуры печеночных клеток, поддерживало активность каталазы, супероксиддисмутазы и уровня восстановленного глутатиона в органе. Наряду с этим происходило снижение хромосомных аберраций в половых и соматических клетках.

Защитное действие антиоксидантов на фоне применения МТХ продемонстрировано и в отношении клеток иммунной системы, что свидетельствует об универсальном значении свободнорадикального окисления в патогенезе повреждений клеток. Такая защита была обнаружена при использовании таурина [70], L-карнитина [83] и β-глюкана [84], проявляясь в снижении клеточного опустошения костного мозга, ограничении апоптоза лимфоцитов в сочетании с меньшим приростом малонового диальдегида (продукт перекисного окисления липидов — ПОЛ) и поддержанием уровня восстановленного глутатиона.

Таким образом, ограничение гепатотоксичности МТХ является актуальной задачей. Ее решению препятствуют две проблемы: неполное понимание механизмов устойчивости к антифолатам [76, 85] и отсутствие четкого представления о механизмах влияния МТХ на редокс-баланс клетки. Тем не менее имеющиеся данные позволяют выделить доминирующие факторы, способствующие толерантности к цитотоксическому эффекту МТХ, включая фармакокинетические аспекты. Среди них очевидны следующие: скорость выведения МТХ из клетки и организма, состояние трансмембранного транспорта химиопрепарата, выраженность экспрессии или активности ферментов-мишеней МТХ, выраженность внутриклеточного пула фолата и антиоксидантный статус клетки [71, 85]. В соответствии с этими представлениями существующие подходы к снижению токсических (побочных) эффектов МТХ направлены на индукцию (или возмещение дефицита) указанных факторов. Однако разнообразие самих подходов свидетельствует не только о важности данной проблемы, но и в известной степени отражает их ограниченную эффективность.

Заслуживает внимания использование средств, обладающих антиоксидантной активностью. Арсенал таких средств достаточно широк и представлен синтетическими и природными антиоксидантами [86]. Среди последних важное значение приобретают препараты растительного происхождения [87], доступность, безопасность и биологическая активность которых определили их широкое использование в медицинской практике, включая протекцию повреждений печени в условиях применения противоопухолевых лекарственных средств [8, 88].

ПРИРОДНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ТРИТЕРПЕНОИДЫ: СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Терпеноидные (или изопреноидные) соединения представляют собой многочисленный класс низкомолекулярных соединений, молекулы которых построены из разветвленных изопреновых C_5-единиц [89]. Терпеноиды образуются из продукта восстановления 3-окси-3-метилглутаровой (мевалоновой) кислоты. Общая стадия биосинтеза терпеноидов протекает одинаково в бактериальных, растительных и животных клетках [89, 90].

Исследование физиологической роли терпеноидов привело к обнаружению новых высокомолекулярных соединений — пренилированных белков, образующихся вследствие присоединения пренильных групп: фарнезила или геранилгеранильного остатка. Пренилтрансферазы, осуществляющие присоединение, обнаружены во всех анализированных линиях клеток и в различных органах млекопитающих; наибольшая ферментативная активность регистрируется в почках, мозге, надпочечниках и легких [91]. Биологический смысл пренилирования состоит в том, что С-концевой участок белка или пептида приобретает липофильные свойства, обеспечивающие ему возможность «заякориваться» на бислойной мембране, что необходимо для функциональной активности [92]. Эта зависимость выявлена при исследовании онкобелков семейства Ras [93]. Важная роль этих белков в регуляции пролиферации клеток известна с 1980-х годов, когда активированный Ras был обнаружен во многих опухолях человека. Поскольку только пренилированные белки могут стимулировать пролиферацию, участвовать в везикулярном транспорте и передаче внутриклеточных сигналов [94], был предложен новый подход к лечению опухолей, основанный на ингибировании пренилтрансфераз белков семейства Ras с помощью ароматических кислот, а также моноциклического монотерпенового углеводорода из плодов цитрусовых — α-лимонена (при лечении рака молочной железы [91]). В настоящее время подобная эпигенетическая терапия используется при лечении миелодиспластических синдромов [95] и включает ингибиторы фарнезилтрансферазы типифарнит (Zamestra, R 115777) и ланофарнит (Sarasar, SCH 66336).

Большая часть известных терпеноидов — вещества специализированного обмена растений, где их основная роль сводится к защите от неблагоприятных воздействий [90]. К монотерпенам относятся соединения, содержащие две изопреновых группировки ($C_{10}H_{16}$). Кроме того, выявлены сесквитерпены ($C_{15}H_{24}$), дитерпены ($C_{20}H_{32}$) и тритерпены ($C_{30}H_{48}$). Последние интенсивно изучаются в связи с многочисленными свойствами, которые используются в медицине [96–100]. Речь идет о различных группах самих тритерпенов [101] и о терпеновых сапонинах (гликозидах), где тритерпены выступают в качестве агликоновой части молекул — сапогенинов [102, 103].

Спектр биологической активности тритерпеноидов, определяющий возможности их практического использования, необычайно широк и включает антигликемическое [104] и гипохолестеринемическое [105] действие, антиноцицептивный эффект [106], активность против бактерий, простейших и вирусов, включая ВИЧ [107, 108].

Значительное число исследований посвящено противоопухолевому действию тритерпеноидов, способных тормозить стадию промоции в двухстадийном канцерогенезе [109] и проявлять противоопухолевую активность [110]. Последнюю связывают с ингибированием тритерпеноидами ДНК-модулирующих ферментов: ДНК-полимеразы [111–113] и топоизомеразы II [114, 115]. Антиканцерогенное действие тритерпеноидов может реализовываться и посредством ингибирования протеинкиназы С, ограничивая фосфорилирование и активацию антиапоптотического белка Bcl-X_L, а также предотвращением накопления апоптогенного сфинголипида церамида [116–118].

Представляет интерес использование тритерпеноидов для преодоления устойчивости опухолевых (в частности, лейкозных) клеток к химиопрепаратам [111, 119], основанное на упомянутой выше способности тритерпенов ингибировать протеинкиназу С. Этому ферменту отводится существенная роль в эпигенетической активации гена *MDR1* (*multidrug-resistance*) и фенотипа множественной лекарственной устойчивости, определяемого как резистентность опухолевых клеток к антрациклиновым антибиотикам, актиномицину, алкалоидам растительного происхождения, подофиллотоксинам, таксанам и другим лекарственным средствам [61, 120, 121].

Значительное количество исследований свидетельствует об иммунотропной активности тритерпеноидов по отношению к клеточным популяциям, участвующим во врожденном и приобретенном иммунитете [122], включая клетки-предшественники гемопоэза [123], лимфоциты [124, 125], макрофаги, дендритные клетки [126] и естественные киллеры [127–129].

Весьма существенно, что иммунотропная активность тритерпеноидов проявляется не только в модуляции иммунных реакций гуморального [130–132] и клеточного типов [124, 127, 133, 134], но и в защите самой иммунной системы благодаря ограничению развития вторичных иммунодефицитов. Наиболее подробно этот вопрос изучен в отношении милиацина (3-β-метокси-Δ^{18}-олеанена). Применение этого фитостерола в условиях комбинированного стресса уменьшало выраженность угнетения иммунного ответа путем ослабления антигенспецифической иммуносупрессии, развивающейся в ходе его формирования, через снижение стресс-индуцированной антигеннеспецифической супрессии, а также путем повышения устойчивости лимфоцитов к апоптогенному действию глюкокортикоидов [135, 136]. Протективный эффект милиацина реализовывался и в условиях иммуносупрессии, индуцированной МТХ [137]. При этом тритерпеноид ослаблял лимфотоксическое действие цитостатика, ограничивал угнетение гуморального и клеточного иммунного ответа, предотвращал депрессию сформированного вакцинального иммунитета и ограничивал подавление продукции цитокинов: интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-12) и интерферона-γ [138–141].

Детально проанализировано противовоспалительное действие тритерпеноидов, которое связывают с повышением устойчивости клеток к повреждениям, а также с их ингибирующим влиянием на продукцию, секрецию и активность гуморальных и клеточных факторов воспаления. Представления о реализации первого из этих механизмов основаны на оценке тритерпеноидов как мембранопротекторов, которые, встраиваясь в мембраны, в силу своей гидрофобности способны укреплять прочность упаковки фосфолипидов и экранировать последние от атаки радикал-частицами или от детергентоподобных факторов [129, 142–145]. Ингибирующее влияние тритерпеноидов на медиаторы и клеточные факторы воспаления включает подавление активности ключевых ферментов 5-липоксигеназного и циклооксигеназного путей превращения арахидоновой кислоты [146–148], уменьшение генерации АФК [117] и оксида азота [149, 150], снижение продукции сериновых протеиназ [151] и металлопротеиназ [152], провоспалительного цитокина ИЛ-1 [153], подавление классического пути активации системы комплемента [154], торможение миграции лейкоцитов в очаг воспаления [155] и ослабление активации макрофагов в присутствии провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей (ФНО-α), ИЛ-1, интерферона-γ [123]. Есть основания полагать, что ряд этих эффектов обусловлен снижением тритерпеноидами экспрессии NFκB [156], относящегося к редокс-чувствительным факторам транскрипции и контролирующего продукцию многих из указанных медиаторов воспалительного процесса. Провоспалительная активность тритерпеноидов может быть связана и с их стероидоподобным действием [157] или с ингибированием активности протеинкиназ А [158] и С [117].

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ТРИТЕРПЕНОИДОВ. ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МИЛИАЦИНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Защитное действие тритерпеноидов в отношении клеток печени изучено в многочисленных экспериментальных моделях токсического повреждения органа различными химическими факторами [159–164], включая противоопухолевые лекарственные средства [165–167]. Гепатопротективный эффект связывают с антиоксидантными свойствами тритерпеноидов — уменьшением активации ПОЛ и повышением устойчивости клеточных структур к свободнорадикальным процессам [168–172]. Подобный эффект наиболее полно изучен на модели экспериментального токсического гепатита, индуцированного действием четыреххлористого углерода [142, 143, 173]. Микросомальное преобразование при участии CYP2E1 ($CCl_4 \rightarrow CCl_3^{\cdot} + H^{\cdot}$) ведет к накоплению свободных радикалов кислорода [30]. Ингибирование окислительного стресса диникотинатом и бис-гемифталатом бетулина [174, 175], уросоловой кислотой [173, 176, 177], азиатской кислотой [170], олеаноловой кислотой [160, 173] ограничивало выраженность повреждений печени и депрессии механизмов антиоксидантной защиты. Гепатопротективный эффект уросоловой кислоты [172] реализовывался и в другой экспериментальной модели токсического гепатита — алкогольной интоксикации, при которой образование свободных радикалов расценивается как доминирующий механизм повреждения органа [178, 179]. Ингибирование тритерпеноидами свободнорадикальных процессов способствует снижению интенсивности воспалительной реакции, при которой образование АФК происходит уже на стадии альтерации [32]. Поскольку воспаление отражает гепатотоксический эффект противоопухолевых препаратов [171], ослабление выраженности этого патологического процесса может ограничивать повреждение гепатоцитов и последующий фиброз печени.

Механизмы антиоксидантного действия тритерпеноидов активно изучаются. Высказывается мнение о способности уросоловой кислоты удалять свободные

радикалы и/или осуществлять их инактивацию [169, 176]. Анализ антиоксидантных свойств глицирризиновой кислоты [180] показал, что данное соединение не является «ловушкой радикалов», т. е. не обладает истинной антирадикальной активностью. Глицирризиновая кислота не влияет на продукцию АФК активированными нейтрофилами, но подавляет эту продукцию при инкубации с фагоцитами, активированными форболовым эфиром и лигандом специфических рецепторов на их мембране — хемотаксическим пептидом N-формил-Мет-Лей-Фен. На основании этих данных сделан вывод о том, что ограничивающее действие глицирризиновой кислоты на генерацию АФК связано с блокадой передачи рецепторного сигнала на НАДФН-оксидазу или с ингибирующим влиянием тритерпеноида на протеинкиназу С. В последнем случае нарушается фосфорилирование компонентов НАДФН-оксидазного комплекса и, следовательно, его активность.

Влияние глицирризиновой кислоты на окислительный статус клетки возможно и через регуляцию активности монооксигеназной системы. Установлено, что это вещество защищает клетки печени (линия HepG2) от афлатоксин-индуцированного стресса как за счет активации глутатионтрансферазы, так и посредством ингибирования метаболической активации гепатотоксина [181]. Эти данные согласуются с результатами исследования [182], показавшими, что соли глицирризиновой кислоты связываются с цитохромом Р450 и снижают скорость гидроксилирования ксенобиотика (анилина) микросомами печени. Приводятся данные о возможности реализации антиоксидантного эффекта тритерпеноидов и на геномном уровне. В частности, показано снижение в гепатоцитах мРНК CYP2E1 — главного прооксидантного изофермента цитохрома Р450 — под влиянием олеаноловой и 18β-глицирризиновой кислот [168, 183].

Наконец, в основе гепатопротективного действия тритерпеноидов может лежать их иммунотропная активность [184]. Правомерность такого предположения подкрепляется данными о регенерации печени при действии иммуномодуляторов [185–189], включая и тритерпеноиды, для которых показана способность стимулировать активность антигенпрезентирующих клеток и субпопуляций лимфоцитов [123, 124, 126, 190].

Особый интерес представляет вопрос об эффективности использования тритерпеноидов для ограничения гепатотоксичности, индуцированной МТХ. Экспериментальное изучение этого вопроса позволило определить такую эффективность для пентациклического тритерпеноида, выделенного из просяного масла, — милиацина. В экспериментах на мышах $(C57Bl6)F_1$ установлена способность милиацина ограничивать МТХ-индуцированные дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, ослаблять гиперферментемию (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза), снижать частоту выявления и выраженность нарушений пигментного обмена, отменять угнетение клиренсной функции печеночных макрофагов. Показан положительный эффект милиацина на восстановления структурных повреждений печени и нормализацию пигментного обмена [191, 192]. Существенно, что гепатопротективное действие тритерпеноида не связано с нарушением фармакокинетики МТХ [193] или с ослаблением его противоопухолевой активности [194]. Более того, милиацин повышал терапевтическую эффективность МТХ по показателям торможения роста опухоли и увеличения продолжительности жизни животных с трансплантированной карциномой Lewis [195].

Анализ механизмов защитного действия милиацина позволил установить, что в его основе антиоксидантная активность, проявляющаяся снижением уровня окислительного стресса в печени животных, подвергнутых действию МТХ. Влияние тритерпеноида на выраженность окислительного стресса определялось как разнонаправленное изменение экспрессии генов *cyp-2e1* и *glured*, продукты которых контролируют окислительно-восстановительный потенциал клетки [196]. Милиацин подавлял МТХ-индуцированную активацию гена *cyp-2e1*.Милиацин ограничивал вызванное МТХ подавление экспрессии гена *glured*.

На основании вышеизложенного сформулированы представления о молекулярных мишенях МТХ, определяющих развитие окислительного стресса, и защитных эффектах милиацина (рис. 1). В соответствии с этими представлениями прооксидантное действие МТХ реализуется в нескольких направлениях. Во-первых, через активацию альдегид- и ксантиноксидаз, осуществляющих его биотрансформацию. Во-вторых, через подавление экспрессии генов (*glured*), контролирующих синтез ферментов, участвующих в регенерации, а возможно, и в продукции [197] главного водорастворимого антиоксиданта — восстановленного глутатиона. В-третьих, через прямое ингибирующее влияние на активность этих ферментов, включая глутатионредуктазу и γ-глутамилцистеинсинтазу [79]. В-четвертых, за счет увеличения потребления восстановленного глутатиона при образовании его конъюгатов с МТХ, облегчающих выведение препарата из клетки. В-пятых, за счет активации гена *cyp-2e1,* контролирующего синтез важнейшего прооксидантного фактора системы цитохрома Р450. Избыточное образование АФК в этих условиях индуцирует активацию свободнорадикальных процессов, сопровождающихся повреждением макромолекул и их комплексов — биомембран, белков. Важно, что этот процесс приобретает самоподдерживающийся характер, поскольку активация свободнорадикального окисления еще в большей степени будет способствовать формированию дефицита факторов антиоксидантной защиты, включая восстановленный глутатион. В этих условиях блокирование милиацином МТХ-индуцированной экспрессии *cyp-2e1* и восстановление экспрессии *glured* служит существенным механизмом ограничения тритерпеноидом окислительного стресса и структурно-функциональных повреждений печени.

Наряду с влиянием на экспрессию генов ведущих факторов поддержания редокс-баланса клетки защитный эффект милиацина при активации окислительного стресса опосредуется также повышением устойчивости мембран к повреждающему действию АФК и продуктов ПОЛ [198, 199]. Оказывая модифицирующее воздействие на липиды, милиацин выступает и как структурный мембранопротектор, способный в условиях генерации АФК поддерживать вязкость мембран на уровне, обеспечивающем необходимую активность мембранозависимых процессов.

В настоящем обзоре проанализированы, главным образом, экспериментальные подходы к ограничению органотоксичности противоопухолевой терапии. Новым аспектом этой проблемы является обоснование дальнейших доклинических и клинических исследований природных тритерпеноидов в качестве средств защиты от гепатотоксичности противоопухолевых препаратов.

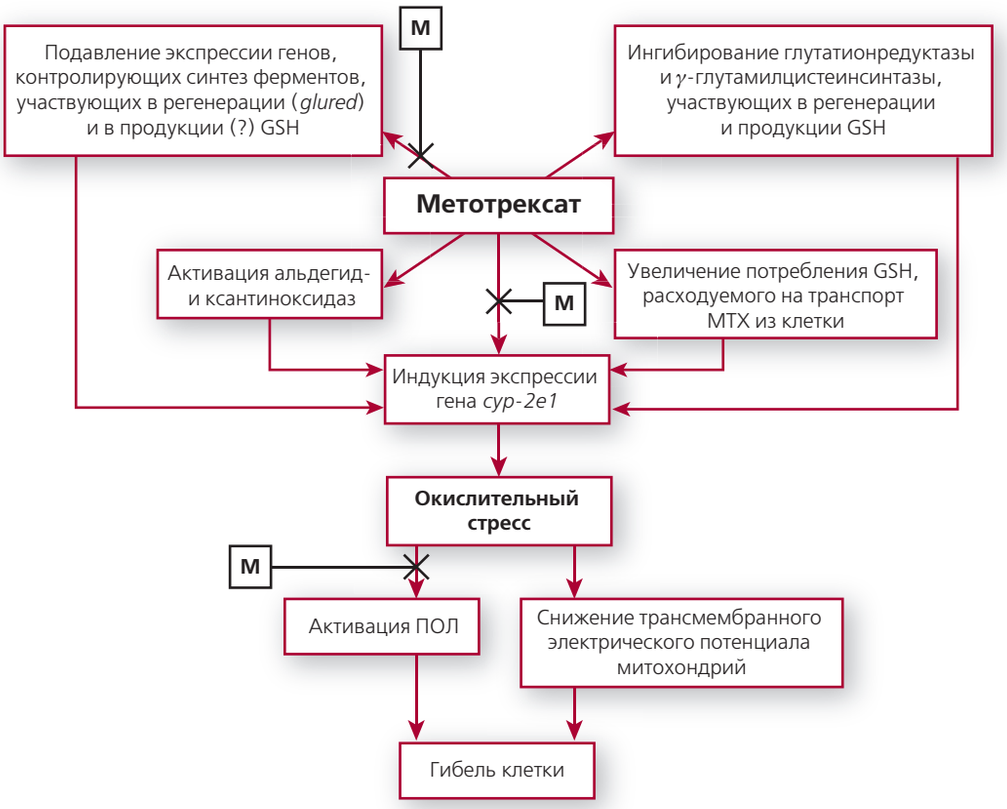

Рис. 1. Механизмы развития метотрексат-индуцированного окислительного стресса и защитные эффекты милиацина
✕ — ингибирование действия метотрексата; GSH — восстановленный глутатион; МТХ — метотрексат; М — милиацин; ПОЛ — перекисное окисление липидов. ↓ — активация, ✕ — ингибирование

Комбинации новых гепатопротекторов с высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, в частности МТХ, — перспективное направление повышения эффективности химиотерапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова А.А. Влияние модифицированных витаминов с антиоксидантным действием на эффективность и токсичность противоопухолевой терапии в эксперименте: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2010.

[Ivanova A.A. Vliyanie modifitsirovannykh vitaminov s antioksidantnym deistviem na effektivnost' i toksichnost' protivoopukholevoi terapii v eksperimente: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Influence of the modified anti-oxidative vitamins on the cancer treatment effectiveness and toxicity in experiments. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Tomsk, 2010.]

2. Ramadori G., Cameron S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. Ann. Hepatol. 2010; 9(2): 133–43.

3. Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б. Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов. Бюлл. эксп. биол. мед. 2002; 134(10): 413–7.

[Grek O.R., Mishenina S.V., Pupyshev A.B. Protektivnoe deistvie enterosgelya na lizosomy pecheni krys pri vvedenii kompleksa tsitostaticheskikh preparatov (Protective effects of enterosgel on rats' liver lysosomes with administration of cytostatic drug complexes). Byull. eksp. biol. med. 2002; 134(10): 413–7.]

4. Ратькин А.В., Саратиков А.С., Чучалин В.С. и др. Гепатопротекторы препятствуют токсическому действию циклофосфана на печень крыс при CCl4-гепатите. Эксп. клин. фармакол. 2005; 5: 47–50.

[Rat'kin A.V., Saratikov A.S., Chuchalin V.S. i dr. Gepatoprotektory prepyatstvuyut toksicheskomu deistviyu tsiklofosfana na pechen' krys pri SSl4-gepatite (Hepatoprotectors preventing toxicological effect of cyclophosphane on rats' liver with CCl4-hepatitis). Eksp. klin. farmakol. 2005; 5: 47–50.]

5. Молодых О.П., Лушникова Е.Л., Клинникова М.Г., Непомнящих Л.М. Структурная реорганизация печени крыс при цитотоксическом действии доксорубицина. Бюлл. эксп. биол. мед. 2006; 141(5): 579–85.

[Molodykh O.P., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Nepomnyashchikh L.M. Strukturnaya reorganizatsiya pecheni krys pri tsitotoksicheskom deistvii doksorubitsina (Restructurization of rats' liver under cytotoxicity of doxorubicin). Byull. eksp. biol. med. 2006; 141(5): 579–85.]

6. Карева Н.П., Ефремов А.Е., Логева М.И. и др. Модификация токсического действия противоопухолевых препаратов под влиянием миллиметровых волн в эксперименте. Патол. физиол. эксп. тер. 2007; 4: 19–21.

[Kareva N.P., Efremov A.E., Logeva M.I. i dr. Modifikatsiya toksicheskogo deistviya protivoopukholevykh preparatov pod vliyaniem millimetrovykh voln v eksperimente (Anti-cancer drugs toxicity modification as an effect of millimetre waves in experiments). Patol. fiziol. eksp. ter. 2007; 4: 19–21.]

7. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. Clin. Liver Dis. 2007; 11(3): 641–62.

8. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2008а.

[Ermolaeva L.A. Gepatotoksichnost' protivoopukholevykh preparatov rastitel'nogo proiskhozhdeniya paklitaksela i etopozida i ee farmakologicheskaya korrektsiya: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Hepatoxicity of anti-cancer drugs with paclitaxel and etoposide herbal preparation and its pharmacological correction. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Tomsk, 2008a.]

9. Carvalho C., Santos R.X., Cardosos S. et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. Curr. Med. Chem. 2009; 16(25): 3267–85.

10. Казюлин А.Н., Вельмер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции. Фарматека 2010; 17: 82–90.

[Kazyulin A.N., Vel'mer L.Z., Koroleva I.A. Problemy gepatotoksichnosti pri provedenii khimioterapii onkologicheskikh zabolevanii i metody ee korrektsii (Hepatoxicity issues of chemotherapy of oncological diseases and methods of its correction). Farmateka 2010; 17: 82–90.]

11. Кинзирская Ю.А., Богуш Т.А., Остапчук Н.В., Фисенко В.Г. Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп. Клин. мед. 2003; 66(4): 56–9.

[Kinzirskaya Yu.A., Bogush T.A., Ostapchuk N.V., Fisenko V.G. Gepatotoksicheskoe deistvie lekarstvennykh preparatov nekotorykh farmakologicheskikh grupp (Hepatoxical effects of drugs belonging to some pharmacologic classes). Klin. med. 2003; 66(4): 56–9.]

12. Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб.: Сатис, 1999.

[Gershanovich M.L., Filov V.A., Akimov M.A., Akimov A.A. Vvedenie v farmakoterapiyu zlokachestvennykh opukholei (Introduction to pharmacotherapy of cancer). SPb.: Satis, 1999.]

13. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., 2002.

[Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii (Fundamentals of toxicology). SPb., 2002.]

14. Куркумов И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. Клин. онкогематол. 2010; 3(1): 60–7.

[Kurkumov I.A. Lekarstvennoe porazhenie pecheni pri lechenii onkogematologicheskikh zabolevanii (Drug induced liver injury in the treatment of oncohematological diseases). Klin. onkogematol. 2010; 3(1): 60–7.]

15. Сибиряк С.В., Вахитов В.А., Курчатова Н.Н. Цитохром Р-450 и иммунная система. Уфа: Гилем, 2003.

[Sibiryak S.V., Vakhitov V.A., Kurchatova N.N. Tsitokhrom R-450 i immunnaya sistema (Cytochrome P-450 and immune system). Ufa: Gilem, 2003.]

16. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С. и др. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.

[Sibiryak S.V., Chereshnev V.A., Simbirtsev A.S. i dr. Tsitokinovaya regulyatsiya biotransformatsii ksenobiotikov i endogennykh soedinenii (Cytokine regulation of biotransformation of xenobiotics and endogenous compounds). Ekaterinburg: UrO RAN, 2006.]

17. Непомнящих Г.И., Дюбанова Г.А., Непомнящих Д.Л. и др. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов. Бюлл. СО РАМН 2008; 6: 86–92.

[Nepomnyashchikh G.I., Dyubanova G.A., Nepomnyashchikh D.L. i dr. Universal'nye strukturnye markery gepatotoksicheskogo vozdeistviya lekarstvennykh preparatov (Universal markers of hepatotoxic influence of medical agents). Byull. SO RAMN 2008; 6: 86–92.]

18. Avelis A., Guzman R., Talavera A. et al. Randomized study for the treatment of adult advanced Hodgkin's disease: epirubicin, vinblastin, bleomycinand dacarbazine (EVBD) versus mitoxantrone, vinblastine and dacarbazine (MVBD). Med. Pediatr. Oncol. 1994; 22(3): 168–72.

19. Bessho F., Kinumaki H., Yokota S. et al. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. Med. Pediatr. Oncol. 1994; 23(2): 111–5.

20. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. Вестн. интенс. тер. 2004; 3: 1–10.

[Larionova V.B., Gorozhanskaya E.G., Kolomeitsev O.A. Gepatotoksichnost' lekarstvennykh preparatov u onkologicheskikh bol'nykh (Drug-induced hepatotoxity in cancer patients). Vestn. intens. ter. 2004; 3: 1–10.]

21. Bak M., Czerniak M., Kicinska-Krogulska M. Toxic liver injuries–a current view on pathogenesis. Part I. Med. Pract. 2011; 62: 47–55.

22. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии. Гематол. трансфузиол. 1998; 43(1): 11–5.

[Gorodetskii V.M. Oslozhneniya protivoopukholevoi terapii (Anticancer therapy complications). Gematol. transfuziol. 1998; 43(1): 11–5.]

23. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Врач 2010; спец. вып.: 4–8. [Shul'pekova Yu.O. Lekarstvennye porazheniya pecheni (Drug-induced liver injuries). Vrach 2010; spets. vyp.: 4–8.]

24. Rubbia-Brandt L. Hepatic lesions induced by systemic chemotherapy for digestive cancer. Ann. Pathol. 2010; 30(6): 421–5.

25. Pessaux P. Chemotherapy's hepatotoxicity: what is the impact on surgery? J. Chir. (Paris) 2010; 147(1): 7–11.

26. Богуш Т.А., Цейлин Г.Я., Бухпы А.Ф. Скорость метаболизма антипирина у онкологических больных при проведении специфической терапии. Вопр. онкол. 1992; 38(4): 1288–93.

[Bogush T.A., Tseilin G.Ya., Bukhpy A.F. Skorost' metabolizma antipirina u onkologicheskikh bol'nykh pri provedenii spetsificheskoi terapii (The rate of antipyrine metabolism in cancer patients administered specific therapy). Vopr. onkol. 1992; 38(4): 1288–93.]

27. Богуш Т.А., Богуш Е.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей. Вопр. онкол. 1995; 41(2): 52–3.

[Bogush T.A., Bogush E.A. Umen'shenie toksichnosti protivoopukholevykh preparatov put' k povysheniyu effektivnosti lecheniya zlokachestvennykh opukholei (Decrease of toxicity of anticancer drugs and increase of effectiveness of cancer treatment). Vopr. onkol. 1995; 41(2): 52–3.]

28. Богуш Т.А., Богуш Е.А., Дурнов Л.А., Сыркин А.Б. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента в клинику. Вестн. РАМН 2002; 1: 37–42.

[Bogush T.A., Bogush E.A., Durnov L.A., Syrkin A.B. Snizhenie toksichnosti i povyshenie effektivnosti protivoopukholevoi khimioterapii putem korrektsii aktivnosti monooksigenaz pecheni: ot eksperimenta v kliniku (Decrease of toxicity of anticancer drugs and increase of effectiveness of antineoplastic chemotherapy by correcting the activity of liver monooxygenases: from the experiment to the clinical practice). Vestn. RAMN 2002; 1: 37–42.]

29. Parke D., Ioannides C., Lewis D. The role of the cytochrome P 450 in the detoxication and activation of drugs and other chemicals. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1991; 69: 537–49.

30. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975.

[Archakov A.I. Mikrosomal'noe okislenie (Microsomal oxidation). M.: Nauka, 1975.]

31. Davydov D. Microsomal monooxygenasis in apoptosis: another target for cytochrome C signaling. Trends Biochem. Sci. 2001; 26: 155–60.

32. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс при воспалении. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008: 13–36.

[Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. Okislitel'nyi stress pri vospalenii. Okislitel'nyi stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya (Oxidative stress in inflammation. Oxidative stress. Pathological states and diseases). Novosibirsk: ARTA, 2008: 13–36.]

33. Олейник А.В. Влияние циклофосфана на перекисное окисление липидов. Вопр. онкол. 1985; XXXI(7): 97–101.

[Oleinik A.V. Vliyanie tsiklofosfana na perekisnoe okislenie lipidov (Effect of cyclophosphane on lipid peroxidation). Vopr. onkol. 1985; XXXI(7): 97–101.]

34. Гольдберг Е.Д., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. Морфология печени в ранние и отдаленные сроки после введения противоопухолевых препаратов. Бюлл. эксп. биол. мед. 1998; 126(11): 561–5.

[Gol'dberg E.D., Fomina T.I., Vetoshkina T.V. Morfologiya pecheni v rannie i otdalennye sroki posle vvedeniya protivoopukholevykh preparatov (Early and late changes in liver morphology after administration of antineoplastic agents). Byull. eksp. biol. med. 1998; 126(11): 561–5.]

35. Stankiewicz A., Skrzydlewska E., Makiela M. Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats. Drug Metabol. Drug Interact. 2002; 19(2): 67–82.

36. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов. Вестн. РАМН. 2009; 11: 17–20.

[Karpova G.V., Fomina T.I., Vetoshkina T.V. Gepatotoksichnost' protivoopukholevykh preparatov (Hepatotoxity of antineoplastic agents). Vestn. RAMN. 2009; 11: 17–20.]

37. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доксорубицина и мексидола. Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. 2011; 1: 101–3.

[Mikulyak N.I., Kinzirskaya Yu.A. Eksperimental'noe izuchenie pokazatelei perekisnogo okisleniya lipidov pri vozdeistvii doksorubitsina i meksidola (Experimental study of lipid peroxidation as exposed to doxorubicin and mexidol). Vestn. Volgogradskogo gos. med. un-ta. 2011; 1: 101–3.]

38. Grattagliano I., Bonfrate L., Diogo C.V. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. World J. Gastroenterol. 2009; 15(39): 4865–76.

39. Богуш Т.А. Монооксигеназы печени и действие противоопухолевых препаратов: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1985.

[Bogush T.A. Monooksigenazy pecheni i deistvie protivoopukholevykh preparatov: Avtoref. dis. … d-ra med. nauk (Liver monooxygenase and effect of antineoplastic agents. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). M., 1985.]

40. Perry M.C. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. Semin. Oncol. 1992: 551–3.

41. Lindros K.D. Zonation of cytochrome P 450 expression. Drug metabolism and toxicity in liver. Gen. Pharmacol. 1997; 28(2): 191–6.

42. McDonnell M.E., Braverman L.E., Patel K.P. Drug-related hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2191–3.

43. Фаульхабер Г.Д. Иммуносупрессивные средства. В кн.: Иммуносупрессивная терапия. Под ред. Д. Нелиуса: Пер. с нем. Под ред. В.А. Насонова. М.: Медицина, 1984: 46–52.

[Faulhaber H.D. Immuno-supressives. In: Immunosuppressive therapy. Ed. by D. Nelius (Russ. ed. H.D. Faulhaber. Immunosupressivnye sredstva. V kn.: Immunosupressivnaya terapiya. Pod red. D. Neliusa: Per. s nem. pod red. V.A. Nasonova). M.: Meditsina, 1984: 46–52.]

44. Чекман И.С. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И.С. Чекмана, А.П. Полещука, О.А. Пятака. Киев: Здоров'я, 1986: 482–3.

[Chekman I.S. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii i farmakoterapii. Pod red. I.S. Chekmana, A.P. Poleshchuka, O.A. Pyataka (Clinical pharmacology and pharmacotherapy reference book. Ed. by I.S. Chekman, A.P. Poleshchuk, O.A. Pyatak). Kiev: Zdorov'ya, 1986: 482–3.]

45. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 10-е изд. М.: Медицина, 1987. Т. 2: 451–2.

[Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva, 10-e izd (Pharmaceuticals. 10th ed.). M.: Meditsina, 1987. T. 2: 451–2.]

46. Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Наглядная фармакология: Пер. с нем. М.: Мир, 2008: 308–10.

[Lullmann H., Mohr K., Hein L. Atlas of pharmacology (Russ. ed. Lyul'man Kh., Mor K., Khain L. Naglyadnaya farmakologiya). M.: Mir, 2008: 308–10.]

47. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Фолиевая кислота. Биологическая химия, 3-е изд. М.: Медицина, 1998: 230–2.

[Berezov T.T., Korovkin B.F. Folievaya kislota. Biologicheskaya khimiya, 3-e izd. (Folic acid. Biological chemistry, 3d ed.). M.: Meditsina, 1998: 230–2.]

48. Воронцов И.Н., Грешилов М.М., Белоусова А.К., Герасимова Г.К. О математическом описании и исследовании закономерностей функционирования цикла фолиевой кислоты. Биохимия 1980; 45(1): 83–97.

[Vorontsov I.N., Greshilov M.M., Belousova A.K., Gerasimova G.K. O matematicheskom opisanii i issledovanii zakonomernostei funktsionirovaniya tsikla folievoi kisloty (Mathematical description and study of the folic acid cycle reactions). Biokhimiya 1980; 45(1): 83–97.]

49. Белоусова А.К., Герасимова Г.К., Воронцов И.Н., Грешилов М.М. Оценка биохимических критериев чувствительности опухолевых клеток к метотрексату с помощью методов математического моделирования. Биохимия 1980; 45(4): 609–21.

[Belousova A.K., Gerasimova G.K., Vorontsov I.N., Greshilov M.M. Otsenka biokhimicheskikh kriteriev chuvstvitel'nosti opukholevykh kletok k metotreksatu s pomoshch'yu metodov matematicheskogo modelirovaniya (Evaluation of biochemical criteria for sensitivity of tumor cells to methotrexate by means of mathematic simulation). Biokhimiya 1980; 45(4): 609–21.]

50. Chu E., Koeller D.M., Casey J.L. et al. Autoregulation of human thymidylate synthase messenger RNA translation by thymidylate synthase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991; 88: 8977–81.

51. Goker E., Waltham M., Kheradpour A. et al. Amplification of the dihydrofolate reductase gene is a mechanism of acquired resistance to methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia and is correlated with p53 gene mutations. Blood 1995; 86: 677–84.

52. Гудман А., Гилман А.Г. Клиническая фармакология. Книга 3: Пер. с англ. М.: ППП, 2006: 1079–83.

[Gudman A., Gilman A.G. Clinical Pharmacology (Russ. ed. Gudman A., Gilman A.G. Klinicheskaya farmakologiya. Kniga 3). M.: PPP, 2006: 1079–83.]

53. Moscow J.A. Methotrexate transport and resistance. Leuk. Lymphoma 1998; 30(3–4): 215–24.

54. Nozari Y., Kusuhara H., Sndou H., Sugiyama Y. Quantitative evaluation of the drug-drug interaction between methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drugs in the renal process based on the contribution of organic anion transporter and reduced folate carrier. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 309(1): 226–34.

55. Nozari Y., Kusuhara H., Kondo T. et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal antiinflammotory drugs on the uptake of methotrexate by human Ridney slices. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007; 322(3): 1162–70.

56. Kneuer C., Honscha K.U., Honscha W. Rat reduced-folate carrier-1 is localized basolaterally in MDCK kidney epithelial cells and contributes to the secretory transport of methotrexate and fluoresceinated methotrexate. Cell Tissue Res. 2005; 320(3): 517–24.

57. Biswal B.K., Verma R.S. Differential usage of the transport systems for folic acid methotrexate in normal human T-lymphocytes and leukemic cells. J. Biochem. 2009; 146(5): 690–703.

58. Yokooji T., Mori N., Murakami T. Site-specific contribution of proton-coupled folate transporter / haem carrier protein 1 in the intestinal absorption of methotrexate in rats. J. Pharm. Pharmacol. 2009; 61(7): 911–8.

59. Kato S., Ito K., Kato Y. et al. Involvement of multidrug resistance-associated protein 1 in intestinal toxicity of methotrexate. Pharm. Res. 2009; 26(6): 1467–76.

60. Vlaming M.L., Pala Z., van Esch A. et al. Functionally overlapping roles of Abcg2 (Bcrp1) and Abcc2 (Mrp2) in the elimination of methotrexate and its main toxic metabolite 7-hydroxymethotrexate in vivo. Clin. Cancer Res. 2009; 15(9): 3084–93.

61. Ставровская А.А. Механизмы лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004: 558–74.

[Stavrovskaya A.A. Mekhanizmy lekarstvennoi ustoichivosti opukholevykh kletok. V kn.: Kantserogenez. Pod red. D.G. Zaridze (Mechanisms of drug resistance of tumor cells. In: Carcinogenesis. Ed. by D.G. Zaridze). M.: Meditsina, 2004: 558–74.]

62. Guitton J., Souillet G., Riviere J.L. et al. Brazier Action of methotrexate on cytochrome P-450 monooxygenases in rats. Study performed with [^{13}C]-aminopyrine micro breath test. Eur. Drug Metab. Pharmacokinet. 1994; 19(2): 119–24.

63. Филимонова А.А., Зиганшин А.У., Зиганшина Л.С. Особенности метаболизма разных лекарственных средств с участием изоферментов цитохрома Р-450. Эксп. клин. фармакол. 2007; 70(3): 66–77.

[Filimonova A.A., Ziganshin A.U., Ziganshina L.S. Osobennosti metabolizma raznykh lekarstvennykh sredstv s uchastiem izofermentov tsitokhroma R-450 (Features of the metabolism of various drugs involving cytochrome P-450 isoenzymes). Eksp. klin. farmakol. 2007; 70(3): 66–77.]

64. Chladek J., Martinkova J., Sispera L. An in vitro study on methotrexate hydroxyiation in rat and human liver. Physiol. Res. 1997; 46(5): 371–9.

65. Baumhakel M., Rasel D., Rao-Schymanski R.A. et al. Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP 3A4 in human liver microsomes. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 39(12): 517–28.

66. Luo G., Cunningham H., Kim S. et al. CYP 3A4 induction by drugs: correlation between a pregnan X receptor reporter gene assay and CYP 3A4 expression in human hepatocytes. Drug Metab. Dispos. 2002; 30(7): 795–804.

67. Cheung R.L., Lee C., Jones E.J., Riddick D.S. Lack of effect of methotrexate on the expression of constitutive hepatic cytochromes P-450 in the male rate. Xenobiotica 1996; 26(5): 503–14.

68. Faucette S.R., Wang H., Hamilton G.A. et al. Regulation of CYP2 B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducens. Drug Metab. Dispos. 2004; 32(3): 348–58.

69. Плетнева Т.В., Степанова Н.С., Байкова В.Н., Кошечкин К.А. Биокинетические параметры показателей токсичности высоких доз метотрексата. Вестн. РУДН. Сер. Мед. 2008; 3: 10–3.

[Pletneva T.V., Stepanova N.S., Baikova V.N., Koshechkin K.A. Biokineticheskie parametry pokazatelei toksichnosti vysokikh doz metotreksata (Biokinetic parameters of markers of toxicity of high dose methotrexate). Vestn. RUDN. Ser. Med. 2008; 3: 10–3.]

70. Cetiner M., Sener G., Sehirl A.O. et al. Taurine protects against methotrexate-induced toxicity and inhibits leukocyte death. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2005; 209(1): 39–50.

71. Neves C., Jorge R., Barcelos A. The network of methotrexate toxicity. Acta Reumatol. Port. 2009; 34(1): 11–34.

72. Lateef O., Shakoor N., Balk R.A. Methotrexate pulmonary toxicity. Exp. Opin. Drug Saf. 2005; 4(4): 723–30.

73. Hickstein H., Wolff D., Stange J., Frei E., Hartung G. Prolonged survival of renal allograft in rats by methotrexate-albumin conjugates as immunosuppressive therapy. Transplant. Proc. 2008; 40(10): 3725–7.

74. Zimecki M., Artym J. Effect of methotrexate on the immune response in selected experimental models. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online) 2004; 58: 226–35.

75. Berends M.A.M., Snoek J., de Jong E.M. et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. Alim. Pharmacol. Ther. 2006; 24(5): 805–12.

76. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. Br. J. Haematol. 2009; 146(5): 489–503.

77. Speletas M., Papadopoulos N., Daiou C. et al. Relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and methotrexate related toxicity in patients with autoimmune diseases receiving folic acid supplementation. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(12): 1791–2.

78. Hughes L.B., Beasley T.M., Patel H. et al. Racial or ethnic differences in allele frequencies of single-nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. J. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65(9): 1213–8.

79. Babiak R.M., Campello A.P., Carnieri E.G., Oliveira M.B. Methotrexate, pentose cycle and oxidative stress. Cell Biochem. Funct. 1998; 16(4): 283–93.

80. Cetinkaya A., Bulbuloglu E., Kurutas E.B., Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. Med. Sci. Monit. 2006; 12(8): 274–8.

81. Jahovic N., Cevik H., Sehirli A.O. et al. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. J. Pineal Res. 2003; 34(4): 282–7.

82. Alam S.S., Hatiz N.A., El-Rahim A.H. Protective role of taurine against genotoxic damage in mice treated with methotrexate and tamoxfine. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2011; 31: 143–52.

83. Sener G., Eksioglu-Demiralp E., Cetiner M. et al. L-Carnitine ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury and inhibits leukocyte death. Cell Biol. Toxicol. 2006; 22(1): 47–60.

84. Sener G., Eksioglu-Demiralp E., Cetiner M. et al. Beta-glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. Eur. J. Pharmacol. 2006; 542(1–3): 170–8.

85. Fotoohi A.K., Alherxioni F. Mechanisms of antifolate resistance and methotrexate efficacy in leukemia cells. Leuk. Lymphoma 2008; 49(3): 410–26.

86. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Эксп. клин. фармакол. 2003; 66(4): 66–70.

[Zaitsev V.G., Ostrovskii O.V., Zakrevskii V.I. Svyaz' mezhdu khimicheskim stroeniem i mishen'yu deistviya kak osnova klassifikatsii antioksidantov pryamogo deistviya (Correlation between chemical structure and a target as basis for classification of direct-acting antioxidants). Eksp. klin. farmakol. 2003; 66(4): 66–70.]

87. Громовая В.Ф., Шаповал Г.С., Миронюк И.Е. Антиоксидантные свойства лекарственных растений. Хим.-фарм. журн. 2008; 42(1): 26–8.

[Gromovaya V.F., Shapoval G.S., Mironyuk I.E. Antioksidantnye svoistva lekarstvennykh rastenii (Antioxidant properties of medicinal plants). Khim.-farm. zhurn. 2008; 42(1): 26–8.]

88. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

[Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. Gepatoprotektory (Hepatoprotectors). M.: GEOTAR-Media, 2010.]

89. Гудвин Т., Мерцер Э. Введение в биохимию растений: Пер. с англ. М.: Мир, 1986. Т. 2: 42–106.

[Goodwin T., Mercer E. Introduction to Plant Biochemistry (Russ. ed. Gudvin T., Mertser E. Vvedenie v biokhimiyu rastenii). M.: Mir, 1986. T. 2: 42–106.]

90. Пасешниченко В.А. Новый альтернативный путь биосинтеза изопреноидов у эубактерий и растений. Биохимия 1998; 63(2): 171–82.

[Paseshnichenko V.A. Novyi al'ternativnyi put' biosinteza izoprenoidov u eubakterii i rastenii (A new alternative non-mevalonate pathway for isoprenoid biosynthesis in eubacteria and plants). Biokhimiya 1998; 63(2): 171–82.]

91. Пасешниченко В.А. Успехи в изучении физиологической активности тритерпеноидов и стероидов. Биохимия 1992; 57(7): 986–1003.

[Paseshnichenko V.A. Uspekhi v izuchenii fiziologicheskoi aktivnosti triterpenoidov i steroidov (Successes in studying the physiological activity of terpenoids and steroids). Biokhimiya 1992; 57(7): 986–1003.]

92. Hemming F.W. Polyprenols. Biochem Soc. Symp. 1970; 29(1): 105–17.

93. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. Патол. физиол. эксп. тер. 1998; 3: 25–44.

[Likhtenshtein A.V., Shapot V.S. Opukholevyi rost: tkani, kletki, molekuly (Tumor growth: tissues, cells, molecules). Patol. fiziol. eksp. ter. 1998; 3: 25–44.]

94. Balch WE. Small GTP-binding proteins in vesicular transport. Trends Biochem. Sci. 1990; 15(12): 473–7.

95. Ширин А.Д. Возможности лечения миелодиспластических синдромов и роль эпигенетической терапии. Клин. онкогематол. 2008; 1(1): 21–33.

[Shirin A.D. Vozmozhnosti lecheniya mielodisplasticheskikh sindromov i rol' epigeneticheskoi terapii (Opportunities of myelodysplastic syndrome treatment and epigenetic therapy). Klin. onkogematol. 2008; 1(1): 21–33.]

96. Leite J.P.V., Oliveira A.B., Lombardi J.A. et al. Trypanocidal activity of triterpenes from Arrabidaea triplinervia and derivatives. Biol. Pharm. Bull. 2006; 29(11): 2307–8.

97. Kanegusuku M., Bastos E.S., de Souza M.M. Phytochemical and analgesic activity of extract, fractions and a 19-hydroxyursane-type triterpenoid obtained from Rubus rosaefolius (Rosaceae). Biol. Pharm. Bull. 2007; 30(5): 999–1002.

98. Wu Z.-J., Ouyang M.-A., Wang C.-Z. et al. Six new triterpenoid saponins from the leaves of Ilex oblonga and their inhibitory activities against TMV replication. Chem. Pharm. Bull. 2007; 55(3): 422–7.

99. Santos R.C., Garcia G.M.D., Saenz, R.M.T., de la Puerta V.R. Antihistaminic and anti-eicosanoid effects of oleanolic and ursolic acid fraction from Helichrysum picardii. Pharmazie 2007; 62(6): 459–62.

100. Fava R.A., Elliott S., Raymond L. The synthetic triterpenoid TP-222 inhibits RANKL stimulation of osteoclastogenesis and matrix metalloproteinase-9 expression. J. Rheumatol. 2007; 34(5): 1058–68.

101. Амосов А.С., Литвиненко В.И. Тритерпеноиды растений родов Glycyrrhiza L. и Meristotropis Fisch. et Mey. Хим.-фарм. журн. 2003; 37(2): 31–42. [Amosov A.S., Litvinenko V.I. Triterpenoidy rastenii rodov Glycyrrhiza L. i Meristotropis Fisch. et Mey (Triterpenoids of plants of genera Glycyrrhiza L. and Meristotropis Fisch. et Mey). Khim.-farm. zhurn. 2003; 37(2): 31–42.]

102. Попов А.М. Механизмы биологической активности гликозидов женьшеня: сравнение с гликозидами голотурий. Вестн. ДВО РАН 2006; 6: 92–104.

[Popov A.M. Mekhanizmy biologicheskoi aktivnosti glikozidov zhen'shenya: sravnenie s glikozidami goloturii (Mechanisms of biological activity of ginsenosides: comparison with holothurian glycosides). Vestn. DVO RAN 2006; 6: 92–104.]

103. Wang Y., Zhang D., Ye W. et al. Triterpenoid saponins from Androsace umbellata and their anti-proliferative activities in human hepatoma cells. Planta Med. 2008; 74(10): 1280–4.

104. Mujoo K., Haridas V., Hoffmann J.J. Triterpenoid saponins from acacia victoriae (Bentham) decrease tumor cell proliferation and induce apoptosis. Cancer Res. 2001; 61: 5486–90.

105. Nishimura K., Miyase T., Noguchi H. Triterpenoid saponins from Ilex kudincha. J. Nat. Prod. 1999; 62: 1128–33.

106. Venkatesh S., Reddy Y.S., Suresh B. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of Sida rhomboidea leaves. J. Ethnopharmacol. 1999; 67: 229–32.

107. Takahira M., Kusano A., Shibato M. et al. Antimalarial activity and nucleoside transport inhibitory activity of the triterpenic constituents of Cimicifuga spp. Biol. Pharm. Bull. 1998; 21: 823–8.

108. Mengoni F., Lichtner M., Battinelli L. et al. In vitro anti-HIV activity of oleanolic acid on infected human mononuclear cells. J. Plant Med. 2002; 68: 111–4.

109. Chowdhury A., Mandal S., Mitta B. et al. Betulinic acid, a potent inhibitor of eukaryotic topoisomerase: identification of the inhibitory step, the major functional group responsible and development of more potent derivatives. Med. Sci. Monit. 2002; 8: 254–65.

110. Sporn M.B., Suh N. Chemoprevention of cancer. Carcinogenesis 2000; 21: 525–30.

111. Ma J., Starck S.R., Hecht S.M. DNA polymerase beta inhibitors from Tetracera boiviniana. J. Nat. Prod. 1999; 62(12): 1660–3.

112. Deng J.Z., Starck S.R., Hecht S.M. DNA polymerase beta inhibitors from Baeckea gunniana. J. Nat. Prod. 1999; 62(12): 1624–6.

113. Deng J.Z., Starck S.R., Hecht S.M. Pentacyclic triterpenoids from Freziera sp. that inhibit DNA polymerase beta. Bioorg. Med. Chem. 2000; 8(1): 247–50.

114. Wada S., Tanaka R., Ida A., Matsunaga S. In vitro inhibitory effects of DNA topoisomerase II by fernane-type triterpenoids isolated from a Euphorbia genus. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998; 20(8): 2829–32.

115. Ma Z.Z., Hano Y., Nomura T., Chen Y.J. Three new triterpenoids from Peganum nigellastrum. J. Nat. Prod. 2000; 63: 390–2.

116. Ochs K., Sobol R.W., Wilson S.H., Kaina B. Cells deficient in DNA polymerase beta are hypersensitive to alkylating agent-induced apoptosis and chromosomal breakage. Cancer Res. 1999; 59(7): 1544–51.

117. Huguet A., del Carmen Recio M., Manez S. Effect of triterpenoids on the inflammation induced by protein kinase C activators, neuronally acting irritants and other agents. Eur. J. Pharmacol. 2000; 410: 69–81.

118. Новиков В.С., Ястребов Д.В., Бахтин М.Ю. Генная регуляция апоптоза. В кн.: Программированная клеточная гибель. Под ред. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996: 72–8.

[Novikov V.S., Yastrebov D.V., Bakhtin M.Yu. Gennaya regulyatsiya apoptoza. V kn.: Programmirovannaya kletochnaya gibel'. Pod red. V.S. Novikova (Gene regulation associated of apoptosis. In: Programmed cell death. Ed. by V.S. Novikov). SPb.: Nauka, 1996: 72–8.]

119. Hasegawa H., Sung J.H., Matsumiya S. et al. Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug-resistant P388 leukemia in vitro through enhanced cytotoxicity by triterpenoids. Planta Med. 1995; 61(5): 409–13.

120. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells. Curr. Drug Targets 2001; 2(1): 57–77.

121. Shtil A.A., Azare J. Redundancy of biological regulation as the basis of emergence of multidrug resistance. Int. Rev. Cytol. 2005; 246: 2–29.

122. Moradali M.F., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaroude G.A. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). Int. Immunopharmacol. 2007; 7(6): 701–24.

123. Suh N., Wang Y., Honda T. et al. A novel synthetic oleanane triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, anti-proliferative, and anti-inflammatory activity. Cancer Res. 1999; 59(2): 336–41.

124. Wang G., Zhao J., Liu J. et al. Enhancement of IL-2 and IFN-gamma expression and NK cells activity involved in the anti-tumor effect of ganoderic acid Me in vivo. Int. Immunopharmacol. 2007; 7(6): 864–70.

125. Chiang L.C., Ng L.T., Chiang W. et al. Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of Plantago species. Planta Med. 2003; 69(7): 600–4.

126. Yu Y.L., Chen I.H., Shen K.Y. et al. A triterpenoid methyl antcinate K isolated from Antrodia cinnamomea promotes dendritic cell activation and Th2 differentiation. Eur. J. Immunol. 2009; 39(9): 2482–91.

127. Tu J., Sun H.X., Ye Y.P. Immunomodulatory and antitumor activity of triterpenoid fractions from the rhizomes of Astilbe chinensis. J. Ethnopharmacol. 2008; 119(2): 266–71.

128. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumor-bearing animals. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2008; 30(2): 243–55.

129. Deng W., Sun H.X., Chen F.Y., Yao M.L. Immunomodulatory activity of 3beta,6beta-dihydroxyolean-12-en-27-oic acid in tumor-bearing mice. Chem. Biodivers. 2009; 6(8): 1243–53.

130. Dotsika E., Karagouni E., Sundquist B. et al. Influence of Quillaja saponaria triterpenoid content on the immunomodulatory capacity of Epstein-Barr virus iscoms. Scand. J. Immunol. 1997; 45: 261–8.

131. Ильичева Т.Н., Проняева Т.Р., Шульц Э.Э. и др. Иммуностимулирующая активность тритерпеноидов растительного происхождения и их производных. ЖМЭИ 2001; 2: 53–6.

[Il'icheva T.N., Pronyaeva T.R., Shul'ts E.E. i dr. Immunostimuliruyushchaya aktivnost' triterpenoidov rastitel'nogo proiskhozhdeniya i ikh proizvodnykh (Immunostimulatory activity of plant based triterpenoids and their derivatives). ZhMEI 2001; 2: 53–6.]

132. Кириллова А.В., Скачков М.В., Панфилова Т.В. и др. Стимуляция иммунитета к столбнячному анатоксину милиацином. Эпидемиол. вакцинопроф. 2003; 6: 36–8.

[Kirillova A.V., Skachkov M.V., Panfilova T.V. i dr. Stimulyatsiya immuniteta k stolbnyachnomu anatoksinu miliatsinom (Stimulation of immunological response to tetanic anatoxin by means of miliacin). Epidemiol. vaktsinoprof. 2003; 6: 36–8.]

133. Chavali S.R., Campbell J.B. Adjuvant effects of orally administered saponins on humoral and cellular immune responses in mice. Immunology 1987; 174(3): 343–59.

134. Кириллова А.В. Иммунотропная активность милиацина: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Пермь, 2004.

[Kirillova A.V. Immunotropnaya aktivnost' miliatsina: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Immunotropic activity of miliacin. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Perm', 2004.]

135. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Полосухина Е.Р. и др. Влияние тритерпеноида милиацина на чувствительность лимфоцитов тимуса и селезенки к апоптозу, индуцированному дексаметазоном. Бюлл. эксп. биол. мед. 2003; 136(10): 382–5.

[Panfilova T.V., Shtil' A.A., Polosukhina E.R. i dr. Vliyanie triterpenoida miliatsina na chuvstvitel'nost' limfotsitov timusa i selezenki k apoptozu, indutsirovannomu deksametazonom (Effect of the triterpenoid miliacin on the sensitivity of lymphocytes in the thymus and spleen to dexamethasone-induced apoptosis). Byull. eksp. biol. med. 2003; 136(10): 382–5.]

136. Панфилова Т.В. Протективная активность милиацина при стресс-индуцированной иммуносупрессии: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Пермь, 2007.

[Panfilova T.V. Protektivnaya aktivnost' miliatsina pri stressindutsirovannoi immunosupressii: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Protective effect of miliacin in stress-induced immunosuppression. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Perm', 2007.]

137. Железнова А.Д. Экспериментальное обоснование применения милиацина для коррекции иммуносупрессии, индуцированной метотрексатом: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Пермь, 2010.

[Zheleznova A.D. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya miliatsina dlya korrektsii immunosupressii, indutsirovannoi metotreksatom: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Experimental justification of miliacin therapy for correction of methotrexate induced immunosuppression. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Perm', 2010.]

138. Железнова А.Д., Калинина О.В. Экспериментальная оценка милиацина как средства реабилитации при вторичном иммунодефиците, индуцированном метотрексатом. Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2006; 3–1(14): 63–6.

[Zheleznova A.D., Kalinina O.V. Eksperimental'naya otsenka miliatsina kak sredstva reabilitatsii pri vtorichnom immunodefitsite, indutsirovannom metotreksatom (Experimental evaluation of miliacin for rehabilitation in methotrexate induced secondary immunodeficiency). Vestn. Ural'skoi med. akad. nauki. 2006; 3–1(14): 63–6.]

139. Железнова А.Д., Железнов Л.М., Штиль А.А., Фролов Б.А. Морфологические проявления защитного влияния милиацина в лимфоидных органах при воздействии метотрексата. Бюлл. эксп. биол. мед. 2007; 144(10): 458–63.

[Zheleznova A.D., Zheleznov L.M., Shtil' A.A., Frolov B.A. Morfologicheskie proyavleniya zashchitnogo vliyaniya miliatsina v limfoidnykh organakh pri vozdeistvii metotreksata (Morphological manifestations of the protective effect of miliacin in lymphoid organs after treatment with methotrexate). Byull. eksp. biol. med. 2007; 144(10): 458–63.]

140. Железнова А.Д., Панфилова Т.В., Скачков М.В. и др. Милиацин предотвращает депрессию иммунитета к столбнячному анатоксину, индуцированную метотрексатом. Эпидемиол. вакцинопроф. 2009; 1: 53–9.

[Zheleznova A.D., Panfilova T.V., Skachkov M.V. i dr. Miliatsin predotvrashchaet depressiyu immuniteta k stolbnyachnomu anatoksinu, indutsirovannuyu metotreksatom (Miliatsin prevents depression of immunity to tetanus toxoid induced by methotrexate). Epidemiol. vaktsinoprof. 2009; 1: 53–9.]

141. Железнова А.Д., Панфилова Т.В., Смолягин А.И. и др. Влияние милиацина на дисфункцию иммунной системы у мышей при действии метотрексата. Иммунология 2009; 5: 298–302.

[Zheleznova A.D., Panfilova T.V., Smolyagin A.I. i dr. Vliyanie miliatsina na disfunktsiyu immunnoi sistemy u myshei pri deistvii metotreksata (The influence of miliacin on dysfunction of the immune system during administration of methotrexate to mice). Immunologiya 2009; 5: 298–302.]

142. Чернов А.Н., Павлова М.М., Олифсон Л.Е. Средство, стабилизирующее биологические мембраны. Авт. свидетельство № 1043860. М., 1983.

[Chernov A.N., Pavlova M.M., Olifson L.E. Sredstvo, stabiliziruyushchee biologicheskie membrany. Avt. svidetel'stvo № 1043860 (Stabilizer of biological membranes. Authorship certificate No. 1043860). M., 1983.]

143. Павлова М.М. Изучение влияний адаптивного стероида проса (3-β-метокси-Δ^{18}олеанена) при токсическом поражении печени CCl4 в эксперименте: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Оренбург, 1984.

[Pavlova M.M. Izuchenie vliyanii adaptivnogo steroida prosa (3-β-metoksi-Δ^{18}oleanena) pri toksicheskom porazhenii pecheni CCl4 v eksperimente: Avtoref. dis. … kand. biol. nauk (The study of adaptive steroid effects of millet (3-β-methoxy-Δ^{18}oleanene) in CCl4 toxic liver injuries in experiment. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of biological sciences). Orenburg, 1984.]

144. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Фролов Б.А. Перекисное окисление липидов и H_2O_2-индукция реактивных метаболитов кислорода в лимфоцитах селезенки мышей (CBAxC57Bl6)F1 в условиях применения тритерпеноида растительного происхождения милиацина. Мат-лы IV конференции иммунологов Урала. Уфа, 2005. Иммунол. Урала. 2005; 1(5): 23–5.

[Panfilova T.V., Shtil' A.A., Frolov B.A. Perekisnoe okislenie lipidov i H_2O_2-induktsiya reaktivnykh metabolitov kisloroda v limfotsitakh selezenki myshei (CBAkhC57Bl6)F1 v usloviyakh primeneniya triterpenoida rastitel'nogo proiskhozhdeniya miliatsina. Mat-ly IV konferentsii immunologov Urala (Lipid and и H_2O_2 peroxidation as induction of oxygen reactive metabolites in mice' spleen lymphocytes (CBAkhC57Bl6)F1 with administration of triterpenoid of natural miliacin. In: Proceeding of the IV Conference of Ural immunologists). Ufa, 2005. Immunol. Urala. 2005; 1(5): 23–5.]

145. Фролов Б.А., Кириллова А.В. Милиацин как мембранопротектор. Защитное действие милиацина при детергент-индуцированной иммуносупрессии. Рос. аллергол. журн. 2011; 4(1): 402–3.

[Frolov B.A., Kirillova A.V. Miliatsin kak membranoprotektor. Zashchitnoe deistvie miliatsina pri detergent-indutsirovannoi immunosupressii (Miliacin as a membrane protector. Protective effect of miliacin in detergent induced immunosuppression). Ros. allergol. zhurn. 2011; 4(1): 402–3.]

146. Suh N., Honda T., Finlay H.J. et al. Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase (iNOS) and inducible cyclooxygenase (COX-2) in mouse macrophages. Cancer Res. 1998; 58: 717–23.

147. Diaz A.M., Abad M.J., Fernandez L. et al. In vitro anti-inflammatory of iridoids and triterpenoid compound isolated from Phillyrea latifolia l. Biol. Pharm. Bull. 2000; 23(11): 1307–13.

148. Homma M., Minami M., Taniguchi C. et al. Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes [letter]. Planta Med. 2000; 66: 88–91.

149. Honda T., Gribble G.W., Suh N. et al. Novel synthetic oleanane and ursane triterpenoids with various enone functionalities in ring A as inhibitors of nitric oxide production in mouse macrophages. J. Med. Chem. 2000; 43: 1866–77.

150. Honda T., Rounds B.V., Bore L. et al. Synthetic oleanane and ursane triterpenoids with modified ring A and C: a series of highly active inhibitors of nitric oxide production in mouse macrophages. J. Med. Chem. 2000; 43: 4233–46.

151. Rajic A., Kweiflo-Okai G., Macrides T. et al. Inhibition of serine proteases by antiinflammatory triterpenoids. Planta Med. 2000; 66: 206–10.

152. Mix K.S., Mengshol J.A., Benbow U. et al. M.P.A synthetic triterpenoid selectively inhibits the induction of matrix metalloproteinases 1 and 13 by inflammatory cytokines. Arth. Rheum. 2001; 44: 1096–104.

153. Huang F.C., Chan W.K., Moriarty K.J. et al. Novel cytokine release inhibitors. Part: Triterpens. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998; 8: 1883–6.

154. Oh S.R., Kinjo J., Ikeda T. Effects of triterpenoids from Pueraria lobata on immunohemolysis: B-D-glucoromic acid plays an active role in anticomplementary acting in vitro. Planta Med. 2000; 66: 506–10.

155. Vazquez B., Avila G., Segura D., Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. J. Ethnofarmacol. 1996; 55: 69–75.

156. Haridas V., Higuchi M., Jayatilake G.S. et al. Avicins: tritrpenoid saponin from Acacia victoriae (Bentham) induce apoptosis by mitochondrial perturbation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 5821–6.

157. Recio M.C., Giner R.M., Manez S. et al. Investigation on the steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from Diospyros leucomelas. Planta Med. 1995; 61: 9–12.

158. Hasmeda M., Kweifio-Okai G., Macrides T. et al. Selective inhibition of eukaryote protein kinases by anti-inflammatory triterpenoids. Planta Med. 1999; 65: 14–8.

159. Жукова Н.А., Семенов Д.Е., Сорокина И.В. и др. Влияние бетулоновой кислоты и ее производного [3-оксо-20-(29)-лупен-28-оил]-3-аминопропионовой кислоты на структуру печени мышей с лимфомой RLS. Бюлл. эксп. биол. мед. 2005; 140(9): 348–51.

[Zhukova N.A., Semenov D.E., Sorokina I.V. i dr. Vliyanie betulonovoi kisloty i ee proizvodnogo [3-okso-20-(29)-lupen-28-oil]-3-aminopropionovoi kisloty na strukturu pecheni myshei s limfomoi RLS (The effects of betulonic acid and its derivative [3-oxo-20(29)-lupene-28-oyl]-3-aminopropionic acid) on the structure of mice' liver with RLS lymphoma). Byull. eksp. biol. med. 2005; 140(9): 348–51.]

160. Tang X.H., Cao J., Fang F. et al. Hepatoprotection of oleanolic acid is related to its inhibition on mitochondrial permeability. Am. J. Chin. Med. 2005; 33(4): 627–37.

161. Сорокина И.В., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г. и др. Изучение влияния бетулоновой кислоты и ее амидных производных на рост и метастазирование перевиваемых опухолей у мышей. Вопр. биол. мед. фарм. хим. 2006; 1: 29–31.

[Sorokina I.V., Zhukova N.A., Tolstikova T.G. i dr. Izuchenie vliyaniya betulonovoi kisloty i ee amidnykh proizvodnykh na rost i metastazirovanie perevivaemykh opukholei u myshei (Effect of betulonic acid and its amid derivatives on tumor growth and metastatic spread in mice). Vopr. biol. med. farm. khim. 2006; 1: 29–31.]

162. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А. и др. Оценка противоопухолевого и антиметастатического эффектов амидов бетулоновой кислоты на мышах с перевиваемой карциномой Льюис. Бюлл. эксп. биол. мед. 2006б; 142(8): 78–81.

[Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Zhukova N.A. i dr. Otsenka protivoopukholevogo i antimetastaticheskogo effektov amidov betulonovoi kisloty na myshakh s perevivaemoi kartsinomoi L'yuis (Anti-tumor and antimetastatic effects of betulonic acid amides in mice with transplantable lewis carcinoma). Byull. eksp. biol. med. 2006b; 142(8): 78–81.]

163. Kinoshita S., Inoue Y., Nakama S. et al. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, Terminalia catappa L. from Okinawa Island and its tannin corilagin. Phytomedicine 2007; 14(11): 755–62.

164. Гольдберг Е.Д., Амосова Е.Н., Зуева Е.П. и др. Повышение эффективности химиотерапевтического и хирургического методов лечения перевиваемых опухолей препаратами солодки. Бюлл. эксп. биол. мед. 2008; 145(2): 213–7.

[Gol'dberg E.D., Amosova E.N., Zueva E.P. i dr. Povyshenie effektivnosti khimioterapevticheskogo i khirurgicheskogo metodov lecheniya perevivaemykh opukholei preparatami solodki (Licorice preparations improve efficiency of chemotherapy and surgical treatment of transplanted tumors). Byull. eksp. biol. med. 2008; 145(2): 213–7.]

165. Позднякова С.В. Морфофункциональное исследование цитопротекторного действия аланинамидных производных бетулоновой кислоты на модели цитотоксического повреждения органов: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. Новосибирск, 2007.

[Pozdnyakova S.V. Morfofunktsional'noe issledovanie tsitoprotektornogo deistviya alaninamidnykh proizvodnykh betulonovoi kisloty na modeli tsitotoksicheskogo povrezhdeniya organov: Avtoref. dis. … d-ra biol. nauk (Morphofunctional study of cytoprotective action of betulonic acid alanineamid derivatives in cytotoxically injured organs. Author's summary of dissertation for the degree of Doctor of biological sciences). Novosibirsk, 2007.]

166. Позднякова С.В., Грек О.Р., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г. Гематопротекторные эффекты бетулоновой кислоты и ее аланинамидных производных в условиях цитостатической гемодепрессии у крыс. Мат-лы III съезда фармакологов России. Психофармакол. и биол. наркол. 2007б; 7(4): тезис 513.

[Pozdnyakova S.V., Grek O.R., Sorokina I.V., Tolstikova T.G. Gematoprotektornye effekty betulonovoi kisloty i ee alaninamidnykh proizvodnykh v usloviyakh tsitostaticheskoi gemodepressii u krys. Mat-ly III s'ezda farmakologov Rossii (Hemoprotective effects of betulonic acid and its alanineamid derivatives on cytostatic hemodepression in rats. In: Proceeding of the III Congress of Russia Pharmacologists). Psikhofarmakol. i biol. narkol. 2007b; 7(4): tezis 513.]

167. Шарапов И.В. Влияние производных бетулина на антиоксидантный гомеостаз и метаболизм ксенобиотиков в печени при экспериментальной полихимиотерапии: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2009.

[Sharapov I.V. Vliyanie proizvodnykh betulina na antioksidantnyi gomeostaz i metabolizm ksenobiotikov v pecheni pri eksperimental'noi polikhimioterapii: Avtoref. dis. … kand. med. nauk (Effect of betulonic derivatives on xenobiotic antioxidant homeostasis and metabolism in liver in experimental polychemo-

therapy. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences). Tomsk, 2009.]

168. Jeong H.G., You H.J., Park S.J. et al. Hepatoprotective effects of 18beta-glycyrrhetinic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. Pharmacol. Res. 2002; 46(3): 221–7.

169. Gao J., Tang X., Dou H. et al. Hepatoprotective activity of Terminalia catappa L. leaves and its two triterpenoids. J. Pharm. Pharmacol. 2004; 56(11): 1449–55.

170. Gao J., Chen J., Tang X. et al. Mechanism underlying mitochondrial protection of asiatic acid against hepatotoxicity in mice. J. Pharm. Pharmacol. 2006; 58(2): 227–33.

171. Грек О.Р., Поздняков С.В., Надеев А.П. и др. Эффективность бетулоновой кислоты и ее аланинамидных производных при восстановлении паренхимы печени крыс в постцитостатический период. Эксп. клин. фармакол. 2005; 68(6): 49–51.

[Grek O.R., Pozdnyakov S.V., Nadeev A.P. i dr. Effektivnost' betulonovoi kisloty i ee alaninamidnykh proizvodnykh pri vosstanovlenii parenkhimy pecheni krys v posttsitostaticheskii period (Efficacy of betulonic acid and its alanineamid derivatives in restoration of the liver parenchyma in rats during a postcytostatic period). Eksp. klin. farmakol. 2005; 68(6): 49–51.]

172. Saravanan R., Pugalendi V. Impact of ursolic acid on chronic ethanol-induced oxidative stress in the rat heart. Pharmacol. Rep. 2006; 58(1): 41–7.

173. Liu J., Liu Y., Mao Q. et al. The effect of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1994; 22(1): 34–40.

174. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Нигматулина Л.Р. и др. Синтез и фармакологическая активность диникотината бетулина. Биоорг. хим. 2002; 28(6): 543–50.

[Flekhter O.B., Karachurina L.T., Nigmatulina L.R. i dr. Sintez i farmakologicheskaya aktivnost' dinikotinata betulina (Synthesis and pharmacological activity of betulin dinicotinate). Bioorg. khim. 2002; 28(6): 543–50.]

175. Карачурина Л.Т., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С. и др. Исследование некоторых фармакологических свойств бисгемифталата бетулина. Эксп. клин. фармакол. 2003; 66(4): 56–9.

[Karachurina L.T., Sapozhnikova T.A., Zarudii F.S. i dr. Issledovanie nekotorykh farmakologicheskikh svoistv bisgemiftalata betulina (Some pharmacological properties of betulin bisgemiftalat). Eksp. klin. farmakol. 2003; 66(4): 56–9.]

176. Martin-Aragon S., de las Heras B., Sanchez-Reus M.I., Benedi J. Pharmacological modification of endogenous antioxidant enzymes by ursolic acid un tetrachloride-induced liver damage in rats and primary cultures of rat hepatocytes. Exp. Toxicol. Pathol. 2001; 53(2–3): 199–206.

177. Gayathri K., Priya D.K., Gunassekaran G.K., Sakthisekaran D. Ursolic acid attenuates oxidative stress-mediated hepatocellular carcinoma induction by diethylnitrosamine in male Wistar rats. Asian Pacif. J. Cancer Prev. 2009; 10(5): 933–8.

178. Lieber C.S. Aetiology and pathogenesis of alcoholic liver disease. Baillieres Clin. Gastroenterol. 1993; 7(3): 581–608.

179. Красиков С.И. Ограничение алкогольных поражений печени и сердца адаптацией к периодической гипоксии: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Челябинск, 1995.

[Krasikov S.I. Ogranichenie alkogol'nykh porazhenii pecheni i serdtsa adaptatsiei k periodicheskoi gipoksii: Avtoref. dis. … d-ra med. nauk (Periodic hypoxia adaptation as a means of controlling of alcohol-induced heart and liver lesions. Author's summary of dissertation for the degree of Doctor of medical sciences). Chelyabinsk, 1995.]

180. Бескина О.А., Абрамов А.Ю., Габдулханова А.Г. Возможные механизмы антиоксидантной активности глицирризиновой кислоты. Биомед. хим. 2006; 52(1): 60–8.

[Beskina O.A., Abramov A.Yu., Gabdulkhanova A.G. Vozmozhnye mekhanizmy antioksidantnoi aktivnosti glitsirrizinovoi kisloty (Possible mechanisms of antioxidant activity of glycyrrhizinic acid). Biomed. khim. 2006; 52(1): 60–8.]

181. Chan H.T., Chan C., Ho J.W. Inhibition of glycyrrhizic acid on aflatoxin B1-induced cytotoxicity in hepatoma cells. Toxicology 2003; 188(2–3): 211–7.

182. Абдулгафарова М.А., Ли В.С., Шеретнев М.П. и др. Исследование антиоксидантных свойств солей глицирризиновой кислоты и их влияния на микросомальную монооксигеназную систему печени. Вопр. мед. хим. 1990; 36(5): 29–31.

[Abdulgafarova M.A., Li V.S., Sheretnev M.P. i dr. Issledovanie antioksidantnykh svoistv solei glitsirrizinovoi kisloty i ikh vliyaniya na mikrosomal'nuyu monooksigenaznuyu sistemu pecheni (Antioxidant properties of glycyrrhizinic acid salts and their effect on microsomal monooxygenase hepatic system). Vopr. med. khim. 1990; 36(5): 29–31.]

183. Jeong H.G. Inhibition of cytochrome P 450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. Toxicol. Lett. 1999; 105(3): 215–22.

184. Сергеев А.В., Шашкина М.Я., Хрусталев С.А. и др. Иммуномодулирующая и антитоксическая активность корня солодки. Рос. биотер. журн. 2006; 5(1): 6.

[Sergeev A.V., Shashkina M.Ya., Khrustalev S.A. i dr. Immunomoduliruyushchaya i antitoksicheskaya aktivnost' kornya solodki (Immunomodulating and antitoxic activity of licorice root). Ros. bioter. zhurn. 2006; 5(1): 6.]

185. Бабаева А.Г. Репаративные процессы и иммунитет. Изв. АН. Сер. биол. 1999б; 6: 261–9. [Babaeva A.G. Reparativnye protsessy i immunitet (Reparative processes and immunity). Izv. AN. Ser. biol. 1999b; 6: 261–9.]

186. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд-во РАМН, 2009.

[Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zotikov E.A. Rol' limfotsitov v operativnom izmenenii programmy razvitiya tkanei (Role of lymphocytes in efficient modification of tissue development). M.: Izd-vo RAMN, 2009.]

187. Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Храмцова Ю.С. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени. Эксп. клин. фармакол. 2006; 69(1): 53–5.

[Yushkov B.G., Danilova I.G., Khramtsova Yu.S. Vliyanie immunomodulyatorov na regeneratsiyu pecheni (Effect of immunomodulators on liver regeneration). Eksp. klin. farmakol. 2006; 69(1): 53–5.]

188. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Абидов М.Т. и др. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при восстановительных процессах в печени. Иммунология 2004; 25(4): 204–6.

[Chereshnev V.A., Yushkov B.G., Abidov M.T. i dr. Morfogeneticheskaya funktsiya immunokompetentnykh kletok pri vosstanovitel'nykh protsessakh v pecheni (Morphogenetic function of immune-competent cells in liver regeneration processes). Immunologiya 2004; 25(4): 204–6.]

189. Muhanna N., Horani A., Doron S., Safadi R. Lymrhocytehepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction. Clin. Exp. Imminol. 2007; 148(2): 338–47.

190. Marciani D.J., Press J.B., Reynolds R.C. et al. Development of semisynthetic triterpenoid saponin derivatives with immune stimulating activity. Vaccine 2000; 18(27): 3141–51.

191. Калинина О.В., Солнышкова Т.Г., Фролов Б.А. Влияние милиацина на структуру печени мышей (CBAxC57Bl6)F1, подвергнутых воздействию метотрексата. Мат-лы науч.-практ. конф. онкологов и врачей общей лечебной сети «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии». Оренбург, 2006: 111–5.

[Kalinina O.V., Solnyshkova T.G., Frolov B.A. Vliyanie miliatsina na strukturu pecheni myshei (CBAxC57Bl6)F1, podvergnutykh vozdeistviyu metotreksata. Mat-ly nauch.-prakt. konf. onkologov i vrachei obshchei lechebnoi seti «Aktual'nye voprosy teoreticheskoi, eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii» (Miliacine effect on the liver structure in mice (CBAxC57Bl6)F1 exposed to methotrexate. In: Proceeding of the Conference of oncologists and physicians of the medical network "Urgent issues of theoretical, experimental and clinical oncology"). Orenburg, 2006: 111–5.]

192. Калинина О.В., Красиков С.И., Шехтман А.М. и др. Гепатопротекторное действие милиацина при токсическом поражении печени метотрексатом. Рос. биотер. журн. 2009; 8(1): 48–54.

[Kalinina O.V., Krasikov S.I., Shekhtman A.M. i dr. Gepatoprotektornoe deistvie miliatsina pri toksicheskom porazhenii pecheni metotreksatom (Hepatoprotective effect of miliacine in methotrexate induced toxic liver lesions). Ros. bioter. zhurn. 2009; 8(1): 48–54.]

193. Калинина О.В., Сингин А.С., Фролов Б.А. и др. Фармакокинетика метотрексата в комбинации с органопротектором милиацином. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(4): 33–7.

[Kalinina O.V., Singin A.S., Frolov B.A. i dr. Farmakokinetika metotreksata v kombinatsii s organoprotektorom miliatsinom (Pharmacokinetics of methotrexate combined with miliacine organ protector). Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN 2009; 20(4): 33–7.]

194. Калинина О.В., Фролов Б.А., Штиль А.А. и др. Влияние милиацина на противоопухолевую активность метотрексата на модели перевиваемой карциномы легких Льюис. Рос. биотер. журн. 2009; 8(4): 45–8.

[Kalinina O.V., Frolov B.A., Shtil' A.A. i dr. Vliyanie miliatsina na protivoopukholevuyu aktivnost' metotreksata na modeli perevivaemoi kartsinomy legkikh L'yuis (Miliacine effect on methotrexate antitumor activity on the pattern of transplantable Lewis lung carcinoma). Ros. bioter. zhurn. 2009; 8(4): 45–8.]

195. Калинина О.В., Фролов Б.А., Штиль А.А., Перетолчина Н.М., Смирнова З.С. Средство, повышающее противоопухолевый эффект метотрексата. Патент на изобретение РФ № 2411947. М., 2011.

[Kalinina O.V., Frolov B.A., Shtil' A.A., Peretolchina N.M., Smirnova Z.S. Sredstvo, povyshayushchee protivoopukholevyi effekt metotreksata. Patent na izobretenie RF № 2411947 (A means of enhancing methotrexate antitumor effect. Patent RUS No. 2411947). M., 2011.]

196. Калинина О.В., Штиль А.А., Колотова Е.С. и др. Экспрессия генов CYP 2E1 и GLU RED в механизме протективного влияния милиацина при метотрексат-индуцированной гепатотоксичности. Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2011; 2/2(35): 30–1.

[Kalinina O.V., Shtil' A.A., Kolotova E.S. i dr. Ekspressiya genov SYP 2E1 i GLU RED v mekhanizme protektivnogo vliyaniya miliatsina pri metotreksat-indutsirovannoi gepatotoksichnosti (CYP 2E1 and GLU RED gene expression in the mechanism of miliacine protective effect in the methotrexate induced hepatotoxicity). Vestn. Ural'skoi med. akad. nauki. 2011; 2/2(35): 30–1.]

197. Wu C.-A., Yang Y.-W. Induction of cell death by saponin and antigen delivery purpose. Pharmaceut. Res. 2004; 21: 271–7.

198. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Фролов Б.А. Тритерпеноид милиацин снижает индуцированное стрессом ПОЛ. Бюлл. эксп. биол. мед. 2006; 141(6): 633–5.

[Panfilova T.V., Shtil' A.A., Frolov B.A. Triterpenoid miliatsin snizhaet indutsirovannoe stressom POL (Triterpenoid miliacine reduces the stress induced lipid peroxidation). Byull. eksp. biol. med. 2006; 141(6): 633–5.]

199. Черешнев В.А., Фролов Б.А., Беляева Н.М. и др. Молекулярные механизмы воспаления. Екатеринбург: Уро РАН, 2010.

[Chereshnev V.A., Frolov B.A., Belyaeva N.M. i dr. Molekulyarnye mekhanizmy vospaleniya (Molecular mechanisms of inflammation). Ekaterinburg: Uro RAN, 2010.]