

ДЖУГАШВИЛИ М., ПОКРОВСКИЙ В. С., СНЕГОВОЙ А. В.
DZHUGASHVILI M., POKROVSKY V. S., SNEGOVOY A. V.**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

Новые возможности в коррекции микронутриентной недостаточности у больных со злокачественными новообразованиями

Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors

Цитирование: DZHUGASHVILI M., POKROVSKY V. S., SNEGOVOY A. V. Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors. *Malignant Tumours* 2016; 2: 55–65.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–55–65

Резюме

Метаболизм опухолевых клеток при онкологических заболеваниях является причиной дефицита микронутриентов, особенно при распространенном опухолевом процессе. На сегодняшний день доказано, что у пациентов со злокачественными новообразованиями имеется дефицит отдельных аминокислот (глицин, аргинин, цистеин, аспарагин, лизин, метионин), витаминов (С, Е, D, группы В) и ряда микроэлементов (цинк, марганец, селен). К сожалению, проблеме микронутриентного дефицита и необходимости ее коррекции при онкологических заболеваниях не уделяется должного внимания. В современных исследованиях, в частности, проведенных у больных гепатоцеллюлярной карциномой в терминальной стадии, показано, что использование препаратов, влияющих на микронутриентный метаболизм (например, Онкоксин), позволяет увеличить аппетит, улучшить качество жизни, общее самочувствие и 2-месячную выживаемость. Таким образом, рациональная коррекция определенных микронутриентов может положительно влиять на общее состояние больных, результаты лечения и открывает новые перспективы в коррекции нарушений метаболизма у онкологических больных.

Abstract

The cancer cell metabolism leads to micronutrient deficiency of micronutrient deficiency, especially in patients with advanced disease. Various studies in patients with malignant tumors revealed the deficit of certain amino acids (glycine, arginine, cysteine, asparagine, lysine, methionine), vitamins (C, E, D, group B), and a number of trace elements (zinc, manganese, selenium). However, the problem of micronutrient deficiency, as well as the necessity of its correction in cancer patients are not widely recognized and poorly implemented by oncologists. The clinical studies in patients with terminal stage of hepatocellular carcinoma have shown that the use of food supplements affecting the micronutrient metabolism (e.g. Oncoxin) can improve appetite, quality of life and well-being. Furthermore, the ability to improve the 2 months overall survival in this group of patients by using of Oncoxin was demonstrated. Thus, the rational correction of micronutrient deficiency can have a positive effect on the general condition of patients and treatment results.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

злокачественные новообразования, микронутриентная недостаточность, Онкоксин

KEY WORDS

malignant tumors, micronutrient deficiency, Oncoxin

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Майя Джугашвили – к.м.н., радиационный онколог, Мадридский институт онкологии (Grupolmo), Мурсия, Испания, e-mail: maia@imoncology.com

CONTACT INFORMATION

Maia Dzhugashvili – MD, PhD, Instituto multidisciplinar oncológico (Imoncology), Murcia, Spain, e-mail: maia@imoncology.com

Покровский Вадим Сергеевич – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комбинированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: vadimpokrovsky@gmail.com

Снеговой Антон Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: anvs2012@gmail.com

Pokrovsky Vadim Sergeevich – MD, PhD, DSc, senior researcher, Lab. of combined chemotherapy, N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: vadimpokrovsky@gmail.com

Snegovoy Anton Vladimirovich – MD, PhD, senior researcher, Dep. of outpatient chemotherapy, N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: anvs2012@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность является распространенной проблемой при онкологических заболеваниях и рассматривается как независимый неблагоприятный фактор, влияющий на выживание онкологических больных [1]. Установлено, что на момент постановки диагноза 60% пациентов с новообразованиями верхних отделов ЖКТ и 45% больных раком легких имеют значительную потерю массы тела [2]. Нутритивная недостаточность развивается в силу множества причин, среди которых анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор, мукозиты, дисфагия, нарушение вкуса, системное воспаление и другие [1]. Энергетический и пластический дефицит в сочетании с микронутриентной недостаточностью приводят к снижению функции иммунной системы, инфекционным послеоперационным осложнениям, потере мышечной массы, слабости, а также способствуют увеличению токсичности и снижению эффективности противоопухолевого лечения. Кроме того, развитие синдрома анорексии-кахексии является непосредственной причиной смерти примерно 20% онкологических больных [1].

Нутритивная недостаточность является фактором повышенного риска в период лечения онкологических больных и приводит к раннему формированию синдрома полиорганной недостаточности, росту медикаментозной нагрузки, увеличению длительности пребывания больных в стационаре и, как следствие, прямых и непрямых затрат на лечение [3].

Коррекция статуса питания способствует улучшению прогноза выживаемости, снижению риска послеоперационных осложнений и повышению качества жизни. Она позволяет обеспечить положительный азотистый баланс, снизить частоту инфекционных осложнений, увеличить

массу тела, уровень альбумина, число лимфоцитов. По данным Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (2003 г.), применение нутритивной поддержки в домашних условиях приводит к увеличению выживаемости до 2 лет у 12–13% онкологических больных с III–IV стадией заболевания [1, 4, 5].

Очевидно, что для пациента необходимо поступление всех питательных веществ, однако в ряде случаев может потребоваться дополнительное количество микронутриентов, выбор которых должен быть обоснован с учетом имеющихся у больного метаболических нарушений, типа опухоли, ее локализации и плана предстоящего лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Общие цели нутритивной поддержки у онкологических больных включают: коррекцию белково-энергетической недостаточности, поддержание висцерального пула белка, снижение частоты нежелательных явлений на фоне лучевой и/или химиотерапии, профилактику и лечение иммуносупрессии, повышение качества жизни [6].

На сегодняшний день для коррекции недостаточности нутритивного статуса применяют: парентеральное, энтеральное питание (включая модульное) и фармакологическое питание [3]. Однако большинство препаратов не учитывают биохимические особенности метаболизма у онкологических пациентов с точки зрения содержания микроэлементов и витаминов. Злокачественные новообразования зачастую сопровождаются микронутриентной недостаточностью, которая отличается от дефицита,

вызванного алиментарными причинами, поскольку имеет свои особенности, определяющиеся типом/локализацией процесса, проводимым лечением. Это позволяет считать актуальной задачу поиска новых комплексов витаминов и микроэлементов для нутритивной поддержки.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

По данным целого ряда исследований витамины необходимы не только в качестве коферментов в составе активных центров различных ферментов или экзогенных прогормонов, но также могут обладать некоторой антипролиферативной активностью [7]. Экспериментально доказаны безопасность использования комплексов витаминов, включая витамины группы В, С, Е, D при раковой кахексии у крыс, отсутствие при этом активации метастазирования, улучшение общего состояния [8].

Опухолевые клетки синтезируют коллагеназы и стромелизин, а также активатор плазминогена, что способствует разрыхлению межклеточного матрикса, нарушению цитоархитектоники клеток и облегчению процессов метастазирования [9]. Витамин С принимает участие в синтезе коллагена и в образовании коллагеновых «мостиков» в соединительной ткани, что позволяет использовать его в период реабилитации после оперативных вмешательств [10]. Также отмечена целесообразность приема витаминов С и Е больными раком почки [11].

Особое значение имеют витамины, участвующие в метаболизме метильных групп (В12, В6, фолиевая кислота), регулирующие процессы репарации и стабилизации структуры нуклеиновых кислот. Их дефицит сопровождается одно- или двупечочными разрывами молекулы ДНК и повреждением хромосом, схожими с таковыми при действии ионизирующего облучения [12]. В ряде исследований установлено, что недостаток данных витаминов наблюдается при раке толстой кишки (с гиперэкспрессией p53) [13], поджелудочной железы [14] и предстательной железы [15]. В других работах было показано, что низкие уровни фолиевой кислоты и витамина В12 усугубляют течение инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), и могут способствовать развитию рака шейки матки из-за влияния на синтез капсидных белков вируса и изменения продукции одного из рибонуклеопротеинов [16]. Дефицит фолиевой кислоты и В12 сопровождается инфекцию *H. pylori*, пернициозную анемию и атрофический гастрит – состояния, предрасполагающие к развитию рака желудка [17]. При сочетанном дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты, вследствие нарушения метаболизма фолатов, существенно возрастает вероятность развития атеросклероза, венозного тромбоза и злокачествен-

ных новообразований [18]. Установлено, что пониженное содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови может повышать риск развития рака желудка и вероятность его метастазирования в лимфатические узлы и печень [19].

Назначение витамина В12 больным раком простаты при установленном его дефиците улучшает соматическое состояние пациентов и не влияет на рост и метастазирование опухоли [20]. Оптимальное потребление фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12 снижает риск развития рака молочной железы [21]. Дополнительный прием никотинамида способствует накоплению 5-фторурацила в метастазах колоректального рака [22].

ЗНАЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Одним из важнейших требований к аминокислотным препаратам является наличие в составе незаменимых аминокислот. В современных препаратах процент незаменимых аминокислот к их общему числу составляет примерно 45–46%. В последнее время важным аспектом является также обязательное включение в состав аминокислотных препаратов заменимых аминокислот, так как это способствует более эффективному синтезу белка [3].

Цистеин оказывает влияние на ферментативные антиоксидантные системы, поскольку его концентрация является скоростью-лимитирующей при синтезе восстановленного глутатиона. Уровень цистеина связан с витаминами В12 и В6, а также метионином, который при деметилировании преобразуется в гомоцистеин – предшественник цистеина. При участии В12 и фолиевой кислоты происходит реметилирование гомоцистеина до метионина, что позволяет сохранять резерв использования метильных групп в организме (поддержание стабильности ДНК). С другой стороны, превращение гомоцистеина в цистеин (В6 – ко-фактор) способствует поддержанию антиоксидантной активности. На первый взгляд представляется логичным использовать дополнительные дозы незаменимой аминокислоты метионина (как резерв метильных групп и источник цистеина), однако было показано, что это может приводить к развитию гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции [23]. Вместе с тем, дефицит метионина сопровождается снижением порога проявлений химической токсичности и играет определенную роль в канцерогенезе [23]. Поэтому очевидным источником поддержания нужной интенсивности метилирования и антиоксидантной активности является цистеин. Его введение в дополнение к витамину В12 и фолиевой кислоте повышает доступность гомоцистеина для реметилирования в метионин и способствует эффективной работе антиоксидантных систем, использующих восстановленный глутатион.

Аргинин является субстратом для трех изоферментов NO-синтаз: эндотелиальной, индуцибельной и нейрональной. Оксид азота выступает в качестве нейротрансмиттера, межклеточного мессенджера, а при образовании пероксинитрит-аниона инициирует нитрозативный стресс [24]. Необходимо отметить, что в регистре клинических исследований, который ведется Национальным институтом здоровья США, зарегистрировано множество испытаний аргинина как лекарственного средства при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, серповидно-клеточная анемия, метаболический синдром, преэклампсия, туберкулез, малярия, гипертензия беременных. Также аргинин активно изучается как иммуноактивный нутриент при сепсисе и у критически больных [25]. Исследуется возможность применения иммунонутрицевтиков, обогащенных аргинином, при раке желудка (NCT01704664), печени (NCT02041871), объёмных абдоминальных хирургических вмешательствах (NCT00512213, NCT01256034), ряде других состояний. Кроме иммуномодулирующей функции L-аргинин может быть важен для профилактики потери мышечной массы при онкологических заболеваниях [26]. Возможность предотвращения потери мышечной массы при раке молочной железы с использованием аргинина в настоящее время изучается в одном из крупнейших университетов США (NCT00497380). Исследуется также способность аргинина улучшать качество жизни и сексуальную функцию у мужчин и женщин, перенесших онкологическое заболевание (NCT00459134, NCT01105130). Другим известным иммунонутрицевтиком является глицин. Кроме иммуномодулирующего действия данная аминокислота обладает противовоспалительным и цитопротективным эффектами [27]. Глицин способен снижать выраженность тканевого повреждения печени, почек, сердца и кишечника при синдроме ишемии-реперфузии, при восстановлении кровообращения после охлаждения [27]. Помимо этих эффектов глицин может уменьшать выраженность системного воспаления, важного фактора развития злокачественных новообразований и раковой кахексии [28, 29]. На модели сепсиса, а также при введении эндотоксина показано, что глицин снижает продукцию ФНО α , ИЛ-6 – ключевых провоспалительных цитокинов, тесно вовлеченных в патофизиологию опухолевого роста и потерю мышечной массы [30, 31]. В экспериментальных работах установлено, что эта аминокислота угнетает активацию ряда транскрипционных факторов, включая ядерный фактор κ B, регулирующий экспрессию генов многих провоспалительных цитокинов и ферментов, участвующих в воспалительных реакциях, таких как ФНО α , ИЛ-6, ЦОГ2 [31]. Влияние на синтез липидных медиаторов воспаления опосредуется также снижением активности фосфолипазы A2 [31]. Важно, что глицин способен снижать нефро- и гепатотоксичность лекарств и ряда токсических

соединений [32]. Например, глицин уменьшает нефротоксичность циклоспорина А. Предполагается, что благодаря угнетению высвобождения из клеток Купфера простагландина E 2, глицин блокирует повреждение печени, вызванное этим препаратом [33].

В основе противовоспалительных эффектов глицина лежит его способность снижать выработку активных форм кислорода (АФК) и уменьшать выраженность оксидативного стресса [34]. Установлено, что при добавлении в пищу глицина минимизируется угнетение активности Mg- и Cu-Zn-супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы и каталазы [34].

Благодаря антиоксидантному действию и снижению продукции ФНО α глицин является антагонистом пролиферативных эффектов таких стимуляторов опухолевого роста, как пероксисомные пролифераторы и некоторые жирные кислоты (например, кукурузное масло) [35]. Кроме того, глицин угнетает рост меланомы B16 на 65%, что может свидетельствовать об универсальных противоопухолевых свойствах этой аминокислоты [36].

В клинических исследованиях было показано, что назначение диеты, обогащенной глицином, у пациентов, получивших оперативное лечение по поводу рака органов ЖКТ, уменьшается интенсивность воспалительной реакции и частота послеоперационных осложнений, включая инфекционные [28]. У лиц с метаболическим синдромом такая диета способствует снижению оксидативного стресса и систолического артериального давления [37]. Недостаточность глицина и цистеина у пожилых ВИЧ-инфицированных сопровождается дефицитом восстановленного глутатиона и, как следствие, нарушением окисления жирных кислот. Дополнительное введение в рацион таким пациентам этих аминокислот приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению массы тела и жировой ткани, увеличению силы скелетной мускулатуры [38].

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Среди микроэлементов наибольшее значение в онкологии имеют селен, цинк, марганец, хром, медь, которые поступают в организм только извне, с пищей. Цинк является незаменимым микроэлементом, проявлениями его дефицита могут быть тяжелые иммунодефициты, уменьшение уровня тестостерона, олигоспермия, потеря мышечной массы [39]. Именно из-за развивающихся тяжелых инфекций при его недостаточности была установлена незаменимость цинка [39]. Позже дефицит цинка был признан причиной многих патологических состояний, включая задержку роста, нейросенсорные нарушения, когнитивные

расстройства, плохое заживление ран [39]. В настоящее время известно более 300 ферментов, для которых цинк является кофактором, и более 1000 транскрипционных факторов, которым этот элемент необходим для функционирования [39].

Цинк обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов. Его внутриклеточный уровень является критическим фактором активации CD4+ Т-лимфоцитов при их взаимодействии с ЛПС-активированными дендритными клетками [40]. Кроме того, внутриклеточный цинк регулирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса [40, 41]. Таким образом, цинк принципиально важен для ключевого этапа специфического иммунного ответа – антигенной презентации.

Помимо этого, цинк определяет нормальное созревание и функционирование нейтрофилов и NK-клеток [42]. Влияние этого микроэлемента на макрофаги разнонаправленное. Дефицит цинка приводит к нарушению фагоцитоза, внутриклеточного киллинга, за счет дисрегуляции ядерного фактора κB активируется синтез ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторых других провоспалительных цитокинов [41, 43].

Недавно было установлено, что цинк обладает антиоксидантным действием. Во-первых, этот микроэлемент ингибирует NADPH-оксидазу – значимый источник активных форм кислорода [44]. Во-вторых, Zn является ко-фактором супероксиддисмутазы – важнейшего фермента антиоксидантных систем и индуктором синтеза металлотронеинов – низкомолекулярных белков с большим количеством цистеина, обладающих способностью связывать тяжелые металлы и гидроксильные радикалы [44]. Дефицит цинка – это весьма распространенное состояние. До 35% пожилых людей в развитых странах имеют недостаточность этого микроэлемента [39]. Есть данные, что около 80% женщин не потребляют с пищей необходимое количество цинка [45]. Его дефицит сопровождается многие онкологические заболевания, такие как рак простаты, легких, яичников [46]. Он развивается у больных, получающих длительную терапию опиоидами по поводу хронической боли [47] или химиотерапию цисплатином [48].

В животной модели было установлено, что маргинальный дефицит цинка связан с гистопатологическими изменениями молочной железы, характерными для раковой трансформации [45]. Кроме того, предполагается, что в основе увеличения уровня Hh лиганда и активации Hh (Hedgehog) сигнального пути, одного из стимуляторов опухолевого роста при некоторых типах рака, лежит дефицит цинка [46]. Также установлено, что в физиологических условиях цинк действует как негативный регулятор Hh сигнального пути [46].

Интересные результаты получены при изучении влияния дополнительного приема цинка с пищей (45 мг/сут) у по-

жилых людей в возрасте 55–87 лет. Оказалось, что подобная интервенция приводит к снижению продукции ФНО, маркеров оксидативного стресса. Но самое главное, прием цинка сопровождается на 66% меньшей частотой инфекционных заболеваний в течение года наблюдения [49]. Важным свойством цинка является его способность корректировать нарушения вкуса, возникающие, в том числе, при онкологических заболеваниях, а также стимулировать потребление пищи, что чрезвычайно актуально при развитии синдрома анорексии-кахексии [50].

Марганец – компонент нескольких ферментов, необходимых для формирования нормальной структуры кости. При изучении экспериментального дефицита марганца у людей было установлено, что он сопровождается дерматитом по типу потницы и нарушениями липидного обмена [51]. Внимание исследователей марганец привлекает в первую очередь как ко-фактор одного из важнейших антиоксидантных ферментов – Mn-изофермента супероксиддисмутазы (Mn-SOD или SOD2), которая экспрессируется в митохондриях млекопитающих [52]. В течение длительного времени роль SOD2 в канцерогенезе только предполагалась, и лишь в 2015 году было опубликовано исследование, в котором получены прямые доказательства вовлеченности этого фермента в канцерогенез [52, 53]. У мышей с дефицитными по SOD2 гепатоцитами изменялась гистологическая картина печени, повышалась экспрессия опухолевых маркеров и увеличивалась чувствительность к канцерогенам [53]. Отсутствие продукции этого фермента клетками гепатомы сопровождалось их конверсией в более злокачественный фенотип и проявлением всех клеточных свойств, ассоциированных с опухолевой трансформацией [53]. При дефиците SOD2 в обеих моделях как *in vivo*, так и *in vitro*, наблюдались проканцерогенные изменения активности двух важнейших сигнальных путей, вовлеченных в опухолевую трансформацию: Wnt/ β -катенинового и связанного с гипоксией [53].

ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ В НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Помимо витаминов и микроэлементов, определенный положительный эффект на течение онкологических заболеваний и качество жизни пациентов могут оказывать различные макромолекулы, входящие в состав биологически активных добавок или лекарственных препаратов: глюкозамин, глицирризин, эпигаллокатехинагаллат и др.

В течение длительного времени глюкозамин использовался для лечения остеоартроза. Его эффективность при этом состоянии по-прежнему является предметом обсуждений, а результаты исследований часто противоречивы. Тем не менее, согласно кохрейновскому обзору, он может

снижать выраженность боли и улучшать функционирование суставов [54]. Благодаря тому, что глюкозамин в США находится в безрецептурном отпуске, а количество пациентов, страдающих остеоартрозом, очень велико, стало возможным оценить популяционные последствия его использования в рамках масштабного эпидемиологического исследования. В результате было установлено, что прием глюкозамина сопровождается снижением риска смерти: в первую очередь, от болезней легких (отношение рисков 0,59) и рака (отношение рисков 0,87) [55]. Это исследование вернуло интерес к глюкозамину. Предполагается, что в основе подобных эффектов глюкозамина лежит его способность уменьшать активность системного воспаления. В клинических исследованиях было показано, что его использование сопровождается снижением уровня С-реактивного белка и простагландина E 2 [56], а в модели экспериментального колита было установлено, что глюкозамин подавляет экспрессию ФНО α , ИЛ-1 β в слизистой оболочке толстой кишки, причем эти эффекты опосредованы угнетением активности ядерного фактора κ B [57].

Глицирризиновая кислота (глицирризин) является иммуномодулятором, гепатопротектором и может использоваться для лечения цирроза печени, а также для профилактики многих вирусных инфекций. В Японии глицирризин зарегистрирован как лекарственный препарат, который традиционно используется при аллергических заболеваниях [58].

Исследования противоопухолевых свойств глицирризина активно продолжаются. Только за последние несколько лет были опубликованы десятки статей, описывающие механизмы, благодаря которым этот гликозид блокирует метаболизм опухолевых клеток. В настоящее время считается, что основным из них является способность связываться с белком HMGB1 и, как следствие, ингибировать опухолевое микроокружение и ангиогенез [59]. Были установлены другие эффекты глицирризина. Так, в культуре клеток аденокарциномы легких A549 и NCI-H23 глицирризин угнетает экспрессию и активность тромбосан-синтетазы и вызывает связанный с этим апоптоз опухолевых клеток [60]. Кроме того, было показано, что глицирризин подавляет рост клеток глиобластомы человека линии U251 (влияние на пролиферацию и апоптоз исследователи объясняют снижением экспрессии ядерного фактора κ B) [61]; предотвращает развитие рака толстой кишки в модели с использованием диметилгидразина (при угнетении экспрессии ядерного фактора κ B, ЦОГ-2, сосудистого эндотелиального фактора роста, ФНО α и увеличении сигнальных молекул апоптоза) [62], вызывает гибель клеток лейкоза мышей линии WENI-3 (активируя сразу несколько сигнальных путей апоптоза и подавляя пролиферативные стимулы) [63, 64]. Очевидно, что глицирризин не может рассматриваться как полноценный противоопухолевый препарат, однако

его действие может быть использовано для модификации биологических реакций у пациентов с онкологическими заболеваниями [64]. Уже опубликованы данные клинических исследований, свидетельствующие о высокой профилактической эффективности этого вещества в отношении гепатоклеточной карциномы у больных хроническим гепатитом С, не отвечающих на терапию интерфероном [65, 66].

Глицирризину свойственно не только противоопухолевое и противовоспалительное действие. Он обладает широким спектром гепатопротективных эффектов, которые были продемонстрированы в клинических испытаниях. Установлено, что глицирризин приводит к значительному снижению активности АЛТ и улучшению гистологической картины печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию интерферон + рибавирин [67], при раннем назначении предотвращает прогрессирование аутоиммунного гепатита [68]. При инфекционном мононуклеозе, осложненном нарушением функции печени, глицирризин не только способствует ее более быстрому восстановлению, но также проявляет иммуномодулирующее действие, положительно влияя на клеточный иммунитет [69]. Гепатопротективные свойства глицирризина могут быть важны при токсическом поражении печени, вызванном химиотерапией. Эта особенность была показана у больных раком желудка. Установлено, что применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [70].

Эпигаллокатехинагаллат (ЭГКГ) – природный полифенол, один из основных компонентов экстракта зеленого чая. Полифенолы давно привлекали внимание исследователей благодаря своей высокой антиоксидантной активности. Поскольку в основе канцерогенеза и опухолевой прогрессии лежит активация продукции активных форм кислорода, ЭГКГ стал изучаться как потенциальное противораковое средство. В качестве его основного противоопухолевого эффекта в настоящее время рассматривается способность угнетать активность белка теплового шока Hsp90 [71]. Только за первые 9 месяцев 2015 года было опубликовано 57 статей, содержащих в качестве ключевых слов «epigallocatechingallate» и «cancer» (PubMed). В основном, это статьи о модельных исследованиях или экспериментах *in vitro* с положительными результатами. Обнадешивающие предварительные результаты в небольших группах пациентов были получены при хроническом лимфолейкозе [72, 73, 74], рецидивах после хирургического лечения рака толстой кишки [75].

Важнейшим свойством полифенолов зеленого чая может быть их радиопротекторное и хемопротекторное действие. Благодаря антиоксидантному и противовоспалитель-

тельному эффектам, ЭГКГ оказался высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного радиотерапией или химиорадиотерапией [76, 77].

Применение ЭГКГ может быть также оправдано при различных состояниях, связанных с воспалением, в том числе системным. При интерстициальном цистите, язвенном колите, акне и некоторых других патологиях, в основе которых лежит воспаление, ЭГКГ может быть эффективен [78, 79, 80]. Предполагают, что противовоспалительное действие реализуется как через прямое угнетение активности ядерного фактора κB , так и через опосредованное снижение продукции АФК [81].

Таким образом, важность и ценность макро- и микронутриентов для онкологических больных на сегодняшний день является предметом активного научного поиска. В результате уже полученных данных стало возможным думать о научно-обоснованном применении данного направления.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В современных условиях молекулярно-биологического подхода к противоопухолевому лечению стало очевидно, что кроме блокирования патологических путей, обеспечивающих пролиферацию и метастазирование злокачественных новообразований, возможно и необходимо воздействовать на макро- и микроуровни метаболического процесса у онкологических больных. Одну из таких возможностей предоставляет препарат Онкоксин, который сочетает в себе следующие компоненты:

- 1) витамины – фолиевая кислота, цианокобаламин, пиридоксин, аскорбиновая кислота;
- 2) аминокислоты – глицин, аргинин, цистеин;
- 3) микроэлементы – цинк и марганец;
- 4) биологически активные вещества – глюкозамин, глицирризиновая кислота, экстракт зеленого чая, содержащий ЭГКГ.

Помимо нормализации нутритивного статуса, в экспериментальных исследованиях Онкоксин показал возможность торможения метастазирования рака толстой

кишки в печень [82], активации апоптоза и потенцирование антипролиферативного эффекта сорафениба на культуре гепатоцеллюлярной карциномы [83]. Онкоксин снижает пролиферацию гиперэкспрессирующих HER-2 клеток опухоли молочной железы BT474 и SKBR3 [84]. По данным клинических исследований, у больных гепатоцеллюлярной карциномой в терминальной стадии прием Онкоксина улучшает качество жизни и, возможно, увеличивает ее продолжительность [85]. Так, в этой клинической группе продемонстрировано достоверное улучшение 2-месячной выживаемости после приема Онкоксина (9 из 19 пациентов; 47%) в сравнении с теми, кто Онкоксин не получал (0 из 10 пациентов; $p < 0,0001$). В данном клиническом исследовании не отмечено побочных эффектов Онкоксина, у 32% пациентов отмечалось улучшение аппетита и самочувствия [85]. Таким образом, использование Онкоксина может рассматриваться как дополнительный метод коррекции нутритивной недостаточности, положительно влияющий на качество жизни пациентов и результаты противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема микронутриентного дефицита, равно как и микронутриентной поддержки при онкологических заболеваниях, часто не находит должного внимания и понимания у специалистов-онкологов. Вместе с тем, правильная сбалансированная диета с дополнительным введением определенных микронутриентов улучшает состояние больных и повышает шансы на выживание. Индивидуально подобранная своевременная нутритивная поддержка не только улучшает белково-энергетический статус пациентов, но и способствует сокращению частоты осложнений и сопутствующих заболеваний, благодаря чему снижает стоимость терапии и ухода за больными. Примером продуманной комбинации витаминов, аминокислот, микроэлементов и биологически активных веществ является Онкоксин, применение которого может улучшить как соматический статус онкологических пациентов, так и отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // Практическая онкология. 2009. Т 10. № 1. с. 49–57.
Snegovoy A. V., Saltanov A. I., Manzuk L. V., Selchuck V. U. Nutritional deficiency and methods for its treatment in cancer patients / Practical oncology, 2009 T 10. No1. p. 49–57.
2. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., de Montreuil C. B., Schneider S. M., Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer // J Parenter Enteral Nutr. 2014. 38(2). p. 196–204.

3. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Нутритивная поддержка при проведении химиотерапии // РМЖ. 2008. Т 16. № 27. с. 1818–1824.

Snegovoy A. V., Saltanov A. I., Manzuk L. V., Selchuck V. U. Nutritional supplementation for chemotherapy / RMJ, 2008. T 16. No 27. p. 1818–1824.
4. Rolandelli R. H., Bankhead R., Boullata J. I., Compher C. W. Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding // Philadelphia. 2004. 672 p.
5. Гребёнкина Е. В., Гречканев Г. О. Применение нутритивной поддержки в комплексном лечении онкогинекологических больных // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 7. с. 72–76.

Grebekina E. V., Grechkanev G. O. Nutritional supplementation in complex treatment of patients with gynecologic cancers / Nizhny Novgorod Medical Journal 2006. N7. p. 72–76.
6. Хадышьян, Г. Г. Нутритивная поддержка онкологических больных пептидными смесями // Лечащий врач. 2005. № 2. с. 14–15.

Khadyshtyan G. G. Nutritional supplementation for cancer patients using peptide cocktails / Lechashiy Vrach 2005. N2. p. 14–15.
7. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины и канцерогенез // РМЖ. 2007. № 9. с. 34–39.

Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins and cancerogenesis / RMJ. 2007. N9. p. 34–39.
8. Perumal S. S., Shanthi P., Sachdanandam P. Energy-modulating vitamins – a new combinatorial therapy prevents cancer cachexia in rat mammary carcinoma // Br J Nutr. 2005. 93(6). p. 901–909.
9. Woo M., Park K., Nam J., Kim J. C. Clinical implications of matrix metalloproteinase-1, -3, -7, -9, -12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer // J Gastroenterol Hepatol. 2007. 22(7). p. 1064–1070.
10. Finaud J., Lac G., Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training // Sports Med. 2006. 36(4). p. 327–358.
11. Bosetti C., Scotti L., Maso L. D., Talamini R., Montella M., Negri E., Ramazzotti V., Franceschi S., Vecchia C. L. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: A case-control study from Italy // Int J Cancer. 2007. 15. 120(4). p. 892–896.
12. Ames B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer // Mutat Res. 2001. 18. 475(1–2). p. 7–20.
13. Schernhammer E. S., Ogino S., Fuchs C. S. Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 expression // Gastroenterology. 2008. 135(3). p. 770–780.
14. Schernhammer E., Wolpin B., Rifai N., Cochrane B., Manson J. A., Ma J., Giovannucci E., Thomson C., Stampfer M. J., Fuchs C. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts // Cancer Res. 2007. 67(11). p. 5553–5560.
15. Pelucchi C., Galeone C., Talamini R., Negri E., Parpinel M., Franceschi S., Montella M., La Vecchia C. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005. 14(4). p. 944–948.
16. Pathak S., Bajpai D., Banerjee A., Bhatla N., Jain S. K., Jayaram H. N., Singh N. Serum one-carbon metabolites and risk of cervical cancer // Nutr Cancer. 2014. 66(5). p. 818–824.
17. Alkan A., Mizrak D., Utkan G. I. Lower folate levels in gastric cancer: is it a cause or a result? // World J Gastroenterol. 2015. 21(13). p. 4101–4102.
18. Whitehead V. M. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // Br J Haematol. 2006. 134(2). p. 125–136.
19. Lee T. Y., Chiang E. P., Shih Y. T., Lane H. Y., Lin J. T., Wu C. Y. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer // World J Gastroenterol. 2014. 20(32). p. 11313–11320.
20. Weinstein S. J., Stolzenberg-Solomon R. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk // Am J Clin Nutr. 2006. 84(4). p. 929–935.
21. Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M. et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006. 15(3). p. 443–448.
22. Gupta N., Saleem A., Kotz B., Osman S. et al. Carbogen and nicotinamide increase blood flow and 5-fluorouracil delivery but not 5-fluorouracil retention in colorectal cancer metastases in patients // Clin Cancer Res. 2006. 15; 12(10). p. 3115–3123.
23. Fukagawa N. K., Galbraith R. A. Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid

- requirements and toxicity // *J Nutr*. 2004. 134(6 Suppl). p. 1569–1574.
24. Vannini F., Kashfi K., Nath N. The dual role of iNOS in cancer // *Redox Biol*. 2015. 24;6. p. 334–343.
25. Cohen J., Chin W. D. Nutrition and sepsis // *World Rev Nutr Diet*. 2013. 105. p. 116–125.
26. Buijs N., Luttkhold J., Houdijk A. P., van Leeuwen P. A. The role of a disturbed arginine/NO metabolism in the onset of cancer cachexia: a working hypothesis // *Curr Med Chem*. 2012. 19(31). p. 5278–5286.
27. Zhong Z., Wheeler M. D., Li X., Froh M., Schemmer P., Yin M., Bunzendahl H., Bradford B., Lemasters J. J. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003. 6(2). p. 229–240.
28. Giger U., Büchler M., Farhadi J., Berger D., Hüsler J., Schneider H., Krähenbühl S., Krähenbühl L. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study // *Ann Surg Oncol*. 2007. 14(10). p. 2798–2806.
29. Ham D. J., Murphy K. T., Chee A., Lynch G. S. 1, Koopman R. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia // *Clin Nutr*. 2014. 33(3). p. 448–458.
30. Grotz M. R., Pape H. C., van Griensven M., Stalp M., Rohde F., Bock D., Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats // *Shock*. 2001. 16(2). p. 116–121.
31. McCarty M. F. Preclinical Studies Suggest Complex Nutraceutical Strategies May Have Potential for Preventing and Managing Sepsis // *Altern Ther Health Med*. 2015. 21 Suppl 2. p. 56–67.
32. Miller G. W., Lock E. A., Schnellmann R. G. Strychnine and glycine protect renal proximal tubules from various nephrotoxicants and act in the late phase of necrotic cell injury // *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994. 125(2). p. 192–197.
33. Zhong Z., Li X., Yamashina S., von Frankenberg M., Enomoto N., Ikejima K., Kolinsky M., Raleigh J. A., Thurman R. G. Cyclosporin A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine // *J Pharmacol Exp Ther*. 2001. 299(3). p. 858–865.
34. Mauriz J. L., Matilla B., Culebras J. M., González P., González-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat // *Free Radic Biol Med*. 2001. 15.31(10). p. 1236–1244.
35. Rusyn I., Bradham C. A., Cohn L., Schoonhoven R., Swenberg J. A., Brenner D. A., Thurman R. G. Corn oil rapidly activates nuclear factor-kappaB in hepatic Kupffer cells by oxidant-dependent mechanisms // *Carcinogenesis*. 1999. 20(11). p. 2095–2100.
36. Rose M. L., Madren J., Bunzendahl H., Thurman R. G. Dietary glycine inhibits the growth of B16 melanoma tumors in mice // *Carcinogenesis*. 1999. 20(5). p. 793–798.
37. Díaz-Flores M., Cruz M., Duran-Reyes G., Munguia-Miranda C., Loza-Rodríguez H., Pulido-Casas E., Torres-Ramírez N., Gaja-Rodríguez O., Kumate J., Baiza-Gutman L. A., Hernández-Saavedra D. Oral supplementation with glycine reduces oxidative stress in patients with metabolic syndrome, improving their systolic blood pressure // *Can J Physiol Pharmacol*. 2013. 91(10). p. 855–860.
38. Nguyen D., Hsu J. W., Jahoor F., Sekhar R. V. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIV-infected patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(1). p. 169–177.
39. Prasad A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elem Med Biol*. 2014. 28(4). p. 357–363.
40. Kitamura H., Morikawa H., Kamon H., Iguchi M., Hojyo S., Fukada T., Yamashita S., Kaisho T., Akira S., Murakami M., Hirano T. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function // *Nat Immunol*. 2006. 7(9). p. 971–977.
41. Murakami M., Hirano T. Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling // *Cancer Sci*. 2008. 99(8). p. 1515–1522.
42. Shankar A. H., Prasad A. S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection // *Am J Clin Nutr*. 1998. 68. p. 447–463.
43. Haase H., Rink L. Signal transduction in monocytes: the role of zinc ions // *Biometals*. 2007. 20(3–4). p. 579–585.
44. Prasad A. S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells // *Mol Med*. 2008. 14(5–6). p. 353–357.
45. Bostanci Z., Mack R. P., Lee S., Soybel D. I., Kelleher S. L. Paradoxical zinc toxicity and oxidative stress in the mammary gland during marginal dietary zinc deficiency // *Reprod Toxicol*. 2015. 54. p. 84–92.

46. Xie J., Owen T., Xia K., Singh A. V., Tou E., Li L., Arduini B., Li H., Wan L. Q., Callahan B., Wang C. Zinc inhibits Hedgehog autoprocessing: linking zinc deficiency with Hedgehog activation // *J Biol Chem*. 2015. 1;290(18). p. 11591–11600.
47. Ciubotariu D., Ghiciuc C. M., Lupuşoru C. E. Zinc involvement in opioid addiction and analgesia – should zinc supplementation be recommended for opioid-treated persons? // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015. 4;10:29. Sweeney J. D., Ziegler P., Pruet C., Spaulding M. B. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin // *Cancer*. 1989. 63(11). p. 2093–2095.
48. Prasad A. S. Zinc: mechanisms of host defense // *J Nutr*. 2007. 137(5):1345–9.
49. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders // *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013. 5(1). p. 44–51.
50. Friedman B. J., Freeland-Graves J. H., Bales C. W., Behmardi F., Shorey-Kutschke R. L., Willis R. A., Crosby J. B., Trickett P. C., Houston S. D. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet // *J Nutr*. 1987. 117(1). p. 133–143.
51. Robbins D., Zhao Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention // *Antioxid Redox Signal*. 2014. 20(10). p. 1628–1645.
52. Konzack A., Jakupovic M., Kubaichuk K., Görlach A., Dombrowski F., Miinalainen I., Sormunen R., Kietzmann T. Mitochondrial dysfunction due to lack of manganese superoxide dismutase promotes hepatocarcinogenesis // *Antioxid Redox Signal*. 2015. [Epub ahead of print].
53. Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P., Shea B., Houpt J., Robinson V., Hochberg M. C., Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. (2). CD002946.
54. Bell G. A., Kantor E. D., Lampe J. W., Shen D. D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality // *Eur J Epidemiol*. 2012. 27(8). p. 593–603.
55. Kantor E. D., Lampe J. W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation // *J Altern Complement Med*. 2014. 20(6). p. 479–485.
56. Bak Y. K., Lampe J. W., Sung M. K. Effects of dietary supplementation of glucosamine sulfate on intestinal inflammation in a mouse model of experimental colitis // *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. 29(5). p. 957–963.
57. Koga K., Kawashima S., Shibata N., Takada K. Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin // *Yakugaku Zasshi*. 2007. 127(7). p. 1103–1114.
58. Cichoń T., Smolarczyk R., Matuszczak S., Barczyk M., Jarosz M., Szala S. D-K6L 9 peptide combination with IL-12 inhibits the recurrence of tumors in mice // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014. 62(4). p. 341–351.
59. Huang R. Y., Chu Y. L., Jiang Z. B., Chen X. M., Zhang X., Zeng X. Glycyrrhizin suppresses lung adenocarcinoma cell growth through inhibition of thromboxane synthase // *Cell Physiol Biochem*. 2014. 33(2). p. 375–388.
60. Li S., Zhu J. H., Cao L. P., Sun Q., Liu H. D., Li W. D., Li J. S., Hang C. H. Growth inhibitory in vitro effects of glycyrrhizic acid in U251 glioblastoma cell line // *Neurol Sci*. 2014. 35(7). p. 1115–1120.
61. Khan R., Khan A. Q., Lateef A., Rehman M. U., Tahir M., Ali F., Hamiza O. O., Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats // *PLoS One*. 2013. 8(2). p. 56020.
62. Chueh F. S., Hsiao Y. T., Chang S. J., Wu P. P., Yang J. S., Lin J. J., Chung J. G., Lai T. Y. Glycyrrhizic acid induces apoptosis in WEHI-3 mouse leukemia cells through the caspase- and mitochondria-dependent pathways // *Oncol Rep*. 2012. 28(6). p. 2069–2076.
63. He S. Q., Gao M., Fu Y. F., Zhang Y. N. Glycyrrhizic acid inhibits leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(5). p. 5175–5181.
64. Veldt B. J., Hansen B. E., Ikeda K., Verhey E., Suzuki H., Schalm S. W. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon // *Scand J Gastroenterol*. 2006. 41(9). p. 1087–1094.
65. Ikeda K., Kawamura Y., Kobayashi M., Fukushima T., Sezaki H., Hosaka T., Akuta N., Saitoh S., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Kumada H. Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: a Markov model // *Oncology*. 2014. 86(5–6). p. 295–302.
66. Manns M. P., Wedemeyer H., Singer A., Khomutjanskaja N., Dienes H. P., Roskams T., Goldin R., Hehnke U., Inoue H.; European SNMC Study Group. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J Viral Hepat*. 2012. 19(8). p. 537–546.

67. Yasui S., Fujiwara K., Tawada A., Fukuda Y., Nakano M., Yokosuka O. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis // *Dig Dis Sci*. 2011. 56(12). p. 3638–3647.
68. Cao Z. X., Zhao Z. F., Zhao X. F. Effect of compound glycyrrhizin injection on liver function and cellular immunity of children with infectious mononucleosis complicated liver impairment // *Chin J Integr Med*. 2006. 12(4). p. 268–272.
69. Yan Y., Mo Y., Zhang D. Magnesium isoglycyrrhizinate prevention of chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with gastrointestinal tumors // *ZhonghuaGanZang Bing ZaZhi*. 2015. 23(3). p. 204–208.
70. Moses M. A., Henry E. C., Ricke W. A., Gasiewicz T. A. The heat shock protein 90 inhibitor, (–)-epigallocatechin gallate, has anticancer activity in a novel human prostate cancer progression model // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015. 8(3). p. 249–257.
71. Shanafelt T. D., Call T. G., Zent C. S., LaPlant B., Bowen D. A., Roos M., Secreto C. R., Ghosh A. K., Kabat B. F., Lee M. J., Yang C. S., Jelinek D. F., Erlichman C., Kay N. E. Phase I trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol*. 2009. 27(23). p. 3808–3814.
72. D’Arena G., Simeon V., De Martino L., Statuto T., D’Auria F., Volpe S., Deaglio S., Maidecchi A., Mattoli L., Mercati V., Musto P., De Feo V. Regulatory T-cell modulation by green tea in chronic lymphocytic leukemia // *Int J ImmunopatholPharmacol*. 2013. 26(1). p. 117–125.
73. Shanafelt T. D., Call T. G., Zent C. S., Leis J. F., LaPlant B., Bowen D. A., Roos M., Laumann K., Ghosh A. K., Lesnick C., Lee M. J., Yang C. S., Jelinek D. F., Erlichman C., Kay N. E. Phase 2 trial of daily, oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 2013. 119(2). p. 363–370.
74. Hoensch H., Groh B., Edler L., Kirch W. Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence // *World J Gastroenterol*. 2008. 14(14). p. 2187–2193.
75. Zhao H., Zhu W., Xie P., Li H., Zhang X., Sun X., Yu J., Xing L. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *RadiotherOncol*. 2014. 110(1). p. 132–136.
76. Zhao H., Xie P., Li X., Zhu W., Sun X., Sun X., Chen X., Xing L., Yu J. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer // *RadiotherOncol*. 2015. 114(3). p. 351–356.
77. Yoon J. Y., Kwon H. H., Min S. U., Thiboutot D. M., Suh D. H. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes* // *J Invest Dermatol*. 2013. 133(2). p. 429–440.
78. Dryden G. W., Lam A., Beatty K., Qazzaz H. H., McClain C. J. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of an oral dose of (–)-epigallocatechin-3-gallate-rich polyphenon E in patients with mild to moderate ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2013. 19(9) p. 1904–1912.
79. Liu M., Xu Y. F., Feng Y., Yang F. Q., Luo J., Zhai W., Che J. P., Wang G. C., Zheng J. H. Epigallocatechin gallate attenuates interstitial cystitis in human bladder urothelium cells by modulating purinergic receptors // *J Surg Res*. 2013. 183(1). p. 397–404.
80. Dominiak K., McKinney J., Heilbrun L. K., Sarkar F. H. Critical need for clinical trials: an example of a pilot human intervention trial of a mixture of natural agents protecting lymphocytes against TNF-alpha induced activation of NF-kappaB // *Pharm Res*. 2010. 27(6). p. 1061–1065.
81. Marquez J., Mena J., Hernandez I., Vilar E., Benedicto A., Arteta B., Sanz E., Olaso E. Ocoxin-Viusid Slows Down Tumor Progression Of Colorectal Cancer Metastasis Development To The Liver In A Murine Model // *ILCA Annual Conference 2015*. Book of abstracts. p. 58.
82. Arriazu E., de Galarreta M. R., de Obanos P., Iraburu M. Ocoxin+Viusid induces apoptosis of hepatoma cells and potentiates the effect of sorafenib on hepatoma cells // *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 56.Suppl 2. p. 135–136.
83. Hernández-García S., González V., Sanz E., Pandiella A. Effect of Oncoxin Oral Solution in HER2-Overexpressing Breast Cancer // *Nutr Cancer*. 2015. 67(7). p. 1159–1169.
84. Al-Mahtab M., Akbar S., Khan M., Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN(®), a dietary supplement // *Indian J Cancer*. 2015. 52(3). p. 443–446.