

О.А. Лебедько^{1,2}, Б.Я. Рыжавский², М.С. Кузнецова¹, О.И. Галянт¹, Д.И. Жильников¹,
Е.А. Васильева³, Н.П. Мищенко³

ВЛИЯНИЕ ЭХИНОХРОМА А НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ПНЕВМОФИБРОЗЕ У БЕЛЫХ КРЫС НА РАННЕМ ЭТАПЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

¹Хабаровский филиал ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, e-mail: iomid@yandex.ru,

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел./факс 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

³Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения
Российской академии наук, 690022, пр. 100 лет Владивостоку, 159, тел./факс 8-(423)-231-40-50, г. Владивосток

Резюме

Эхинохром А (2,3,5,6,8-пента-гидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) – хиноидный пигмент морских беспозвоночных, обладающий выраженными антиоксидантными антирадикальными свойствами. В настоящем экспериментальном исследовании крысы Вистар были разделены на три группы. Первая группа «блеомицин» – введение блеомицина крысам в возрасте 30 дней, однократное, внутривентральное, в дозе 1 мг/кг. Вторая группа «блеомицин+эхинохром» – введение блеомицина, как и в первой группе, а также введение эхинохрома А per os в дозе 10 мг/кг в течение 5 суток (в день введения блеомицина, а также на 2-, 3-, 4- и 5-е сутки после этого). Третья группа – «контроль». В легких и крови крыс с блеомицин-индуцированным пневмофиброзом (группа «блеомицин») наблюдалось развитие оксидативного стресса, повышение уровня молекул средней массы (МСМ), сдвиг соотношения МСМ λ-280/ МСМ λ-254 в сторону токсической фракции. Эти метаболические процессы характеризовали эндогенную интоксикацию и были более выражены на органном уровне (в легких), чем на системном уровне (в крови). Введение Эхинохрома А (группа «блеомицин+эхинохром») предотвратило развитие пневмофиброза, значительно ослабило метаболические проявления эндотоксикоза в легких и полностью нивелировало – в крови животных.

Ключевые слова: пневмофиброз, блеомицин, эндогенная интоксикация, эхинохром, крысы.

О.А. Lebed'ko^{1,2}, B.Ya. Ryzhavskii², M.S. Kuznecova¹, O.I. Galyant¹, D.I. Zhil'nikov², E.A. Vasileva³, N.P. Mishchenko³

THE EFFECT OF ECHINOCHROME A ON ENDOGENOUS INTOXICATION IN WHITE RATS WITH BLEOMYCIN-INDUCED PULMONARY FIBROSIS IN THE EARLY STAGE OF POSTNATAL ONTOGENESIS

¹Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration -
Research Institute of Maternity and Childhood Protection;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

³G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok

Summary

Echinochrome A (2, 3, 5, 6, 8-penta-hydroxy-7-ethyl-1,4-naphthoquinone) – quinoid pigment of marine invertebrates, with pronounced antioxidant anti-radical properties. In this experiment, Wistar rats were divided into three groups. The first group – «bleomycin» – the administration of bleomycin to rats at the age of 30 days, once, intraperitoneally, at a dose of 1 mg/kg. The second group «bleomycin + echinochrome» – the introduction of bleomycin, as in the first group, as well as the introduction of echinochrome A per os at a dose of 10 mg/kg for 5 days (on the day of bleomycin administration, as well as on 2-, 3-, 4 - and the 5th day after that). The third group – «control». In the lungs and blood of rats with bleomycin-induced pulmonary fibrosis (group «bleomycin»), we observed the development of oxidative stress, an increase in the level of middle weight molecules (MWM), a shift in the ratio of MWM λ-280 / MWM λ-254 in side of the toxic fraction. These metabolic processes characterized endogenous intoxication and were more pronounced at the organ level (in the lungs) than at the system level (in the blood). Introduction of Echinochrome A (group «bleomycin + echinochrome») prevented the development of pneumofibrosis, significantly reduced the metabolic manifestations of endotoxicosis in the lungs and completely eliminated it in the blood of animals.

Key words: pneumofibrosis, bleomycin, endogenous intoxication, echinochrome, rats, ontogenesis.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ), основным патофизиологическим механизмом которых является фиброзное ремоделирование, представляют собой сложную проблему детской пульмонологии. Хроническое прогрессирующее течение ИБЛ, нередко приводящее к инвалидизации, и резистентность к имеющейся

на данный момент терапии диктуют необходимость поиска новых лекарственных средств. Молекулярной основой формирования легочного фиброза является оксидативный стресс, вызывающий нарушение редокс-сенситивной регуляции процессов пролиферации, апоптоза, дифференцировки, миграции мезенхи-

мальных и эпителиальных клеток [12]. Эхинохром А (2,3,5,6,8-пента-гидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) – хиноидный пигмент морских беспозвоночных, обладающий выраженными антиоксидантными антирадикальными свойствами [11, 13]. В настоящее время на его основе разрабатывается пероральная лекарственная форма. Ранее на экспериментальной модели блеомицин-индуцированного пневмофиброза нами был выявлена способность эхинохрома А снижать выраженность оксидативного стресса в легких, предотвращать развитие гипертрофии межальвеолярной соединительной ткани и лимфоидной перибронхиальной инфильтрации, нормализовать соотношение удельного объема межальвеолярных перегородок и просветов альвеол [3, 4].

Материалы и методы

Эксперимент поставлен на крысах линии Вистар. Животные были разделены на три группы. Первая группа – «блеомицин» – введение блеомицина крысам в возрасте 30 дней, однократное, в/брюшинное, в дозе 1 мг/кг (8 крыс). Вторая группа «блеомицин+эхинохром» – введение блеомицина, как и в первой группе, а также введение эхинохрома А через желудочный зонд в форме водного раствора, приготовленного *ex tempore*, в дозе 10 мг/кг в течение 5 суток (в день введения блеомицина, а также на 2-, 3-, 4- и 5-е сутки после этого – 9 крыс). Третья группа – «контроль» – однократное, в/введение 30-дневным крысам физраствора в эквивалентных блеомицину дозах (8 крыс). Все животные содержались в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Эвтаназию крыс проводили в возрасте 45 дней, декапитацией.

Легкие фиксировали в жидкости Карнуа, заливали по стандартной методике в парафин. Готовили срезы толщиной 7 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином. Препараты подвергались обзорному изучению. В гомогенатах легких и плазме крови определяли интегральные показатели, отражающие тяжесть эндогенной интоксикации: интенсивность свободнорадикальных процессов, уровень молекул средней массы (МСМ).

Активность свободнорадикального окисления исследовали методом хемилюминесценции (ХМЛ) на люминесцентном спектрометре LS 50B («PERKIN ELMER», USA) по методикам, описанным ранее [2]. Регистрировали параметры спонтанного и активированного свечения: S_{sp} – светосумму за 1 минуту спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с

Известно, что оксидативный стресс приводит к накоплению в тканях и биологических жидкостях токсических веществ – продуктов окислительной деструкции белков, липидов, углеводов и ДНК, – которые относят к эндотоксинам [14]. При этом проявления эндотоксикоза как типичного патологического процесса определяются как на органном, так и на системном уровнях.

В связи с чем, целью работы явилась оценка эффективности влияния антиоксиданта эхинохрома А на некоторые показатели эндогенной интоксикации в легких и крови при блеомицин-индуцированном пневмофиброзе у белых крыс на раннем этапе постнатального онтогенеза.

интенсивностью процессинга свободных радикалов; h – максимум амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+} – индуцированного свечения, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; S_{ind1} – светосумму за 2 минуты Fe^{2+} – индуцированной ХМЛ, отражающую скорость образования перекисных радикалов; S_{luc} – светосумму за 1 минуту люцигенин-зависимой ХМЛ, свидетельствующую о продукции супероксиданион радикалов; H – максимум амплитуды H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения, величина которого обратно коррелирует с перекисной резистентностью субстрата; S_{ind2} – светосумму за 2 минуты H_2O_2 -индуцированной люминол-зависимой ХМЛ, величина которой обратно коррелирует с активностью антиоксидантной антирадикальной системы защиты. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мг ткани или на 1 мл плазмы крови и выражали в относительных единицах.

Анализ содержания МСМ при λ -280 нм и λ -254 нм осуществляли по методике [1] на UV-спектрофотометре («SHIMADZU», Japan). При λ - 280 нм оценивали ароматическую фракцию (ароматические аминокислоты) МСМ, при λ -254 нм – токсическую фракцию (гидрофобные токсины, продукты неполного распада белков) МСМ. Коэффициент распределения молекул средней массы рассчитывали по формуле: $K = \text{МСМ } \lambda\text{-280} / \text{МСМ } \lambda\text{-254}$.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t* критерия Стьюдента в программе Statistica 6.0. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как и в ранее проведенных экспериментальных исследованиях [3, 4] нами было установлено, что в дорепродуктивном периоде даже однократное воздействие блеомицина вызывало в легких белых крыс патоморфологические изменения, свидетельствующие о развитии пневмофиброза (рисунок).

Оценка ХМЛ параметров свободнорадикального статуса легких и крови животных группы «блеомицин» продемонстрировала наличие оксидативного стресса, более выраженного на органном уровне (табл. 1). В сравнении с аналогичными показателями группы

«контроль» зарегистрировано увеличение: S_{sp} в 2,6- и 1,9 раза, S_{ind1} в 3,2- и 2,5 раза, h в 3,1- и 2,3 раза, S_{ind2} в 3,4- и 2,6 раза, H в 3,2- и 2,5 раза в легких и крови, соответственно. Генерация супероксиданион радикалов (S_{luc}) – запускающих цепь цито- и генотоксических эффектов блеомицина [7] возросла в легких в 2,8 раз, в крови – в 2,1 раза. Поскольку в развитии эндогенной интоксикации важную роль играют процессы деградации макромолекул, обусловленные гиперактивацией свободнорадикального окисления [5], закономерным является зарегистрированное нами изменение содер-

жания МСМ в легких и крови крыс, подвергнутых воздействию блеомицина.

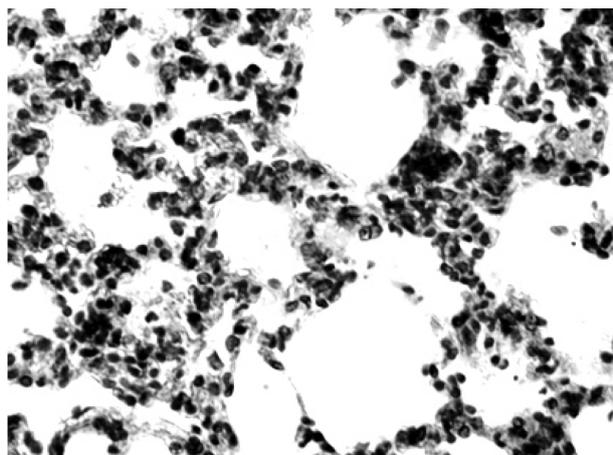


Рис. Гипертрофия интерстициальной междольковой соединительной ткани легкого крысы группы «блеомицин». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10

Таблица 1

Влияние эхинохрома А на показатели хемилюминесценции (в отн. ед.) в легких и крови белых крыс с блеомицин-индуцированным пневмофиброзом (M±m)

	Группа «контроль»	Группа «блеомицин»	Группа «блеомицин + эхинохром А»
Гомогенаты легких			
S _{sp}	0,094±0,006	0,246±0,015*	0,130±0,009*,**
S _{ind1}	0,80±0,05	2,62±0,14*	1,41±0,08*,**
h	0,61±0,04	1,93±0,12*	1,00±0,08*,**
S _{ind2}	2,18±0,12	7,36±0,25*	3,14±0,14*,**
H	1,33±0,11	4,68±0,17*	2,30±0,12*,**
S _{luc}	0,075±0,005	0,214±0,012*	0,108±0,007*,**
Плазма крови			
S _{sp}	0,138±0,010	0,268±0,012*	0,153±0,009**
S _{ind1}	0,362±0,027	0,901±0,046*	0,421±0,034**
h	0,146±0,009	0,340±0,010*	0,165±0,011**
S _{ind2}	2,330±0,125	6,011±0,277*	2,509±0,130**
H	1,544±0,090	3,920±0,154*	1,710±0,084**
S _{luc}	0,119±0,008	0,255±0,010*	0,132±0,009**

Примечание. * – p<0,05 – по отношению к группе «контроль»; ** – p<0,05 – по отношению к группе «блеомицин».

На фоне развития локального и системного оксидативного стресса, в сравнении с контрольными уровнями содержание молекул средней массы (МСМ_{λ-254} и МСМ_{λ-280}) в легких крыс группы «блеомицин» было повышено на 230- и 82 %, соответственно, в плазме крови – увеличено на 109- и 27 %, соответственно (табл. 2). Изменение величины К_{λ-280/λ-254} свидетельствовало о смещении в спектре МСМ в сторону токсической фракции, и этот процесс был более значимо представлен на органном уровне (в легких снижение К_{λ-280/λ-254} на 46 %, в плазме крови – на 39 %).

Таким образом, при блеомицин-индуцированном пневмофиброзе имели место локальные и системные проявления эндогенной интоксикации: наблюдались соответствующие изменения исследуемых показателей, наиболее выраженные в органе-мишени – в легких. Последнее обстоятельство также подтверждает характеристику блеомицина как пневмотоксического

агента прооксидантного действия [6, 10] на фоне низкого уровня экспрессии гена блеомицин-гидролазы и, соответственно, низкого уровня активности этого фермента в легких, по сравнению с другими органами [8].

Таблица 2

Влияние эхинохрома А на уровень молекул средней массы (в ед. опт. пл.) в легких и крови белых крыс с блеомицин-индуцированным пневмофиброзом (M±m)

	Группа «контроль»	Группа «блеомицин»	Группа «блеомицин + эхинохром А»
Гомогенаты легких			
МСМ _{λ-254}	0,189±0,014	0,624±0,021*	0,318±0,018*,**
МСМ _{λ-280}	0,107±0,008	0,195±0,010*	0,154±0,011*,**
К _{λ-280/λ-254}	0,57±0,019	0,31±0,015*	0,48±0,022*,**
Плазма крови			
МСМ _{λ-254}	0,203±0,008	0,424±0,012*	0,224±0,006**
МСМ _{λ-280}	0,249±0,010	0,317±0,009*	0,262±0,011**
К _{λ-280/λ-254}	1,24±0,033	0,76±0,023*	1,16±0,027**

Примечание. * – p<0,05 – по отношению к группе «контроль»; ** – p<0,05 – по отношению к группе «блеомицин».

Введение эхинохрома А снизило выраженность оксидативного стресса в легких крыс, получивших инъекцию блеомицина: величины S_{sp}, S_{luc}, S_{ind1}, h, S_{ind2}, H, в группе «блеомицин+эхинохром» были достоверно меньше, чем в группе «блеомицин» – в 1,9-, 2,0-, 1,9-, 2,0-, 2,4-, 2,3 раза, соответственно, но сохраняли свое отличие от контроля. На системном уровне эхинохром А действовал более эффективно: все исследуемые ХМЛ-показатели плазмы крови не имели достоверных отличий от контрольных величин (табл. 1).

Уровни молекул средней массы продемонстрировали аналогичную реакцию на введение эхинохрома А. В легких крыс группы «блеомицин+эхинохром» содержание МСМ не достигло контрольных цифр, но значительно снизилось в сравнении с аналогичными величинами группы «блеомицин»: МСМ_{λ-254} на 49 %, МСМ_{λ-280} на 21 %, что соответствующим образом отразилось на коэффициенте распределения. К_{λ-280/λ-254} увеличился на 55 %. Следовательно, эхинохром А в большей степени снижал токсическую фракцию МСМ, чем ту, в которую входят ароматические аминнокислоты, приближая тем самым соотношение этих фракций к физиологическому. В плазме крови концентрация МСМ_{λ-254} и МСМ_{λ-280}, величина К_{λ-280/λ-254} у животных группы «блеомицин+эхинохром» соответствовали контрольным показателям (табл. 2).

На фоне коррекции локальных и системных метаболических проявлений эндотоксикоза животные группы «блеомицин+эхинохром» по морфологическим показателям легких не имели достоверных отличий от крыс контрольной группы.

Известно, что Эхинохром А, в отличие от основных эндогенных антиоксидантов, способен одновременно блокировать ряд звеньев свободнорадикального окисления. Эхинохром А является перехватчиком активных форм кислорода, в т.ч. супероксид-анион радикалов, хелатором ионов переменного-валентных металлов, нейтрализует перекисные радикалы липидной природы, ингибирует перекисное окисление липидов, следовательно участвует в регуляции редокс-сенси-

тивных процессов клеточного цикла и клеточного метаболизма [11, 13].

Полученные нами данные о протективных свойствах эхинорома А представляют интерес и с перспективой возможности его применения как метода сопровождения противоопухолевой химиотерапии (с использованием блеомицина) у детей. Одним из грозных осложнений подобной терапии является индуцированный блеомицином интерстициальный пульмонит с исходом в пневмофиброз [9]. Интересно, что один из структурных аналогов эхинохрома А – спинохром D – *in vitro* продемонстрировал протективный эффект в отношении выживаемости кардиомицитов линии AC16,

подвергнутых воздействию противоопухолевого антибиотика доксорубицина, известного своими кардиотоксичными свойствами. Механизм протективного действия спинохрома D включал снижение выраженности оксидативного стресса, коррекцию метаболизма глутатиона, увеличение продукции АТФ [15].

Таким образом, на модели блеомицин-индуцированного пневмофиброза, развивающегося на раннем этапе постнатального онтогенеза, установлено, что при введении *per os* эхинохром А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) эффективно корректирует проявления эндотоксикоза как на органном (в легких), так и на системном уровнях.

Выводы

1. В легких и крови 45-суточных крыс с блеомицин-индуцированным пневмофиброзом (вследствие однократного введения блеомицина в возрасте 30-суток), наблюдалось развитие оксидативного стресса, повышение уровня МСМ, сдвиг соотношения $K_{\lambda-280/\lambda-254}$ в сторону токсического пула МСМ. Все эти метаболические процессы, характеризующие эндогенную интоксикацию, были более выражены на органном (в легких), чем на системном (в крови) уровне.

2. Введение Эхинохрома А крысам *per os* (однократно, ежесуточно, в возрасте с 30 по 34 сутки), подвергнутым воздействию блеомицина, предотвратило развитие пневмофиброза, значительно ослабило метаболические проявления эндотоксикоза в легких и полностью нивелировало – в крови животных.

Работа поддержана грантом 18-4-037 программы «Приоритетные научные исследования в интересах комплексного развития Дальневосточного отделения РАН».

Литература

1. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А. А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод, рекомендации. – М., 1985. – 18 с.
2. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 95-99.
3. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеомицин-индуцированный пневмофиброз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 3. – С. 329-332.
4. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Ткач О.В., Кузнецова М.С., Гусева О.Е. Влияние перорального введения эхинохрома А на структурно-метаболические нарушения, индуцированные блеомицином в легких крыс, на раннем этапе постнатального онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 92-96.
5. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: Эксмо, 2009. – 560 с.
6. Allawzi A., Elajaili H., Redente E.F., Nozik-Grayck E. Oxidative toxicology of bleomycin: role of the extracellular redox environment // *Curr. Opin. Toxicol.* – 2019. – Vol. 13. – P. 68-73.
7. Bolzán AD, Bianchi MS. DNA and chromosome damage induced by bleomycin in mammalian cells: An update // *Mutat. Res.* – 2018. – Vol. 775. – P. 51-62.
8. Crnovcic I., Gan F., Yang D., Dong L.B., Schultz P.G., Shen B. Activities of recombinant human bleomycin hydrolase on bleomycins and engineered analogues revealing new opportunities to overcome bleomycin-induced pulmonary toxicity //

- Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28 (16). – P. 2670-2674.
9. De A., Guryev I., LaRiviere A., Kato R., Wee C.P., Mascarenhas L., Keens T.G., Venkatramani R. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61 (9). – P. 1679-1684.
10. Della Latta V., Cecchetti A., Del Ry S., Morales M.A. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions // *Pharmacol. Res.* – 2015. – Vol. 97. – P. 122-130.
11. Fedoreyev S.A., Krylova N.V., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Pislyagin E.A., Iunikhina O.V., Lавров V.F., Svitich O.A., Ebralidze L.K., Leonova G.N. Antiviral and Antioxidant Properties of Echinochrome A // *Mar. Drugs.* – 2018. – Vol. 16 (12). – P. 509 (1-10). doi:10.3390/md16120509.
12. Gonzalez-Gonzalez F.J., Chandel N.S., Jain M., Budinger G.R.S. Reactive oxygen species as signaling molecules in the development of lung fibrosis // *Transl. Res.* – 2017. – Vol. 190. – P. 61-68.
13. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome A naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Science.* – 2005. – Vol. 76 (8). – P. 863-875.
14. Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuča K., Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90 (1). – P. 1-37.
15. Yoon C.S., Kim H.K., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Fedoreyev S.A., Stonik V.A., Han J. Spinochrome D attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via improving glutathione metabolism and attenuating oxidative stress // *Mar. Drugs.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 2 (1-20). doi: 10.3390/md17010002.

Literature

1. Gabrielyan N.I., Levitsky E.R., Dmitriev A.A., et al. Screening method for determination of medium molecules in biological fluids: Method, recommendations. – M., 1985. – 18 p.
2. Lebed'ko O.A., Ryzhavsii B.Y., Zadvornova O.V. Free radical status of neocortex of albino rats and its modification by exogenous testosterone's derivatives // Far Eastern medical journal. – 2011. – № 4. – P. 95-99.
3. Lebed'ko O.A., Ryzhavsii B.Y., Demidova O.V. Effect of antioxidant echinochrome a on bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015. – Vol. 159, № 3. – P. 329-332.
4. Lebed'ko O.A., Ryzhavsii B.Ya, Tkach O.V., Kuznetsova M.S., Guseva O.E. Influence oral administration echinochrome A on structural-metabolic disorders, bleomycin-induced in the rat lung, on early stage postnatal ontogenesis // Far Eastern medical journal. – 2016. – № 3. – P. 92-96.
5. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children. – M.: Eksmo, 2009. – 560 p.
6. Allawzi A., Elajaili H., Redente E.F., Nozik-Grayck E. Oxidative toxicology of bleomycin: role of the extracellular redox environment // Curr. Opin. Toxicol. – 2019. – Vol. 13. – P. 68-73.
7. Bolzán AD, Bianchi MS. DNA and chromosome damage induced by bleomycin in mammalian cells: An update // Mutat. Res. – 2018. – Vol. 775. – P. 51-62.
8. Crnovcic I., Gan F., Yang D., Dong L.B., Schultz P.G., Shen B. Activities of recombinant human bleomycin hydrolase on bleomycins and engineered analogues revealing new opportunities to overcome bleomycin-induced pulmonary toxicity // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – Vol. 28 (16). – P. 2670-2674.
9. De A., Guryev I., LaRiviere A., Kato R., Wee C.P., Mascarenhas L., Keens T.G., Venkatramani R. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2014. – Vol. 61 (9). – P. 1679-1684.
10. Della Latta V., Cecchetti A., Del Ry S., Morales M.A. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions // *Pharmacol. Res.* – 2015. – Vol. 97. – P. 122-130.
11. Fedoreyev S.A., Krylova N.V., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Pisyagin E.A., Iunikhina O.V., Lavrov V.F., Svitich O.A., Ebralidze L.K., Leonova G.N. Antiviral and Antioxidant Properties of Echinochrome A // *Mar. Drugs*. – 2018. – Vol. 16 (12). – P. 509 (1-10). doi:10.3390/md16120509.
12. Gonzalez-Gonzalez F.J., Chandel N.S., Jain M., Budinger G.R.S. Reactive oxygen species as signaling molecules in the development of lung fibrosis // *Transl. Res.* – 2017. – Vol. 190. – P. 61-68.
13. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome A naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Science*. – 2005. – Vol. 76 (8). – P. 863-875.
14. Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuča K., Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90 (1). – P. 1-37.
15. Yoon C.S., Kim H.K., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Fedoreyev S.A., Stonik V.A., Han J. Spinochrome D attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via improving glutathione metabolism and attenuating oxidative stress // *Mar. Drugs*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 2 (1-20). doi: 10.3390/md17010002.

Координаты для связи с авторами: *Лебедько Ольга Антоновна* – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: leoaf@mail.ru; *Рыжавский Борис Яковлевич* – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96; *Кузнецова Мария Станиславовна* – научный сотрудник, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; *Галянт Оксана Игоревна* – канд. мед. наук, главный врач, старший научный сотрудник Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; *Жильников Дмитрий Игоревич* – аспирант, ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96; *Васильева Елена Андреевна* – младший научный сотрудник лаборатории химии природных хиноидных соединений ТИБОХ ДВО РАН, e-mail: office@riboc.dvo.ru; *Мищенко Наталья Петровна* – канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии природных хиноидных соединений ТИБОХ ДВО РАН, e-mail: office@riboc.dvo.ru.

