

Polifenolių nauda gydant onkologines ligas ir jų prevencijai. Inovatyvus mikrokapsuliuotas kurkumino ir resveratrolio kompleksas

Fitoterapijos nauda grindžiama ne tik liaudies patirtimi. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad specifinį antivėžinį gydymą papildžius fitoterapija galima pagerinti savijautą, pagreitinti atsigavimą, sumažinti ligos atsinaujinimo riziką ir pailginti išgyvenamumo trukmę. Svarbu žinoti, kokių augalinių preparatų ir kada skirti. Apie tai, kokie augalai tinka esant navikams, apie jų skyrimo rekomendacijas ir naujausias veikliųjų medžiagų pasisavinimą gerinančias technologijas kalbamės su Nacionalinio vėžio instituto fitoterapeutu Juozu Ruolia.



Pastaruoju metu daug kalbama apie polifenolių naudą onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams. Prašome plačiau papasakoti apie polifenolius.

Augaluose gausu bioaktyviųjų medžiagų, teigiamai veikiančių įvairius žmogaus organizmo procesus ir galinčių padėti pagerinti savijautą. Fenoliniai junginiai – didelė augaluose esančių veikliųjų medžiagų grupė, kuriai priklauso ir polifenoliai. Šie junginiai ne tik suteikia spalvą ar sustiprina vaisių skonį, aromatą, bet ir dalyvauja augimo ir dauginimosi procesuose, padeda augalams apsisaugoti nuo negatyvių aplinkos veiksnių, pavyzdžiui, mikrobinių ar grybelinių infekcijų, intensyvių ultravioletinių spindulių. Polifenolių yra vynuogėse, raudonuose vaisiuose, prieskoniuose (ciberžolėse), žaliojoje arbatoje, kavoje, brokoliuose, granatuose, grūduose, riešutuose, spanguolėse, mėlynėse ir kt.

Kokia polifenolių nauda sveikam ir sergančiam žmogui?

Polifenoliai naudingi ir sveikiems, ir sergantiems. Įrodyta polifenolių nauda onkologinių ligų prevencijai, nes jų vartodami mažiname riziką susirgti vėžiu. Polife-

nolių rekomenduojama vartoti širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai, nes jie pasižymi cholesterolio koncentraciją reguliuojančiu poveikiu, užkertant kelią trombam formuotis, pagerina arterijų lankstumą. Polifenoliai gali padėti sulėtinti senėjimo procesus. Yra duomenų, kad kaip papildoma gydymo priemonė jų rekomenduojama vartoti sergant skrandžio, žarnų, sąnarių ligomis.

Polifenoliai – didžiausias antioksidantų šaltinis. Gerai žinoma laisvųjų radikalų žala. Kadangi jų molekulėms trūksta 1–2 elektronų, jie agresyviai puola ir ardo sveikąsias molekules, norėdami susigrąžinti trūkstamą elektroną. Polifenoliai ir vitaminai A, E, C, beta karotenas – dosniai dalijasi elektronais ir taip stabdo žalingą laisvųjų radikalų poveikį. Taigi polifenoliai apsaugo ląsteles nuo oksidacijos sukeltų mutacijų. Kitas svarbus jų poveikis – stabdo kancerogenezę.

Kodėl mokslininkai susidomėjo polifenoliais, ypač onkologijoje?

Onkologiniams ligoniams naudingi tie augalai, kurie veikia navikinius procesus, jų vystymosi mechanizmus. Biologiškai veiklūs junginiai, tinkantys sergant onkologine liga, yra tie, kurie gali paskatinti pakitusių ląstelių

apoptozę, tačiau kartu gali skatinti ir normalių ląstelių mitozę. Naudingi junginiai, kurie neigiamai veikia metastazių vystymąsi ir auglio audinio angiogenezę, slopina navikų ląstelių proliferaciją, su piktybėjimu susijusių genų raišką, koreguoja imuninę sistemą. Onkologinei ligai svarbią įtaką daro oksidacija ir redukcija, kurių sutrikęs balansas gali skatinti piktybinius procesus. Vėžinius procesus gali skatinti vidinės terpės pH sutrikimai.

Polifenoliai yra ne tik stiprūs antioksidantai, kartu jie pasižymi ir minėtų vėžinių procesų vystymąsi veikiančiomis savybėmis. Taigi polifenoliai veikia uždegimą, koreguoja imunitetą, apsaugo ląsteles nuo oksidacijos sukeltų mutacijų, stabdo vėžinių ląstelių mitybą, nes slopina kraujotakos susidarymą navikuose. Taip pat slopina fermentų, skatinančių vėžio išsivystymą, ir skatina fermentų, detoksifikuojančių kancerogenus, veiklą, stabdo vėžinių ląstelių dalijimąsi ir skatina jų žūtį.

Pastaruoju metu dėl savo savybių išpopuliarėjo ir yra tyrinėjami du polifenoliai – kurkuminas ir resveratrolis. Prašome pakalbėti apie juos plačiau.

Ryškiai geltonos spalvos prieskonis kurkuminas išgaunamas iš Azijos šalyse auginamų dažinių ciberžolių (lot. *Curcuma longa*) šakniastiebių. Nuo seniausių laikų šis augalas naudojamas Indijos medicinoje. Pasaulyje atlikta daugybė tyrimų su įvairiais ciberžolių šaknų ekstraktais, kurių rezultatai atskleidė antioksidacines kurkumino savybes ir teigiamą poveikį tam tikroms organizmo sistemoms. Taip pat daug tyrimų atliekama ir onkologijoje.

Antivėžinis kurkumino poveikis pasireiškia apsauga nuo galimų genų mutacijų ir laisvųjų radikalų, be to, šis poveikis siejamas su detoksifikuojančių fermentų aktyvumu ir su piktybėjimu susijusių genų raiškos reguliavimu. Šis augalas pasižymi vėžinių ląstelių žūtį didinančiomis ir jų dalijimąsi slopinančiomis savybėmis, lėtina kraujagyslių formavimąsi navike. Visa tai lemia, kad kurkuminas apsaugo tiek nuo vėžio išsivystymo, tiek nuo jo progresavimo.

Vėžio išsivystymą slopinantis kurkumino poveikis nustatytas atlikus tyrimą (Cheng et al., 2001, Anticancer research), kuriame dalyvavo 25 didelės rizikos pacientai. Po 3 mėnesių kurkumino papildų (500 mg/d.) vartojimo pastebėtas mažesnis uždegimas, mažiau besikeičiančių (vėžėjančių) ląstelių. Kitame tyrime vertintas adjuvantinės kurkuminoidų terapijos poveikis (Panahi et al., 2014, Phytotherapy Research). Tyrime dalyvavo 80 vėžiu sergančių pacientų, gydomų standartine chemoterapija ir / ar radioterapija. Pusė dalyvių vartojo kurkuminoidus (180 mg/d.), kita pusė – placebo. Po 8 savaičių trukmės adjuvantinės terapijos, nustatyta, kad kurkuminas 6 kartus pagerino pacientų gyvenimo kokybę, sumažino uždegiminių molekulių kiekį. Taip pat nustatytas teigiamas poveikis po švitinimo: kurkuminas palengvino po spindulinio gydymo išsivysčiusią dermatitą, sumažino odos lupimąsi, svorio kritimą (Devassy, et al., 2015, Nutr Rev).

Plačiai žinomas ir įvairiapusis resveratrolio poveikis. Resveratrolis yra bioaktyvus polifenolinis junginys, dažniausiai išgaunamas iš labai gerai augančių ir atsparių daugiamečių augalų, kur jo aptinkama gausiausiai, pavyzdžiui, iš japoninių pelėvirškščių (lot. *Polygonum cuspidatum*) šakniastiebių. Tai vienas populiariausių maisto papilduose naudojamų polifenolių. Pirmiausia dėl prancūziškojo paradokso (prancūzai vartoja nemažai vynuogių vyno ir pasižymi gera širdies ir kraujagyslių sistemos būkle, nepaisant to, kad jų dietoje yra nemažai sočiųjų riebalų) polifenolis resveratrolis buvo susietas su teigiamu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai. Tačiau per pastaruosius 10 metų jis tapo vienu intensyviausiai tyrinjamu polifenolių.

Paskelbta nemažai tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis, kuriuose nagrinėtos resveratrolio savybės. Genetiškai modifikuotoms pelėms, linkusioms sirgti prostatos vėžiu, buvo duota su maistu sumaišyto resveratrolio. Po 14 savaičių 2 proc. resveratrolio vartojimo apie 54 proc. pelių nesusirgo vėžiu, o likusių pelių susiformavusių navikų dydis buvo beveik 2 kartus mažesnis, palyginti su kontrolinės grupės atitinkamais rezultatais (Li et al., 2013, Cancer Prev Res (Phila)).

Antivėžinis resveratrolio poveikis gali būti nustatomas visais kancerogenezės etapais – vėžio išsivystymo, skatinimo ir progresavimo. Tyrimai su pelėmis įrodė, kad resveratrolis citotoksiškai veikia smegenų vėžio ląsteles – sunaikina 97 proc. vėžinių ląstelių (Chen et al., 2004, Surgery). Pelėms, sergančioms odos vėžiu, resveratrolis (20 mg/kg 2 k./d. arba sumaišoma 23 mg/l geriamojo vandens) daugiau nei 2 kartus sumažino metastazių išsivystymą kepenyse (Asensi et al., 2002, Free Radical Biology & Medicine).

Ypatinga resveratrolio įtaka krūties vėžiui. Be išvardytų polifenoliams būdingų antivėžinių poveikių, resveratrolis pasižymi dar ir poveikiu hormonams – slopina hormonams jautrių navikų augimą. Kaip žinoma, didelę įtaką krūties vėžiui vystytis turi hormonų estrogenų apykaitos sutrikimas, kada susidaro tarpinis produktas – estradiolis, kuris skatina vėžinės ląstelės susiformavimą. Taigi resveratrolis užima estradiolio vietą ir taip užkerta kelią krūties vėžiui vystytis (Lu & Serrero, 1999, J Cell Physiol).

Abejonių nekelia fitoterapijos nauda po radikaliojo, cheminio, spindulinio ar kitokio vėžio gydymo arba tarp chemoterapijos kursų. Tačiau apie fitoterapiją, kaip papildomą priemonę, gydant specifinį vėžį nuomonių yra įvairių. Kada tinka vartoti polifenolius sergant vėžiu?

Vėžys – sunki liga, kurios gydymas ilgas ir sudėtingas. Gydant medikamentais, svarbiausias tikslas yra nepakenkti. Visos papildomos priemonės, kurios gali būti rekomenduojamos, turi būti iširtos, o jų nauda patvirtinta tyrimais. Vyrauja nuostata, kad papildomas priemonės rekomenduojama vartoti po radikaliojo vėžio gydymo, o gydomuoju laikotarpiu jokių augalinių preparatų vartoti nepatariama,

nes jie gali tiek sumažinti gydymo veiksmingumą, tiek paskatinti nepageidaujamų reiškinių išsivystymą. Tačiau šiandien ši paradigma keičiasi. Šiandien yra atlikta tyrimų, kurie įrodo kurkumino ir resveratolio, kaip papildomos priemonės, naudą gydant specifinį vėžį. Svarbu žinoti, kad šie junginiai tinka ne visų lokalizacijų vėžiui gydyti, be to, jie dera ne su visais vaistais nuo vėžio.

Taigi yra atlikti tyrimai, kurių rezultatai skelbia, kad kurkuminas ir resveratolis padidina chemoterapinio vaisto bikalutamido efektyvumą [1, 2]. Kiti tyrimai rodo sinerginį poveikį su docetakseliu [3–6], doksorubicinu [7–11]. Vartojant šių polifenolių kartu su 5-fluorouracilu (5-FU), skatinama net 5-FU atsparių ląstelių žūtis [12–16]. Kurkuminas padidina irinotekano veiksmingumą [17, 18]. Kurkuminas ir resveratolis pagerina cisplatinos preparatų [19–22], gemcitabino [23–26], etopozido [27–29] poveikį.

Gydant onkologinę ligą, svarbiausia yra sustabdyti vėžinį procesą, išnaikinti piktybines ląsteles. Ne mažiau svarbu yra ir užtikrinti ligonio gyvenimo kokybę, kad nepageidaujamų reiškinių būtų kuo mažiau, ypač jei ligonį planuojama gydyti ilgai. Taigi visos papildomos priemonės, kurios gali padėti sumažinti gydymo toksiškumą, yra labai svarbios ir reikalingos. Tiesa, jų vartojimas turi būti pagrįstas. Minėti polifenoliai – kurkuminas ir resveratolis – tokius įrodymus turi. Tyrimų rezultatai patvirtina, kad kurkuminas ir resveratolis apsaugo širdį nuo doksorubicino kardiotoksinio poveikio [30, 31]. Taip pat įrodyta, kad abu šie polifenoliai sumažina platinos turinčių junginių (oksaliplatinos ir cisplatinos) sukeliama neurotoksiškumą ir virškinimo sistemos disfunkciją [32, 33], o resveratolis dar gali padėti išvengti cisplatinos sukeliama ototoksiškumo [19–22].

Vadinasi, vartojant maisto produktų, kuriuose yra polifenolių, galima sumažinti riziką susirgti vėžio ligomis, palengvinti jų gydymo sukeltamų nepageidaujamų reiškinių žalą, pristabdyti vėžinio proceso vystymąsi?

Norint užtikrinti antivėžinį poveikį, vien maisto produktų valgyti nepakanka, nes būtina užtikrinti reikiamą veikliųjų medžiagų kiekį. Kurkuminas yra unikalus ir daug žadantis polifenolinis junginys, tačiau jis mažai tirpus vandenyje ir organizme pasižymi prastu biologiniu prieinamumu. Su maistu pakliuvęs į skrandį ir žarnyną, kurkuminas absorbuojamas prastai, o žarnyne ir kepenyse jis greitai suskaidomas į kitus junginius, todėl pagardinus maistą prieskoniu, turinčiu kurkumino, kraujyje dažniausiai randami tik šios medžiagos pėdsakai.

Resveratolis per 30 min. metabolizuojamas kepenyse ir žarnyne, kur verčiamas į prasčiau panaudojamas ir tirpias (pašalinamas su šlapimu) gliukuronato ir sulfato formas. Todėl žmonės iš 35 mg resveratolio pasisavina 7,9 proc., o šlapime nustatoma 24,6 proc. suvartotos dozės (Soleas et al., 2001, Journal of Chromatography B). Resveratolis sunkiai kaupiasi audiniuose (nėra ilgai-

kių atsargų) (Asensi et al., 2002, Free Radical Biology & Medicine).

Kaip pagerinti polifenolių pasisavinimą? Kokios vaistų gamybos technologijos naudojamos gaminant kurkumino ir resveratolio preparatus? Kodėl?

Pagerinti resveratolio, kurkumino pasisavinimą ir išvengti greito metabolizavimo galima 2 būdais. Pirmas būdas – vartoti kitus polifenolius. Pavyzdžiui, piperinas, kvercetas, kurkuminas apsaugo nuo resveratolio metabolizavimo. Antras būdas – naudoti pažangias pernašų sistemas: liposomas, koloidosomas, nanoemulsijas ir kt.

Pagerinti polifenolių biologinį prieinamumą gali liposominė technologija. Liposoma – mikrokapsulė, sudaryta iš išorinio fosfolipidų dv sluoksnio ir vidinės skystos terpės. Į liposomų vidų gali būti įterpiama įvairių medžiagų – vitaminų, mineralų, fitocheminių ir kitų tirpių vandenyje arba riebaluose medžiagų. Mikrokapsulės apvalkalas gerina medžiagų stabilumą ir patekimą į žarnyno ląsteles.

Į liposomas įkapsuliuotų medžiagų pasisavinimas yra efektyvesnis nei tokių pačių medžiagų, esančių ne liposominėje formoje. Geresnį pasisavinimą lemia liposomų dydis ir fosfolipidų dv sluoksnis. Liposomų dydis yra iki 100 kartų mažesnis už ląstelės dydį, todėl nereikalingas smulkinimas, jos jau yra paruoštos tiesioginei sąveikai su ląstelėmis. Liposomų membrana sudaryta iš ląstelių membranoms giminingų komponentų – fosfolipidų. Liposomai priartėję prie ląstelės membranos, ląstelė atpažįsta fosfolipidus kaip maistinę medžiagą, todėl liposoma yra įtraukiama į ląstelių vidų arba tiesiog susilieja su ląstelės membrana, išleisdama liposomos vidinį turinį tiesiai į ląstelę.

Liposomų išorinis fosfolipidų sluoksnis taip pat veikia kaip kapsulės apvalkalas – apsaugo veikliąją medžiagą nuo aplinkos poveikio (rūgščių, šviesos), sulėtina medžiagoms žalingus oksidacinius procesus. Dėl to padidėja maistinių medžiagų, esančių liposomų viduje, stabilumas.

Taigi mikrokapsuliuojimas liposomose apsaugo medžiagas nuo suirimo skrandyje, pratęsia šviesai, deguoniui jautrių medžiagų galiojimo laiką, nedirgina skrandžio. Dėl mikrokapsulės dvifazės aplinkos galima įkapsuliuoti tiek riebaluose, tiek vandenyje tirpias medžiagas. Geras įkapsuliuotų medžiagų pasisavinimas prilyginamas injekcijoms į veną. Įkapsuliuojimo metodas yra natūralus, paimtas iš gamtos.

Kaip vyksta mikrokapsuliuotų kurkumino ir resveratolio pasisavinimas?

SmartHit polifenoliai – tai vandenyje tirpi kurkumino ir resveratolio forma, kuri gaminama pasitelkiant efektyvaus pasisavinimo technologiją MIOSOL™, t. y. įterpiant dažinių ciberžolių ir japoninių pelėvirkščių ekstraktų į mikrokapsules. Ši technologija užtikrina, kad

kurkuminas ir resveratolis lengvai patektų į ląstelių vidų, o mažesnis už ląstelės mikrokapsulių dydis paruošia šias medžiagas tiesioginei sąveikai su ląstelėmis.

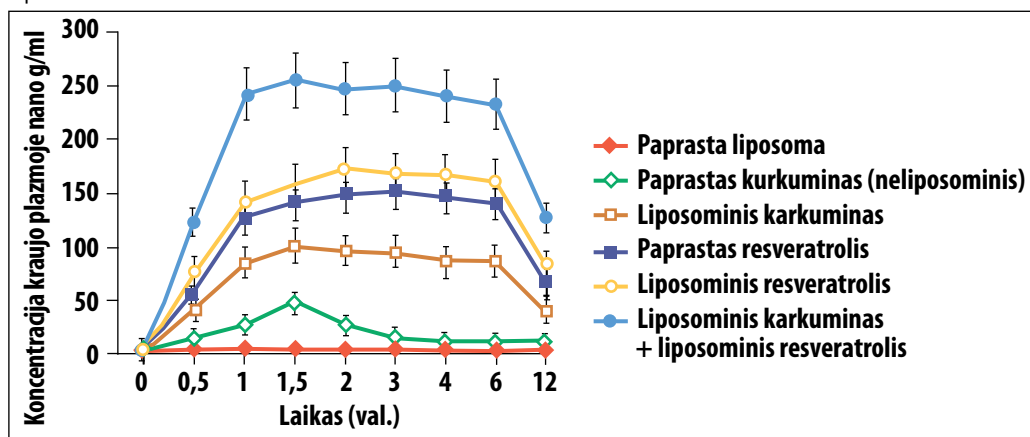
Moksliniais tyrimais įrodyta, kad kurkuminas, mikrokapsuliuotas liposomose, gali būti pasisavinamas iki 6

kartų geriau nei kurkumino milteliai. Resveratolio mikrokapsuliuojimas į liposomas taip pat pagerina jo stabilumą ir lėtą atsipalaidavimą. Be to, tyrimai atskleidžia, kad resveratolis padidina kurkumino biologinį prieinamumą ir stabilumą. Liposominis kombinuotas kurkumino ir resveratolio preparatas susikaupė iki 2,5 kartų geriau nei atskiri liposominiai preparatai. Pateiktame paveiksle matome, kad, palyginti su neliposominiu kurkuminu, liposominiai preparatai pasižymi prailgintu veikimu: neliposominis kurkuminas suveikė po 1,5 val. ir iš karto pradėjo kristi, o liposominiai preparatai veikia iki 6 val. (Narayanan et al., 2009, Int J Cancer).

Vėžiui sergantys ligoniniai dažnai savarankiškai pasirenka fitoterapinius preparatus, dažnai patys gamina augalų antpilus ir pan. Kita problema – jie patys nusprendžia, kada vartoti augalinius preparatus.

Praktiškai visi ligoniniai savijautai pagerinti vartoja kokias nors alternatyvias priemones ir po gydymo, ir gydomuoju laikotarpiu. Didžiausia bėda, kad jie tai daro nepasitarę su gydytojais. Medikai vėliau pagal pablogėjusius tyrimų rezultatus priverčia ligonius prisipažinti dėl žalingos savigydos. Ligoniams svarbu paaiškinti, kad savigyda gali būti pražūtinga. Kita svarbi žinia ir pacientams, ir gydytojams,

1 pav.



kad šiandien fitoterapiniai preparatai gali būti vartojami ir specifinio gydymo metu. Tačiau tai nereiškia, kad jų galima skirti visiems ligoniams rutiniškai. Jau minėjau, kad jie rekomenduojami tik sergant tam tikros lokalizacijos vėžiu kartu su tam tikrais medikamentais, t. y. tada, kai jų nauda ir veiksmingumas įrodytas klinikiniais tyrimais.

Vienas tokių preparatų – polifenolių kurkumino ir resveratolio maisto papildai, kurių galima vartoti norint:

- pagerinti kai kurių vaistų nuo vėžio poveikį, ypač kai navikas blogai gydomas;
- pagerinti ligonių savijautą chemoterapijos metu, sumažinti nepageidaujamą vaistų poveikį;
- apsaugoti nuo vėžio progresavimo, pailginti išgyvenamumo trukmę (kartu su ugniažolių preparatais);
- apsaugoti nuo vėžio išsivystymo, ląstelių mutacijų.

Noriu pabrėžti, kad ligą įveikti padeda ne atskiros augalo savybės, o veikliųjų medžiagų visuma. Kaip ir kokią kiekį vaistažolių gerti, vartoti maisto papildus, kada juos keisti – tai patyrusio gydytojo, medicinos biologo kompetencija. Specialistai kiekvienam pacientui parenka individų gydymo planą. Ligą įveikti padeda tik kruopštus gydytojų nurodymų laikymasis.

*Dėkojame už pokalbį
Kalbėjosi Natalija Voronaja*

LITERATŪRA

- Li, et al. Combination of curcumin and bicalutamide enhanced the growth inhibition of androgen-independent prostate cancer cells through SAPK/JNK and MEK/ERK1/2-mediated targeting NF- κ B/p65 and MUC1-C. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):46 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446835/>.
- Wang, et al. Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet.* 2010;19(22):4319-29, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957324/?report=reader>.
- Banerjee, et al. Combinatorial effect of curcumin with docetaxel modulates apoptotic and cell survival molecules in prostate cancer. *Front Biosci (Elite Ed).* 2017;9:235-245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545125/?report=reader>.
- Singh, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest and apoptosis with docetaxel in prostate cancer cells via a p53/ p21WAF1/CIP1 and p27KIP1 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(10):17216-17228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370034/?report=reader>.
- Vinod, et al. Resveratrol chemosensitizes HER-2-overexpressing breast cancer cells to docetaxel chemoresistance by inhibiting docetaxel-mediated activation of HER-2-Akt axis. *Cell Death Discovery.* 2015, 1: 15061 <https://www.nature.com/articles/cddiscovery201561>.
- Al-Abd, et al. Resveratrol enhances the cytotoxic profile of docetaxel and doxorubicin in solid tumour cell lines in vitro. *Cell Prolif.* 2011;44: 591-601 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2184.2011.00783.x>.
- Barui, et al. Simultaneous delivery of doxorubicin and curcumin encapsulated in liposomes of pegylated RGDK-lipopeptide to tumor vasculature. *Biomaterials* 2014; 35(5):1643-1656. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961213013306>.
- Chen, et al. Curcumin Suppresses Doxorubicin-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via the Inhibition of TGF- β and PI3K/AKT Signaling Pathways in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2013, 61 (48), pp 11817-11824 <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404092f>.
- Zhao, et al. Doxorubicin and curcumin co-delivery by lipid nanoparticles for enhanced treatment of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015;93: 27-36 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641115001344>.

10. Al-Abd, et al. Resveratrol enhances the cytotoxic profile of docetaxel and doxorubicin in solid tumour cell lines in vitro. *Cell Prolif.*, 2011;44: 591–601 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2184.2011.00783.x>.
11. Wang, et al. Codelivery of curcumin and doxorubicin by MPEG-PCL results in improved efficacy of systemically administered chemotherapy in mice with lung cancer. *Int J Nanomedicine* 2013;8:3521-31 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3790892/?report=reader>.
12. Zhang, et al. Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, AKT activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36(1):190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741949/?report=reader>.
13. Toden, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2015;36(3):355-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4400529/?report=reader>.
14. Dun, et al. Resveratrol synergistically augments anti-tumor effect of 5-FU in vitro and in vivo by increasing S-phase arrest and tumor apoptosis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015;240(12):1672-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935345/?report=reader>.
15. Wu, et al. Effect of resveratrol and in combination with 5-FU on murine liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2004;10(20):3048-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576270/#?po=50.0000>.
16. James, et al. Curcumin inhibits cancer stem cell phenotypes in ex vivo models of colorectal liver metastases, and is clinically safe and tolerable in combination with FOLFOX chemotherapy. *Cancer Letters* 2015;364(2):135-141 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383515003262>.
17. Huang, et al. Curcumin enhances the effects of irinotecan on colorectal cancer cells through the generation of reactive oxygen species and activation of the endoplasmic reticulum stress pathway. *Oncotarget* 2017;8(25):40264-40275 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522238/>.
18. Su, et al. Curcumin attenuates resistance to irinotecan via induction of apoptosis of cancer stem cells in chemoresistant colon cancer cells. *International Journal of Oncology* 2018;53(3):1343-1353. <https://www.spandidos-publications.com/ijo/53/3/1343?text=fulltext>.
19. Notarbartolo, et al. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF- κ B activation levels and in IAP gene expression. *Cancer Letters* 2005; 224(1):53-65 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383504008754>.
20. Ma, et al. Resveratrol enhanced anticancer effects of cisplatin on non-small cell lung cancer cell lines by inducing mitochondrial dysfunction and cell apoptosis. *International Journal of Oncology* 2015; 47(4):1460-1468 <https://www.spandidos-publications.com/ijo/47/4/1460>.
21. Hu et al., The synergistic effect of resveratrol in combination with cisplatin on apoptosis via modulating autophagy in A549 cells, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2016;48(6):528–535 <https://academic.oup.com/abbs/article/48/6/528/2195053>.
22. Erdem et al., The effect of resveratrol on the prevention of cisplatin ototoxicity, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269(10):2185–2188 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-011-1883-5>.
23. Kunnumakkara, et al. Curcumin Potentiates Antitumor Activity of Gemcitabine in an Orthotopic Model of Pancreatic Cancer through Suppression of Proliferation, Angiogenesis, and Inhibition of Nuclear Factor- κ B-Regulated Gene Products, *Cancer Res* 2007;67(8):3853–61. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/8/3853> (kasos vėžio gydymas).
24. Kamat, et al. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B-regulated gene products in IFN- α -sensitive and IFN- α -resistant human bladder cancer cells, *Mol Cancer Ther* 2007;6(3). <http://mct.aacrjournals.org/content/6/3/1022> (šlapimo pūslės vėžio gydymas).
25. Harikumar, et al. Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance anti-tumor activity of gemcitabine in vitro and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer, *Int J Cancer.* 2010;127(2):257-68 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090706/>
26. Cheng, et al. Resveratrol-Induced Downregulation of NAF-1 Enhances the Sensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine via the ROS/Nrf2 Signaling Pathways, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018,9482018 <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/9482018/>.
27. Papiież, et al. Curcumin enhances the cytogenotoxic effect of etoposide in leukemia cells through induction of reactive oxygen species. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:557-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745860/>.
28. Ko, et al. Resveratrol Enhances Etoposide-Induced Cytotoxicity through Down-Regulating ERK1/2 and AKT-Mediated X-ray Repair Cross-Complement Group 1 (XRCC1) Protein Expression in Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117(6):383-91 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12425>.
29. Heiduschka, et al. Resveratrol synergistically enhances the effect of etoposide in HNSCC cell lines, *Acta Otolaryngol* 2014;134(10):1071-8 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016489.2014.888592?journalCode=ioto20>.
30. Swamy, et al. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):73-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3271544/?report=reader>.
31. Sin, et al. Resveratrol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in aged hearts through the SIRT1-USP7 axis. *J Physiol.* 2015;593(8):1887-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405749/>.
32. Al Moundhri, et al. The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies. *J Med Toxicol.* 2012;9(1):25-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576489/>.
33. Donald, et al. Resveratrol alleviates oxidative damage in enteric neurons and associated gastrointestinal dysfunction caused by chemotherapeutic agent oxaliplatin, *Maturitas.* 2017;105:100-106 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512217305339>.