УДК 616.155.392-085:615.322/.323
https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2025.16

ГОСТРИЙ МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАТУРАЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ У ЯКОСТІ ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ

Андрій В. Біляєв[1], Сергій В. Коноваленко[2], Світлана В. Данилюк[1], Тетяна О. Ситюк[1], Наталія В. Кіча[1]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), захворюваність на який зросла за останні десятиліття, є значною глобальною проблемою охорони здоров'я через свій агресивний перебіг та високі показники смертності. Згідно з даними статистики, 5-річна виживаність пацієнтів із встановленим діагнозом при цьому захворюванні становить лише 25-30%. Це визначає гостру необхідність в уточненні патогенетичних основ зазначеного типу онкологічного процесу та розробці нових підходів у терапії захворювання. Одну з ключових ролей у прогресуванні ГМЛ відіграють активні форми кисню (АФК) та оксидативний стрес, тому антиоксиданти наразі розглядаються як допоміжні засоби до основного лікування.
Мета. Проаналізувати сучасні літературні джерела і визначити основні напрями терапії супроводу ГМЛ з використанням антиоксидантів.
Матеріали та методи. Пошук та відбір публікацій, систематичних оглядів та актуальних рекомендацій було проведено з використанням баз даних PubMed та Google Scholar. Були вивчені анотації публікацій; статті, що не відповідали критеріям дослідження, були виключені. Повні тексти відібраних статей були вивчені на відповідність критеріям дослідження.
Результати. Природні антиоксиданти, які мають низьку токсичність, а також володіють здатністю інгібувати пухлинну прогресію при ГМЛ і при цьому не впливати на здорові клітини, можуть розглядатися як ефективні засоби терапії супроводу, особливо для пацієнтів похилого віку та хворих з ослабленим імунітетом. У випадках, коли антиоксиданти вводяться одночасно з хіміотерапією, вони посилюють її протипухлинну дію, при цьому захищають здорові клітини та тканини від токсичності, пов'язаної безпосередньо з основним лікуванням, збільшують виживаність пацієнтів.
Висновки. Через гетерогенність ГМЛ, значну коморбідність та вірогідність варіабельної відповіді на конвенціональне лікування, пошук та вивчення ефективності дієвих натуральних засобів терапії супроводу цього невиліковного захворювання є своєчасним і клінічно обґрунтованим.

Ключові слова: **гострий мієлоїдний лейкоз, активні форми кисню, антиоксиданти, терапія супроводу**

ВСТУП

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), захворюваність на який зросла за останні десятиліття, є значною глобальною проблемою охорони здоров'я через свою агресивну клінічну форму та високі показники смертності [1]. Згідно з даними статистики [1, 2], 5-річна виживаність пацієнтів із встановленим діагнозом при цьому захворюванні становить лише 25-30%. Це визначає гостру необхідність в уточненні патогенетичних основ зазначеного типу онкологічного процесу та розробці нових підходів у терапії захворювання. Сучасні досягнення в розумінні патогенезу ГМЛ, що характеризується складними генетичними змінами, які впливають на проліферацію та диференціацію гемопоетичних клітин, включаючи транскрипційні фактори, кіназні сигнальні шляхи та епігенетичну дисрегуляцію [2], призвели до значних змін у його діагностиці та фармакологічному лікуванні.

У численних дослідженнях підтверджено, що ГМЛ – це клональне захворювання, яке виникає внаслідок набутих соматичних мутацій у гемопоетичних клітинах-попередниках, які призводять до порушення регуляції проліферації та диференціації гемопоетичної системи [1, 2, 3]. В останні роки багато наукових публікацій повідомляють про величезну кількість геномних змін, які можна використовувати для класифікації ГМЛ [4, 5, 9]. Крім того, ідентифікація генетичних уражень відіграє дедалі важливішу роль у прогнозі та лікуванні пацієнтів з ГМЛ [6-8].

Одну з ключових ролей у прогресуванні ГМЛ відіграють активні форми кисню (АФК) та оксидативний стрес (рис. 1) [7], тому вітаміни та антиоксиданти наразі розглядаються як допоміжні засоби до основного протокольного лікування [10, 11].

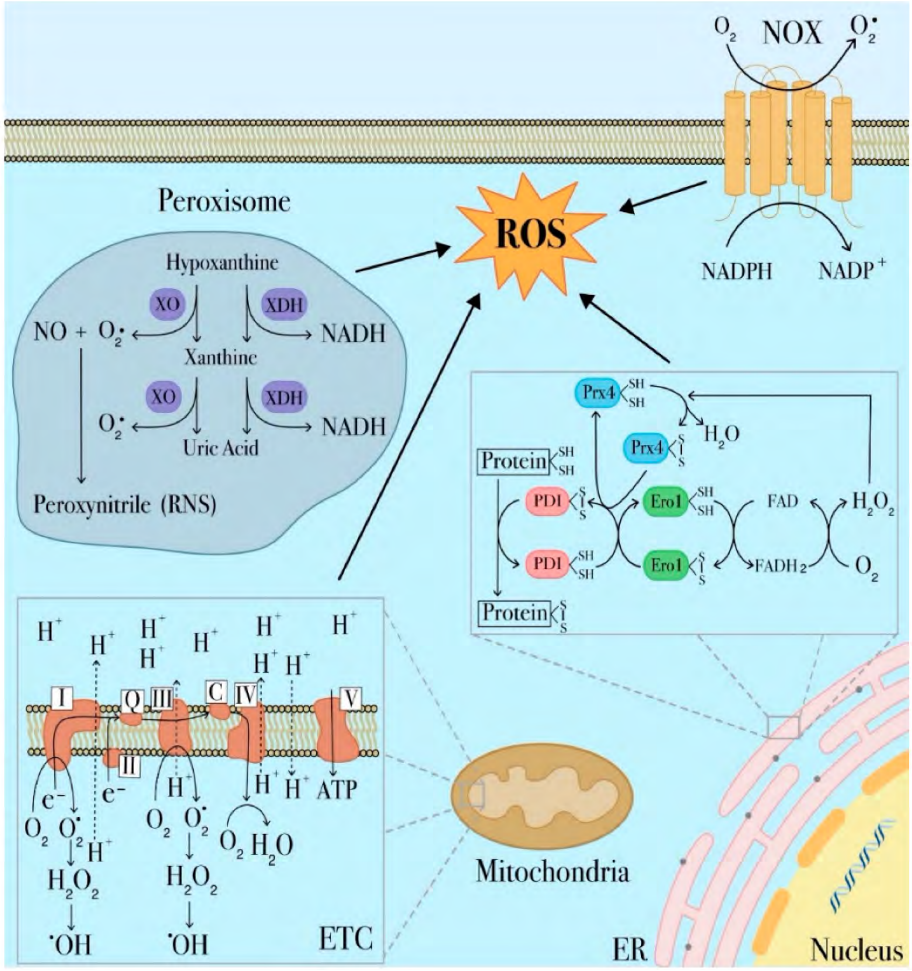

Рисунок 1. Основні місця утворення активних форм кисню (АФК) у бластних клітинах [7].

АФК походять з різних клітинних компартментів та ферментативних систем. Найзначнішим джерелом АФК у клітині є мітохондрії, в яких АФК значною мірою генеруються ланцюгом транспорту електронів (ETC). Інші механізми утворення АФК включають трансмембранні NADPH-оксидази (NOX), ксантиноксидоредуктазу в пероксисомах та протеїндисульфідізомеразу (PDI) в ендоплазматичному ретикулумі (ER).

МЕТА

Проаналізувати сучасні літературні джерела і визначити основні напрями терапії супроводу ГМЛ з використанням антиоксидантів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук та відбір публікацій, систематичних оглядів та актуальних рекомендацій було проведено з використанням баз даних PubMed та Google Scholar. Були вивчені анотації публікацій; статті, що не відповідали критеріям дослідження, були виключені. Повні тексти відібраних статей були вивчені на відповідність критеріям дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Активні форми кисню (АФК, англ. – reactive oxygen species, ROS) є ключовим фактором, який може регулювати гомеостаз і метаболізм клітин, а також може індукувати аутофагію, контролювати рівень

атомів кисню у клітинах і зменшувати їх токсичний вплив [12]. АФК можна розділити на екзогенні та ендогенні: синтез екзогенних АФК в основному стимулюється екзогенними впливами, такими як радіація та ліки, тоді як ендогенні АФК є продуктами внутрішньоклітинного аеробного метаболізму, серед яких основними джерелами є мітохондріальна система електронного транспорту та комплекс нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) оксидази [13]. Надмірне виробництво проміжних продуктів АФК, що перевищує функціональну здатність клітинних антиоксидантів, може призвести до нестабільності важливих макромолекул, що є молекулярною основою запальних процесів, серцево-судинних захворювань, раку та інших захворювань (рис. 2) [11, 13].

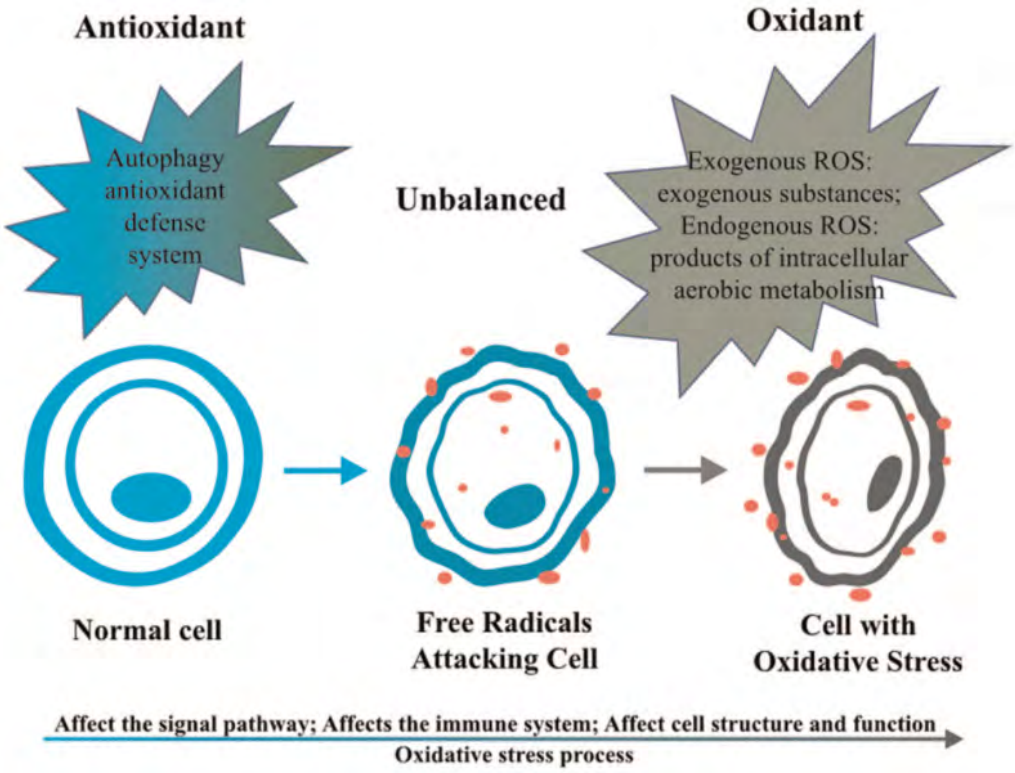

Рисунок 2. Дисбаланс під час оксидативного стресу [11].

Дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами призводить до оксидативного стресу та зрештою ініціює канцерогенез. *ROS – reactive oxygen species (а*ктивні форми кисню*).*

Антиоксиданти, екстраговані з натуральних інгредієнтів та біологічних продуктів, можуть нейтралізувати вільні радикали, що утворюються в результаті клітинного метаболізму, та індукувати апоптоз пухлинних клітин. Природні сполуки з перевагою низької токсичності можуть розглядатися як ефективні протипухлинні препарати для лікування гематологічних злоякісних новоутворень, особливо для пацієнтів похилого віку та пацієнтів з ослабленим імунітетом [14].

Недавні дослідження показують, що природні сполуки-антиоксиданти, такі як бутеролід, *Toona sinensis*, галова кислота, куркумін, ресвератрол, циннамальдегід та артесунат, виявляють свою протилейкемічну дію, і тому вони використовуються в якості супроводу хіміотерапії гемобластозів [15]. Наприклад, екстракт листя *M. oleifera* може значно покращити життєздатність клітин, маючи найкращий ефект при концентрації 800 мкг/мл [16]. Тетрандрин, натуральний продукт, виділений з китайської рослини *Stephania tetrandra*, може індукувати аутофагію лейкемічних клітин. Низька доза тетрандрину може пригнічувати проліферацію клітин, але не має суттєвого впливу на життєздатність клітин; тоді як висока доза тетрандрину може значно збільшити апоптоз лейкемічних клітин для лікування лейкемії. Тетрандрін, незалежно від того, чи використовується він окремо, чи в поєднанні з іншими інгібіторами аутофагії, може бути терапевтичною стратегією для лікування лейкемії, причому основний молекулярний механізм полягає у стимуляції ROS-залежних сигнальних шляхів Notch1 та Akt [17].

Докази свідчать про те, що коли антиоксиданти вводяться одночасно з хіміотерапією, вони посилюють її цитотоксичність проти злоякісних клітин, при цьому захищають здорові клітини та тканини від токсичності, пов’язаної безпосередньо з основним лікуванням, збільшують виживаність

пацієнтів [18, 19]. Крім того, добавки антиоксидантів та інших поживних речовин можуть відновити природні антиоксидантні вітаміни та мінерали організму, виснажені під час хіміотерапії, що може покращити стан здоров'я пацієнтів. У пацієнтів з ГМЛ, у яких, як повідомляється, знижена антиоксидантна здатність, антиоксиданти продемонстрували властивості пригнічувати як ініціацію, так і просування канцерогенезу [20].

Дослідження, як *in vitro*, так і *in vivo*, показали, що поєднання антиоксидантів зі специфічними хіміотерапевтичними засобами забезпечує позитивні результати [21]. У систематичному огляді, проведеному Накаяма та ін. щодо одночасного застосування дієтичних антиоксидантів з хіміотерапією/променевою терапією, повідомлялося, що глутатіон (GSH), вітамін Е та N-ацетилцистеїн (NAC) найчастіше використовувалися при різних типах раку, включаючи лейкемію [22], причому глутатіон був найбільш вивченим [19]. Було досліджено вплив антиоксидантів та здорового способу життя, що включає фрукти, овочі, горіхи та насіння, на зниження ризику інфекційних ускладнень при гемобластозах і результати показали, що антиоксиданти стимулюють імунну відповідь та знижують частоту інфекційних ускладнень [23]. Результати досліджень свідчать про те, що поліфеноли в червоному виноградному соку зменшують вироблення супероксидних аніонів, що забезпечує альтернативне обґрунтування того, як виноградні похідні можуть полегшувати оксидативний стрес, пов'язаний з надмірним виробленням супероксиду оксидазою нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH). Цей ефект опосередковується зниженням експресії p47phox, p22phox та gp91phox як на рівні мРНК, так і на рівні білка, тоді як експресія p67phox залишається незмінною; усі вони є субодиницями NADPH-оксидази [24]. Споживання червоного виноградного соку (5 мкмоль/л), джерела харчових поліфенолів, може пом'якшувати оксидативний стрес при ГМЛ, впливаючи на активність NADPH-оксидази [25].

Поліфеноли зеленого чаю (600-900 мг катехінів) вважаються можливими протираковими засобами відповідно до нещодавно доведеної антиоксидантної дії [48]. Поліфеноли чаю демонструють значні хелатні властивості для іонів металів, тим самим пригнічуючи утворення активних форм кисню [26]. EGCG, відомий катехін, що міститься в зеленому чаї, є потужним антиоксидантом, пов'язаним з терапевтичною користю чаю [27]. Катехіни зеленого чаю мають здатність викликати апоптоз через внутрішні шляхи, змінюючи окисно-відновну систему та оксидативний стрес, що показано їхнім впливом на клітини UF-1 NB4 пацієнтів з ГМЛ. Збільшення рівня АФК, спричинене катехінами, призводить до розсіювання трансмембранного потенціалу мітохондрій, що змушує мітохондрії вивільняти цитохром С у цитоплазму та активувати ферменти каспаз. Крім того, катехіни посилюють експресію BAX, одночасно знижуючи рівень BCL-2 [28].

Катехін, отриманий із зеленого чаю (*Camellia sinensis*), продемонстрував кілька протипухлинних властивостей, зокрема здатність пригнічувати ріст мієлобластних клітин та ініціювати апоптоз. Крім того, спостерігається збільшення експресії генів, пов'язаних із зупинками клітинного циклу та диференціації (p27, C/EBPα, PCAF та C/EBPε) (рис. 3) [29].

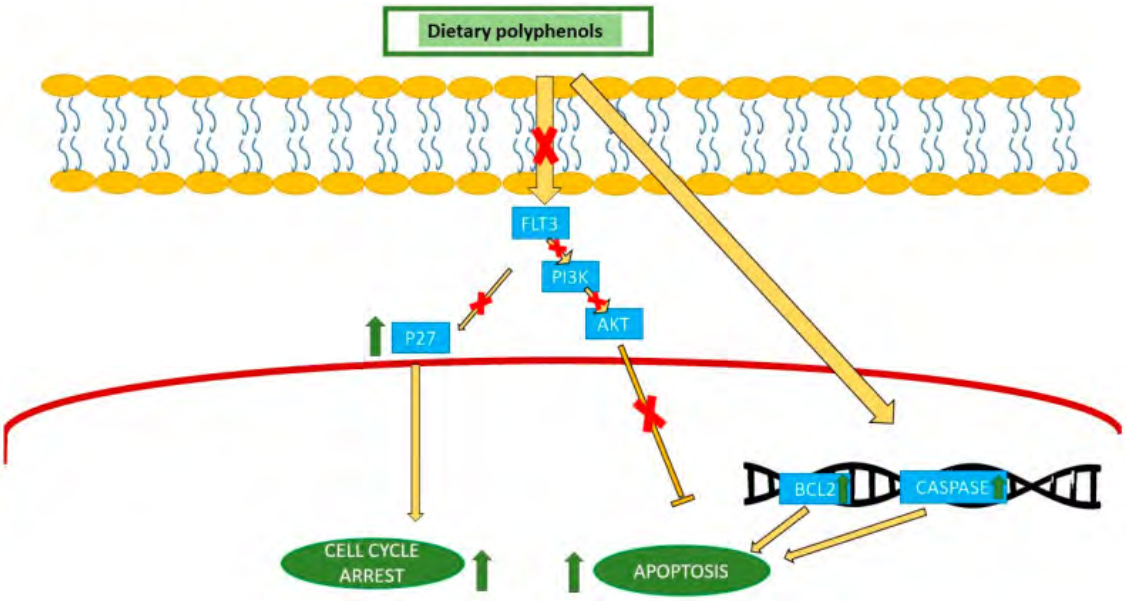

Рисунок 3. Дія поліфенолів через шлях FLT3, що згодом пригнічує сигнальний шлях PI3K/Akt [29].

Інгібування шляху FLT3 може викликати зупинку клітинного циклу шляхом підвищення рівня P27. Крім того, вони можуть збільшувати експресію проапоптотичних генів і, отже, індукувати апоптоз. FLT3: FMS-подібна тирозинкіназа 3, PI3K: фосфоінозитид 3-кіназа, AKT: трансформуючий штам AK.

Обробка соком гранату викликала помітну зупинку у S-фазі в лейкемічних клітинних лініях, за винятком промієлоцитарної клітинної лінії людини HL-60, де невеликий відсоток клітин був зупинений у фазі G0/G1 [30]. Дослідження впливу фенольного екстракту з оливкової олії першого віджиму на апоптоз, диференціацію, зупинку клітинного циклу та проліферацію клітин HL60 показало, що він перешкоджає проліферації клітин HL60 [31].

На лініях клітин мієлоїдного лейкозу екстракти чорниці (25 мг/тиждень) демонструють анти-ГМЛ дію, яка опосередковується через регуляцію протеїнкінази B (Akt) та позаклітинної сигнально-регульованої кінази (Erk) у фракції лейкемічних стовбурових клітин [32]. У низці нових досліджень було показано, що багаті на поліфеноли екстракти виноградних вичавок та насіння збільшують апоптоз та пригнічують ріст лейкемічних клітин [33].

Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* підкреслили ефективність куркуміну проти клітин ГМЛ. Куркумін продемонстрував протипухлинну дію як окремо, так і в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами. Він індукує апоптоз у різних клітинних лініях ГМЛ через внутрішні та зовнішні механізми [34]. Ці ефекти опосередковуються деполяризацією мітохондріальної мембрани шляхом збільшення інгібування білка XL B-клітинної лімфоми, активації каспази та модуляції проапоптотичних білків (наприклад, Bax) та антиапоптотичних білків (наприклад, Bcl-2). Крім того, куркумін може пригнічувати проліферацію лейкемічних клітин та індукувати диференціацію [34]; він також діє на зовнішній шлях апоптозу шляхом підвищення регуляції рецепторів смерті (DR) на клітинах, запускаючи шлях апоптозу, пов'язаний з фактором некрозу пухлини (TNF), та посилюючи цей процес через надмірну експресію рецепторів DR4 та DR5 [35, 36]. Апоптоз та зупинка клітинного циклу індукуються зниженням регуляції генів, регульованих NF-κB [37], таких як Bcl-2, Bcl-xL, циклін D1 та циклооксигеназа-2 (COX-2) [38]. Куркумін здатний інгібувати IκB-кіназу (IKK) і таким чином запобігати фосфорилюванню та подальшій деградації інгібітора NF-κB IκBα, блокуючи активацію NF-κB, що призводить до зупинки клітинного циклу у фазі G2/M із подальшим апоптозом (рис. 4) [39].

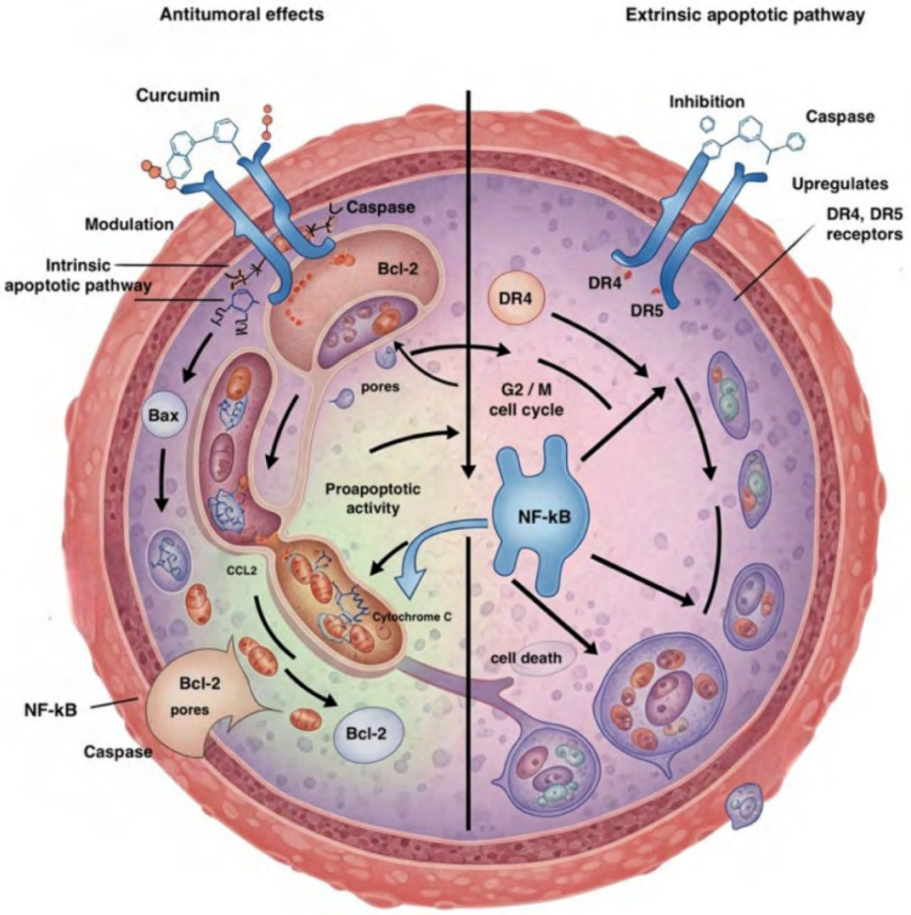

Рисунок 4. Шляхи, що беруть участь у протипухлинній дії куркуміну на клітини ГМЛ [39].

Bcl-2 = B-клітинна лімфома 2; Bax = Bcl-2-асоційований X-білок; DR4 = Рецептор смерті 4; DR5 = Рецептор смерті 5; CCL2 = C-C мотив хемокіновий ліганд 2 (MCP-1); NF-kB = підсилювач легкого ланцюга каппа ядерного фактора активованих Вклітин.

ДИСКУСІЯ

У цьому огляді ми приділили значну увагу антиоксидантній програмі в терапії супроводу ГМЛ. Відомо, що наслідки підвищеного рівня АФК при мієлоїдному лейкозі – це у більшості випадків результати неспецифічного оксидативного пошкодження біомолекул [40, 41]. Таке неспецифічне оксидативне пошкодження виникає, коли підвищений рівень АФК зберігається, а антиоксидантний захист клітини виснажується. Це призводить до перекисного окислення ліпідів, підвищення внутрішньоклітинного pH та, що найважливіше, оксидативного пошкодження ДНК, що спричиняє розриви одно- та дволанцюгової ДНК через пряму хімічну реакцію або опосередковано через активацію канцерогенів [41]. Створення такого середовища надзвичайно сприятливе для онкогенезу та сприяє відбору тих клонів, які здатні вижити та процвітати.

Вплив натуральних продуктів на лейкемічні клітини став важливим напрямком серед різних альтернативних спроб лікування ГМЛ. Повне одужання з нижчим ризиком рецидиву вимагає цілеспрямованого впливу на лейкемічні стовбурові клітини та уникнення токсичності для нормальних гемопоетичних клітин. Було виділено різні натуральні продукти, які потенційно впливають на лейкемічні стовбурові клітини ГМЛ, що дозволяє значно знизити рівень рецидивів [42]. Фенольні сполуки можна вважати такими, що мають значний потенціал для запуску апоптотичних сигнальних шляхів на специфічних клітинах ГМЛ. Деякі сполуки, як от ароматичний тумерон та фукоксантин у каротиноїдах та астеросапонін у сіркоорганічних речовинах вимагають подальших досліджень щодо анти-ГМЛ активності та цитотоксичності каротиноїдних сполук у людини [42, 43]. Адже відома токсичність протипухлинної хіміотерапії ГМЛ вимагає від клініцистів орієнтації на найбільш безпечні препарати супроводу, зокрема натуральні відновлюючі засоби рослинного походження [11, 16, 19, 44].

Гетерогенність ГМЛ, індивідуальні особливості пацієнтів, патерни коморбідності, і головне – існуюча вірогідність варіабельної, або навіть непередбачуваної відповіді на індукційну терапію [45, 46] обумовлюють на сучасному етапі активний науково-практичний пошук не тільки альтернативних лікувальних підходів, що можуть базуватися на принципах інтегративної і холістичної медицини, але й також підкреслюють нагальну потребу вивчення можливостей відновлення пацієнтів з використанням натуральних засобів, які мають потенціал стати дієвими, і зрештою, визнаними інструментами терапії супроводу цього несприятливого за прогнозом захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Природні сполуки, які мають низьку токсичність, а також володіють здатністю інгібувати пухлинну прогресію при ГМЛ і при цьому не впливати на здорові клітини, можуть розглядатися як ефективні засоби терапії супроводу, особливо для пацієнтів похилого віку та хворих з ослабленим імунітетом.

2. У випадках, коли антиоксиданти вводяться одночасно з хіміотерапією, вони посилюють її протипухлинну дію, при цьому захищають здорові клітини та тканини від токсичності, пов'язаної безпосередньо з основним лікуванням, покращують показники виживаності пацієнтів.

3. Через гетерогенність ГМЛ, значну коморбідність та вірогідність варіабельної відповіді на конвенціональне лікування, пошук та вивчення ефективності дієвих натуральних засобів терапії супроводу цього невиліковного захворювання є своєчасним і клінічно обґрунтованим.

Перспективи подальших досліджень. Результати цього дослідження спрямовані на покращення якості охорони здоров'я в галузі гематології. Ми вважаємо перспективним у найближчому майбутньому вивчення ефективності комбінації вітамінів з натуральними фітотерапевтичними засобами в лікуванні коморбідних станів у пацієнтів з ГМЛ. Вивчення ефективності використання комбінованих режимів лікування коморбідних станів у пацієнтів з ГМЛ розширить горизонт можливостей у лікуванні гемобластозів та доповнить доказову базу сучасної гематологічної науки та практики.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

У статті використано загальнодоступні джерела: рецензовані статті та клінічні рекомендації. Для підготовки статті не використовувався первинний збір даних, тому схвалення етичного комітету не обов'язкове. Робота проведена відповідно до стандартів ICMJE. Усі джерела належним чином цитовані, плагіат та фабрикування даних виключені. У цій роботі не використовувався штучний інтелект для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Весь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за його точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження було профінансовано власними коштами авторів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів або фінансових інтересів, які можна було б інтерпретувати як такі, що впливають на результати або інтерпретацію рукопису. Усі автори дали згоду на публікацію рукопису.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Біляєв А. В.[A, E, F]

Коноваленко С. В.[A, B, C, D]

Данилюк С. В.[B, C, D]

Ситюк Т. О.[C, D, E]

Кіча Н. В.[B, C, D]

REFERENCES

1. Schulz, F., Roggenbuck, C., Kündgen, A., Kasprzak, A., Nachtkamp, K., Jäger, P., Dietrich, S., Kobbe, G., Germing, U., & Neumann, F. (2025). Outcomes in patients with acute myeloid leukemia older than 70 years within the last 30 years, a single center experience. Annals of Hematology, 104(1), 231-239. https://doi.org/10.1007/s00277-025-06196-2
2. Munroe, M., Chamba, C., Yonazi, M., Mahfudh, S., Mawalla, W., Mbelekwa, K., Kaaya, G., Mwakichako, R., Mshiu, J., Lyimo, M., Ally, M., & Nasser, A. (2025). Low survival in younger adults with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Tanzania linked to high disease burden and socioeconomic factors. PLoS ONE, 20(9), e0332237. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0332237
3. Gangat, N., & Dinardo, C. D. (2025). Newly diagnosed acute myeloid leukemia in unfit patients: 2026 treatment algorithms. Blood Cancer Journal, 15(1), 139. https://doi.org/10.1038/s41408-025-01346-1.
4. Stein, E. M., DiNardo, C. D., Pollyea, D. A., Fathi, A. T., Roboz, G. J., Altman, J. K., Stone, R. M., DeAngelo, D. J., Levine, R. L., & Flinn, I. W. (2017). Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood, 130, 722-731. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779405.
5. de Botton, S., Montesinos, P., Schuh, A. C., Papayannidis, C., Vyas, P., Wei, A. H., Ommen, H., Semochkin, S., Kim, H. J., & Larson, R. A. (2023). Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: A randomized phase 3 trial. Blood, 141, 156-167. https://doi.org/10.1182/blood.2021014901
6. McCall, D., Alqahtani, S., Budak, M., Sheikh, I., Fan, A. E., Ramakrishnan, R., Nunez, C., Roth, M., Garcia, M. B., Gibson, A., et al. (2024). Cladribine-Based Therapy for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia in Child, Adolescent, and Early Young Adult Patients: The MD Anderson Cancer Center Experience. Cancers, 16, 3886. https://doi.org/10.3390/cancers16223886
7. Trombetti, S., Cesaro, E., Catapano, R., Sessa, R., Lo Bianco, A., Izzo, P., & Grosso, M. (2021). Oxidative Stress and ROS-Mediated Signaling in Leukemia: Novel Promising Perspectives to Eradicate Chemoresistant Cells in Myeloid Leukemia. International Journal of Molecular Sciences, 22(5), 2470. https://doi.org/10.3390/ijms22052470
8. Chou, W. C., Lei, W. C., Ko, B. S., Hou, H. A., Chen, C. Y., Tang, J. L., Yao, M., Tsay, W., Wu, S. J., Huang, S. Y., et al. (2011). The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia. Leukemia, 25, 246-253. https://doi.org/10.1038/leu.2010.267
9. Venditti, A., Piciocchi, A., Candoni, A., Arena, V., Palmieri, R., Filì, C., Carella, A. M., Calafiore, V., Cairoli, R., de Fabritiis, P., et al. (2024). Risk-adapted MRD-directed therapy for young acute myeloid leukemia adults: 6-year update of the GIMEMA AML1310 trial. Blood Advances, 8, 4410-4413. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013182
10. Ladas, E. J., Blonquist, T. M., Puligandla, M., Orjuela, M., Stevenson, K., Cole, P. D., Athale, U. H., Clavell, L. A., Leclerc, J. M., Laverdiere, C., Michon, B., Schorin, M. A., Greene Welch, J., Asselin, B. L., Sallan, S. E., Silverman, L. B., & Kelly, K. M. (2020). Protective Effects of Dietary Intake of Antioxidants and Treatment-Related Toxicity in Childhood Leukemia: A Report From the DALLT Cohort. Journal of Clinical Oncology, 38(19), 2151-2159. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02555
11. Dong, C., Zhang, N. J., & Zhang, L. J. (2021). Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment. Chinese Medical Journal (Engl), 134(16), 1897-1907. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001628.
12. Chen, Y. F., Liu, H., Luo, X. J., Zhao, Z., Zou, Z. Y., & Li, J. (2017). The roles of reactive oxygen species (ROS) and autophagy in the survival and death of leukemia cells. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 112, 21-30. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.004
13. Ammar, M., Ben Mahmoud, L., Medhaffar, M., Ghozzi, H., Sahnoun, Z., & Hakim, A. (2020). Relationship of oxidative stress in the resistance to imatinib in Tunisian patients with chronic myeloid leukemia: a retrospective study. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 34, e23050. https://doi.org/10.1002/jcla.23050
14. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radical Biology and Medicine, 49, 1603-1616. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
15. Ben Mahmoud, L., Mdhaffar, M., Ghozzi, H., Ammar, M., Hakim, A., & Atheymen, R. (2017).

Oxidative stress in Tunisian patients with acute lymphoblastic leukemia and its involvement in leukemic relapse. Journal of Pediatric Hematology/ Oncology, 39, e124-e130. https://doi.org/10.1097/ MPH.0000000000000793.
16. Dilworth, L. L., Stennett, D., & Omoruyi, F. O. (2020). Effects of Moringa oleifera leaf extract on human promyelocytic leukemia cells subjected to oxidative stress. Journal of Medicinal Food, 23, 728-734. https:// doi.org/10.1089/jmf.2019.0192.
17. Liu, T., Zhang, Z., Yu, C., Zeng, C., Xu, X., & Wu, G. (2017). Tetrandrine antagonizes acute megakaryoblastic leukaemia growth by forcing autophagy-mediated differentiation. British Journal of Pharmacology, 174, 4308-4328. https://doi. org/10.1111/bph.14031.
18. Simone, C. B., Simone, N. L., Simone, V., & Simone, C. B. (2007). Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 2. Alternative Therapies in Health and Medicine, 13(2), 40-47.
19. Singh, K., Bhori, M., Kasu, Y. A., Bhat, G., & Marar, T. (2018). Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity – exploring the armoury of obscurity. Saudi Pharmaceutical Journal, 26(2), 177-190. https://doi. org/10.1016/j.jsps.2017.12.013
20. Rajeshwari, U., Shobha, I., Raghunatha, R., & Andallu, B. (2013). Oxidative stress and antioxidant status in acute and chronic myeloid leukemia patients. Open Journal of Blood Diseases, 3(3), 17-22. doi: 10.4236/ojbd.2013.33A004.
21. Bayat Mokhtari, R., Homayouni, T. S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., & Yeger, H. (2017). Combination therapy in combating cancer. Oncotarget, 8(23), 38022-38043. https://doi. org/10.18632/oncotarget.16723
22. Nakayama, A., Alladin, K. P., Igbokwe, O., & White, J. D. (2011). Systematic review: generating evidence-based guidelines on the concurrent use of dietary antioxidants and chemotherapy or radiotherapy. Cancer investigation, 29(10), 655-667. https://doi.org/10.3109/07357907.2011.626479
23. Gaman, A. M., Buga, A. M., Gaman, M. A., & Popa-Wagner, A. (2014). The role of oxidative stress and the effects of antioxidants on the incidence of infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Oxidative medicine and cellular longevity, 2014, 158135. https://doi. org/10.1155/2014/158135
24. Dávalos, A., de la Peña, G., Sánchez-Martín, C. C., Teresa Guerra, M., Bartolomé, B., & Lasunción, M. A. (2009). Effects of red grape juice polyphenols in NADPH oxidase subunit expression in human neutrophils and mononuclear blood cells. The British journal of nutrition, 102(8), 1125-1135. https://doi. org/10.1017/S0007114509382148
25. Yang, C. S., & Zhang, J. (2019). Studies on the Prevention of Cancer and Cardiometabolic Diseases by Tea: Issues on Mechanisms, Effective Doses, and Toxicities. Journal of agricultural and food chemistry, 67(19), 5446-5456. https://doi.org/10.1021/ acs.jafc.8b05242
26. Sang, S., Lambert, J. D., Ho, C. T., & Yang, C. S. (2011). The chemistry and biotransformation of tea constituents. Pharmacological research, 64(2), 87-99. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.02.007
27. Peluso, I., & Serafini, M. (2017). Antioxidants from black and green tea: from dietary modulation of oxidative stress to pharmacological mechanisms. British journal of pharmacology, 174(11), 1195-1208. https://doi. org/10.1111/bph.13649
28. Nakazato, T., Ito, K., Miyakawa, Y., Kinjo, K., Yamada, T., Hozumi, N., Ikeda, Y., & Kizaki, M. (2005). Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemic cells via modulation of reactive oxygen species production in vitro and inhibits tumor growth in vivo. Haematologica, 90(3), 317-325.
29. Fakhar, F., Mohammadian, K., Keramat, S., & Stanek, A. (2024). The Potential Role of Dietary Polyphenols in the Prevention and Treatment of Acute Leukemia. Nutrients, 16(23), 4100. https://doi. org/10.3390/nu16234100
30. Dahlawi, H., Jordan-Mahy, N., Clench, M. R., & Le Maitre, C. L. (2012). Bioactive actions of pomegranate fruit extracts on leukemia cell lines in vitro hold promise for new therapeutic agents for leukemia. Nutrition and cancer, 64(1), 100-110. https://doi.org/10.1080/01635581.2012.630155
31. Fabiani, R., De Bartolomeo, A., Rosignoli, P., Servili, M., Selvaggini, R., Montedoro, G. F., Di Saverio, C., & Morozzi, G. (2006). Virgin olive oil phenols inhibit proliferation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by inducing apoptosis and differentiation. The Journal of nutrition, 136(3), 614-619. https://doi.org/10.1093/jn/136.3.614
32. McGill, C. M., Brown, T. J., Cheng, Y. Y., Fisher, L. N., Shanmugavelandy, S. S., Gustafson,S. J., Dunlap, K. L., Lila, M. A., Kester, M., Toran, P. T., Claxton, D. F., & Barth, B. M. (2018). Therapeutic Effect of Blueberry Extracts for Acute Myeloid Leukemia. International journal of biopharmaceutical sciences, 1(1), 102.
33. Garcia-Martinez, D.J., Calzada Funes, J., Martin, Saborido C., Santos, C. (2022). Grape Polyphenols to Arrest in Vitro Proliferation of Human Leukemia Cells: A Systematic Review and Meta-analysis. Food Rev. Int., 38, 402-419. doi: 10.1080/87559129.2020.1810700

34. Entezari, M., Tayari, A., Paskeh, M. D. A., Kheirabad, S. K., Naeemi, S., Taheriazam, A., Dehghani, H., Salimimoghadam, S., Hashemi, M., Mirzaei, S., & Samarghandian, S. (2024). Curcumin in treatment of hematological cancers: Promises and challenges. Journal of traditional and complementary medicine, 14(2), 121-134. https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2023.10.004
35. Zhou, H., Ning, Y., Zeng, G., Zhou, C., & Ding, X. (2021). Curcumin promotes cell cycle arrest and apoptosis of acute myeloid leukemia cells by inactivating AKT. Oncology reports, 45(4), 11. https://doi.org/10.3892/or.2021.7962
36. Ashour, A. A., Abdel-Aziz, A. A., Mansour, A. M., Alpay, S. N., Huo, L., & Ozpolat, B. (2014). Targeting elongation factor-2 kinase (eEF-2K) induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. Apoptosis: an international journal on programmed cell death, 19(1), 241-258. https://doi.org/10.1007/s10495-013-0927-2
37. Zamanian, M. Y., Alsaab, H. O., Golmohammadi, M., Yumashev, A., Jabba, A. M., Abid, M. K., Joshi, A., Alawadi, A. H., Jafer, N. S., Kianifar, F., & Obakiro, S. B. (2024). NF-κB pathway as a molecular target for curcumin in diabetes mellitus treatment: Focusing on oxidative stress and inflammation. Cell biochemistry and function, 42(4), e4030. https://doi.org/10.1002/cbf.4030
38. Mohan, M., Hussain, M. A., Khan, F. A., & Anindya, R. (2021). Symmetrical and un-symmetrical curcumin analogues as selective COX-1 and COX-2 inhibitor. European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 160, 105743. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105743
39. Badagliacca, R., Fazio, M., Stagno, F., Mirabile, G., Gerace, D., & Allegra, A. (2025). Curcumin and Acute Myeloid Leukemia: Synergistic Effects with Targeted Therapy. International Journal of Molecular Sciences, 26(19), 9700. https://doi.org/10.3390/ijms26199700
40. Hole, P. S., Darley, R. L., & Tonks, A. (2011). Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias?. Blood, 117(22), 5816-5826. https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326025
41. Parke D. V. (1994). The cytochromes P450 and mechanisms of chemical carcinogenesis. Environmental health perspectives, 102(10), 852-853. https://doi.org/10.1289/ehp.94102852
42. Siveen, K.S., Uddin, S. & Mohammad, R.M. (2017). Targeting acute myeloid leukemia stem cell signaling by natural products. Mol Cancer, 16, 13. https://doi.org/10.1186/s12943-016-0571-x
43. Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. British journal of pharmacology, 174(11), 1290-1324. https://doi.org/10.1111/bph.13625
44. Egbuna, C., Patrick-Iwuanyanwu, K. C., Onyeike, E. N., Khan, J., Palai, S., Patel, S. B., Parmar, V. K., Kushwaha, G., Singh, O., Jeevanandam, J., Kumarasamy, S., Uche, C. Z., Narayanan, M., Rudrapal, M., Odoh, U., Chikeokwu, I., Găman, M. A., Saravanan, K., Ifemeje, J. C., Ezzat, S. M., … Awuchi, C. G. (2023). Phytochemicals and bioactive compounds effective against acute myeloid leukemia: A systematic review. Food science & nutrition, 11(7), 4191-4210. https://doi.org/10.1002/fsn3.3420
45. Genç, E. E., Saraç, İ. S., Arslan, H., & Eşkazan, A. E. (2023). Diagnostic and Treatment Obstacles in Acute Myeloid Leukemia: Social, Operational, and Financial. Oncology and therapy, 11(2), 145-152. https://doi.org/10.1007/s40487-023-00229-4
46. Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2025). Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. American journal of hematology, 100(5), 860-891. https://doi.org/10.1002/ajh.27625.

Abstract

ACUTE MYELOID LEUKEMIA: PROSPECTS FOR THE USE OF NATURAL ANTIOXIDANTS AS ADJUNCTIVE THERAPY

Andriy V. Biliaiev[1], Sergii V. Konovalenko[2], Svitlana V. Danyliuk[1], Tetiana O. Sytiuk[1], Nataliia V. Kicha[1]

[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML), the incidence of which has increased in recent decades, is a significant global health problem due to its aggressive behavior and high mortality rates. According to statistics, the 5-year survival rate of patients diagnosed with this disease is only 25-30%. This determines the urgent need to clarify the pathogenetic basis of this type of oncological process and develop new approaches to the treatment of the disease. Reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress play one of the key roles in the progression of AML, therefore antioxidants are currently considered as adjuncts to the main treatment.
Aim. To analyze modern literature sources and identify the main directions of AML maintenance therapy using antioxidants.
Materials and methods. The search and selection of publications, systematic reviews and current recommendations were carried out using the PubMed and Google Scholar databases. Abstracts of publications were studied and articles that did not meet the study criteria were excluded. The full texts of selected articles were examined for compliance with the study criteria.
Results. Natural antioxidants, which have low toxicity and also have the ability to inhibit tumor progression in AML without affecting healthy cells, can be considered as effective means of supportive therapy, especially for elderly patients and those with weakened immunity. In cases where antioxidants are administered simultaneously with chemotherapy, they enhance its antitumor effect, while protecting healthy cells and tissues from toxicity directly associated with the main treatment, increasing patient survival.
Conclusions. Due to the heterogeneity of AML, significant comorbidity and the likelihood of variable response to conventional treatment, the search and study of the effectiveness of efficacious natural agents of supportive therapy for this incurable disease is timely and clinically justified.

Keywords: **acute myeloid leukemia, reactive oxygen species, antioxidants, adjunctive therapy**

Received: 26.03.2025
Accepted: 4.06.2025