

УДК 611.018

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦИКЛОФОСФАНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ В КАЧЕСТВЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Мелешкин Н. С.

Пермский Государственный Медицинский Университет, Пермь, e-mail: Nikit.97.mail@mail.ru

В данной статье обзорного характера рассмотрены основные характеристики препарата цитостатического действия – циклофосфана. Представлены общие сведения о препарате, его фармакодинамике и фармакокинетике, химическом составе его метаболитов и применении данного цитостатика в практической медицине. Также дано краткое описание методов химиотерапии для наиболее лучшего понимания значения циклофосфана в клинической медицине. Кроме того было решено указать механизм действия препарата на молекулярном уровне, для более полного представления о взаимодействии его с нуклеиновыми кислотами клеток раковых опухолей. Рассмотрены возможности применения циклофосфана при определенных типах опухолей (легких, молочной железы и т. д.). Имеется информация о побочных эффектах при использовании данного препарата, а также о возможной коррекции иммуносупрессивного действия.

Ключевые слова: цитостатик, циклофосфан, химиотерапия.

MAIN CHARACTERISTICS OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND ITS USING IN MEDICINE AS A CYTOSTATIC DRUG

Meleshkin N.S.

Perm State Medical University, Perm, e-mail: Nikit.97.mail@mail.ru

In this survey article main characteristics of a cytostatic drug that is called cyclophosphamide are reviewed. You may find here general information about this drug and about its pharmacodynamics and pharmacokinetics. You may also find information about chemical composition of its metabolites and using of this drug in practical medicine. Some information about methods of chemotherapy is also included for better understanding this subject. Besides it was necessary to show mechanism of action for this drug on molecular level so you can better understand its reaction with nucleic acids of cells of malignant tumors. Capabilities of using cyclophosphamide with specific kinds of tumors are also examined. There is some information about side effects and correction of immunosuppressive action of this drug too.

Key words: cytostatic, cyclophosphamide, chemotherapy.

Введение

Данная обзорная статья посвящена основным характеристикам широко применяемого в медицине цитостатического препарата – циклофосфана (ЦФ). Несмотря на то, что прошло более 60 лет с момента открытия ЦФ, данный препарат не утратил своей актуальности. Он до сих пор используется в составе различных комбинаций препаратов, применяемых для лечения злокачественных новообразований [1, 13, 24, 25, 34, 38]. Велико его значение и в теоретическом плане при разработке моделей индуцированной иммуносупрессии в эксперименте с целью понимания процессов формирования вторичных иммунодефицитов и методов их иммунокоррекции [3, 14, 18, 19, 20, 21, 23, 33, 40].

Лекарственное лечение злокачественных новообразований – химиотерапия

Химиотерапия является одним из способов воздействия на злокачественные новообразования наряду с оперативным вмешательством и лучевой терапией [26]. В химиотерапии могут применяться алкилирующие средства, антиметаболиты, антибиотики а также препараты растительного происхождения [36].

Лекарственная терапия может быть:

- первичной;
- неoadъювантной;
- адъювантной;
- палиативной.

Первичную (или индуктивную) химиотерапию применяют при местно распространённом неоперабельном опухолевом процессе.

Неoadъювантную терапию проводят при операбельных опухолях до выполнения оперативного вмешательства. Адъювантное лечение используют после оперативного вмешательства (в том числе циторедуктивного) при отсутствии клинических проявлений отдалённых метастазов. Цель адъювантной терапии – снижение частоты системных рецидивов заболевания путём уничтожения отдалённых микрометастазов. Палиативную химиотерапию осуществляют при наличии отдалённых метастазов [11].

Общие сведения о цитостатических препаратах

Цитостатические препараты (цитостатики) – группа противоопухолевых лекарственных веществ, которые задерживают развитие перерожденных клеток злокачественных опухолей (рак и др.) и форменных элементов крови (лейкозы и др.) [27].

Под действием цитостатиков поражаются преимущественно клетки, обладающие высоким митотическим индексом, либо клетки, биохимические процессы которых в наибольшей степени подвергаются дестабилизации [28]. Примерами цитостатиков могут служить доксорубин, фторурацил, циклофосфан.

Характеристика циклофосфана

Циклофосфан или циклофосфамид – производное азотистого иприта (горчичного газа), использовавшегося как боевое отравляющее вещество в годы Первой мировой войны. Помимо противоопухолевого воздействия, на которое делается акцент в данной статье, препарат используют как иммунодепрессант для профилактики отторжения трансплантата и при аутоиммунных процессах [37].

Данный препарат разработан в 1957 году, после открытия в 40-х годах цитостатического действия бис-(В-хлорэтил) аминов (ипритов), которое привело со временем к созданию большого количества препаратов разной направленности, эффективных в онкологии [16]. Несмотря на то, что со времени открытия препарата прошло около 60 лет, он не потерял своей актуальности и до сих пор широко используется в клинической практике.

Циклофосфан относится к группе алкилирующих соединений, а конкретнее – к хлорэтиламинам. По физическим свойствам ЦФ представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в воде (1:50), легко растворяющийся в спирте, трудно – в изотоническом растворе хлорида натрия [17].

Получают препарат путём конденсации дихлорангидрида амидофосфорной кислоты с 3-амино-1-пропанолом в присутствии триэтиламина в растворе этилацетата с последующей обработкой продукта конденсации водой [29].

Противоопухолевое действие ЦФ реализуется непосредственно в клетках опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием [39].

Фармакодинамика циклофосфана

Циклофосфан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови его достигается через 1 час, связь с белком минимальная. Он может накапливаться в почках, печени, селезёнке. Выводится из организма в неизменённом виде (20% введённой дозы) и в виде активных и неактивных метаболитов. Период полувыведения составляет 7 часов [12].

В экспериментах на животных показано, что однократное введение ЦФ сразу повышает концентрации реактивных метаболитов ЦФ в плазме крови, которые достигают максимума через 10 минут после введения препарата и снижаются до нуля через 3 часа [15]. Максимум концентрации реактивных метаболитов наблюдается через 15 мин после двукратного введения ЦФ. Максимальная концентрация реактивных метаболитов при двукратном введении ЦФ была меньше, чем при однократном. Это связано с тем, что изначально ЦФ не обладает ни цитотоксической, ни алкилирующей активностью. Для появления реактивных метаболитов ЦФ нуждается в метаболической активации монооксигеназами печени. Однако при образовании реактивных метаболитов ЦФ они повреждают гепатоциты (в которых находятся монооксигеназы), и активность ферментных систем клеток печени снижается. Полное исчезновение реактивных метаболитов ЦФ в плазме крови экспериментальных мышей наблюдалось через 5 часов при любом режиме введения цитостатика.

Таким образом, изучение фармакокинетики реактивных метаболитов ЦФ показывает, что препарат быстро метаболизируется в печени и обладает выраженным кумулятивным эффектом. Установлено изменение фармакокинетики циклофосфана, снижение уровня его реактивных метаболитов и расширение пика их максимальной концентрации. Трёхкратное введение ЦФ оказывает общетоксическое действие, но не приводит к гибели животных.

Продолжительность нарушений позволяет использовать данные режимы для создания модели индуцированной иммуносупрессии [15].

Механизм действия циклофосфана

ЦФ относится к хлорэтиламинам, которые в растворах и биологических жидкостях отщепляют ионы хлора. При этом образуется электрофильный карбониевый ион (б), который переходит в этиленимоний (в). Последний также образует функционально активный карбониевый ион (г), взаимодействующий, согласно имеющимся представлениям, с нуклеофильными структурами ДНК (с гуанином, фосфатными, аминосульфгидрильными группами и др.). Таким образом происходит алкилирование субстрата.

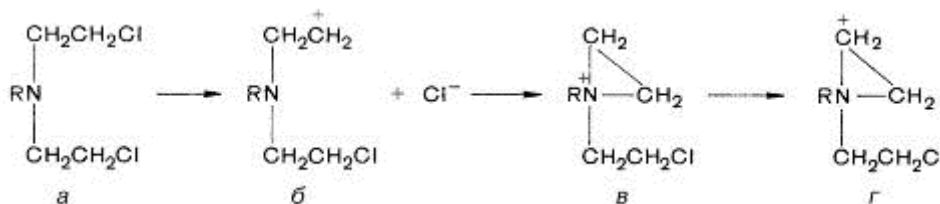


Рис. 1 Метаболиты циклофосфана

Взаимодействие алкилирующих веществ с ДНК, в том числе поперечное связывание молекул ДНК, нарушает ее стабильность, вязкость и впоследствии целостность. Все это приводит к резкому угнетению жизнедеятельности клеток и изменению их функциональных свойств [8, 40, 42]. Их способность к делению подавляется, многие клетки гибнут путём апоптоза [24, 35, 36].

Применение циклофосфана в медицине

Циклофосфан широко используется в современной медицине, как средство, тормозящее развитие злокачественных новообразований [1].

Использование циклофосфана при лечении рака легких

Химиотерапию рака легкого назначают при невозможности хирургического вмешательства и лучевой терапии или ее неэффективности, отдаленных метастазах, метастатическом плеврите. Эффективность химиотерапии определяется гистологической структурой опухоли. Циклофосфан может применяться в качестве противоопухолевого препарата в случаях и немелкоклеточного, и мелкоклеточного рака лёгких [2].

Использование циклофосфана при лечении рака шейки матки

С начала 1970-х гг. интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения и его сочетания с лучевой терапией и/или хирургическим лечением. В первую очередь этому способствовали результаты исследований, которые показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение

опухолевых клеток за счёт нарушения механизмов репарации ДНК и способны девитализировать злокачественные клетки, которые резистентны к лучевой терапии. Кроме того, в других исследованиях было показано, что рак шейки матки наиболее чувствителен к цитостатикам перед лучевой терапией или операцией. В связи с этим уменьшение опухолевой массы с помощью использования химиотерапии приводит к увеличению эффективности лучевой терапии.

Согласно недавнему исследованию, которому подвергли 50 препаратов, было выяснено, что применение циклофосфана имеет 15% эффективность (процент означает количество пациенток, у которых наступила ремиссия), что является низкой эффективностью по сравнению с использованием других препаратов. В связи с этим в лечении злокачественных образований шейки матки ЦФ используется не очень часто [9].

Использование циклофосфана при лечении рака молочной железы

Лечебная химиотерапия рака молочной железы проводится в случае генерализованного рака молочной железы (при наличии отдаленных метастазов). Целью этого вида химиотерапии является уменьшение размеров метастатических опухолей [30].

В настоящее время используются следующие схемы лечения рака молочной железы: CMF (Циклофосфан, Метотрексат, Фторурацил), FAC (Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан), CAF (Циклофосфан, Адриабластин, Фторурацил). Таким образом, циклофосфан присутствует в каждой из схем лечения [31].

Побочные эффекты действия циклофосфана

Следует иметь в виду наличие побочных эффектов действия циклофосфана при его применении в терапии злокачественных новообразований. Кроме нарушения роста волос, типичного для химиотерапии, существуют другие изменения связанные с использованием циклофосфана

Все препараты алкилирующей группы характеризуются местно раздражающим действием, воздействуют на ЖКТ, гемопоэз, иногда проявляют нефро- и нейротоксичность. Некоторые препараты мутагенны, в частности, и циклофосфан [25]. Он является сильным канцерогеном в экспериментах на животных. У некоторых пациентов ЦФ вызывал развитие миелокарцином. Описан случай развития карциномы почечной лоханки у пациента, длительное время получавшего циклофосфан [32]. Необходимо помнить об инфекционных заболеваниях, возникающих у пациентов в результате подавления иммунитета, связанного с иммуносупрессирующим действием циклофосфана [45].

В исследовании, проведенном с целью оценки побочных эффектов, возникающих у пациентов, которые проходили курс лечения циклофосфаном, было установлено следующее:

из 168 пациентов у 68 наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (понос, рвота), потеря волос отмечена в 38-ми случаях. Кроме того зарегистрировано 58 случаев возникновения инфекций. Также были выявлены единичные случаи аменореи у женщин [43].

Следует обратить внимание на исследование побочных действий циклофосфана в экспериментах на животных [10, 15, 20, 21, 22, 23, 40, 42]. Например, при изучении морфологических изменений в печени крыс с продвинутой стадией развития карциносаркомы на фоне противоопухолевой терапии выявлено, что в печени животных спустя 14 дней после однократного введения циклофосфана наблюдаются дистрофические и некробиотические изменения, связанные с возросшей функциональной нагрузкой на орган [22]. Однако в работе отмечено также, что противоопухолевый эффект циклофосфана обеспечивает снижение степени влияния интоксикации, что выражается в уменьшении застойных явлений в сосудистом русле печени и активации иммунных реакций.

Проведённые исследования показали, что однократное введение ЦФ не влияет на массу тела животных по сравнению с контрольной группой ($21,7 \pm 2,1$). На третьи сутки после двукратного введения ЦФ масса мышей составляла $19,8 \pm 1,7$ г. Статистически значимое уменьшение массы тела наблюдалось на третьи (до $17,9 \pm 1,1$ г) и шестые (до $18,7 \pm 1,1$ г) сутки после трёхкратного введения цитостатика. К двенадцатым суткам при данном режиме введения ЦФ масса тела животных составляла $20,1 \pm 1,3$ г. Общетоксическое действие ЦФ проявляется в изменении числа лейкоцитов периферической крови. На 3 – 5-й день после введения ЦФ формируется выраженная лейкопения. При двукратном введении ЦФ лейкопения наблюдалась с 3 по 8-й день, а при трёхкратном введении ЦФ возникает стойкая лейкопения, которая держится более 10 суток [15].

В одном из экспериментальных исследований было выяснено, что введение циклофосфана мышам с карциномой легких приводит к торможению роста опухоли и метастазов, однако сопровождается длительной лейкопенией на протяжении всего периода исследования [23].

Комбинации циклофосфана с различными лекарственными препаратами с целью коррекции его иммуносупрессивного воздействия

Ряд экспериментальных исследований на лабораторных животных показали возможности коррекции супрессивного влияния циклофосфана на иммунную систему [4, 5, 6, 7, 14, 18, 19, 20, 28].

Исследовалось действие ЦФ, введение которого в определённых дозах мышам линии СВА приводило к значительному уменьшению абсолютного количества лимфоцитов в

периферической крови и селезенке, изменению структуры органов иммуногенеза, субпопуляционного состава лимфоцитов и снижению их функциональной активности. В работах установлена возможность коррекции изменений, вызванных циклофосфаном, с помощью отечественного бактериального иммуномодулятора Иммуовак ВП-4, который способен дать быстрый нормализующий эффект [5, 6, 20]. Это может иметь большое значение для предупреждения инфекционных осложнений у онкологических больных с проявлениями индуцированной химиопрепаратами иммуносупрессии. Авторы делают вывод о том, что полученные данные о способности Иммуовак ВП-4 стимулировать противoinфекционный и противоопухолевый иммунитет, представляется целесообразным проведение клинических испытаний этого препарата для профилактики нарушений иммунного статуса у онкологических больных после проведения курсов химиотерапии.

Также отмечена возможность совместного применение циклофосфана и стимфорте – иммуномодулирующего препарата животного происхождения. Стимфорте способен восстанавливать структуру центральных и периферических органов лимфопоэза и иммуногенеза, эффекторные функции клеток врожденного иммунитета, которые могут быть нарушены при введении цитостатика [4, 7].

Исследователями показано, что циклофосфан в комбинации с потенцированным циклофосфаном увеличивает антиметастатическую активность противоопухолевого агента, снижая таким образом риск возникновения метастазов [28].

При изучении возможности использования ЦФ для лечения меланомы кожи было выяснено, что он оказывает положительный эффект в комбинированной иммунотерапии совместно с вакциной БЦЖ, а также тамоксифеном и индометацином. Такая комбинация обеспечивает эффективность в виде ремиссии в 42% случаев и стабилизации процесса – в 35% [13].

Также, введение мелатонина совместно с циклофосфаном при опухолевом росте стимулирует биосинтетическую функцию эпителия концевых отделов поднижнечелюстной слюнной железы [33].

Исследования, связанные с дальнейшим использованием циклофосфана

Следует отметить, что в настоящее время действие циклофосфана в качестве цитостатического препарата активно исследуется, что свидетельствует о его перспективности и вновь открывающихся возможностях использования в медицине. Исследования направлены на поиск эффективного комбинирования препаратов и методов лечения, а также поиск новых областей применения ЦФ.

Установлено, что комбинированное применение красного света и циклофосфана при фотомодифицированной химиотерапии, например, приводит к увеличению его противоопухолевой эффективности [41].

Выявлено, что ЦФ обладает циторедуцирующим эффектом при обработке трансплантата Кребс-2 [34]. Недавние исследования объясняют связь между потерей веса у раковых больных и введением им совместно циклофосфана и метотрексата [44]. Также проверена на практике возможность использования ЦФ для лечения острых отторжений, возникающих при трансплантациях почек [46].

Заключение

Таким образом, циклофосфан является достаточно перспективным препаратом в плане его применения в медицине. Это обусловлено не только широким использованием его в клинической практике до настоящего времени, но в большей степени научными исследованиями, повышающими его значимость как для теоретической медицины при разработке экспериментальных моделей индуцированной циклофосфаном иммуносупрессии, так и для открытия новых, в том числе комбинированных вариантов его применения в лечебных целях.

Список литературы

1. Амбулаторно-поликлиническая онкология [Электронный ресурс] / Ш.Х. Ганцев, В.В. Старинский, И.Р. Рахматуллина, Л.Н. Кудряшова, Р.З. Султанов, Д.Д. Сакаева - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – глава 3
2. Библиография Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4-х томах. Том 4 [Электронный ресурс] : руководство / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – часть 12, глава 1
3. Бобрышева И. В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии / Бобрышева И. В. // Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований. – 2013. – №3. – С. 315-321.
4. Влияние стимфорте на иммунологические показатели у мышей на фоне индуцированной иммуносупрессии / Лебединская Е.А., Фадеева Е.В., Лебединская О.В. и др. // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 99.
5. Влияние вакцины вп-4 на фенотипические и функциональные характеристики мононуклеарных лейкоцитов в условиях индуцированной иммуносупрессии / Лебединская Е.А., Лосева Л.Ф., Гусин Д.Н. и др. // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8. № 4. С. 69-72.

6. Возможности коррекции индуцированной иммуносупрессии с применением бактериального иммуномодулятора /Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Ахматова Н.К. и др. // Новые задачи современной медицины Материалы Международной научной конференции. 2012. С. 61-63.
7. Действие Стимфорте на мононуклеарные лейкоциты и лимфоидные органы мышей на фоне введения циклофосфана / Ильичев А.В., Лебединская Е.А., Фадеева Е.В. и др. // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 133-138.
8. Действие циклофосфана на фагоцитарную активность мононуклеарных клеток периферической крови здоровых доноров Малыкина А.Е., Тройнич Я.Н., Лебединская О.В., Годовалов А.П. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 1. С. 74а.
9. Заболевания шейки матки [Электронный ресурс] / Ганцев Ш. Х. и др. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – глава 7
10. Иммуноморфологические особенности тимуса крыс на фоне введения цитостатика в эксперименте / Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Годовалов А.П., Прокудин В.С. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12. № 1. С. 12-14.
11. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - (Серия "Национальные руководства"). – приложение на CD
12. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / Под ред. В. Г. Кукеса. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - глава 25
13. Комбинированная иммунотерапия в лечении меланомы кожи/ Б. Б. Кравец [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 1998. – №1. – С. 42-47.
14. Коррекция изменений цитотоксического профиля мышей с индуцированной иммуносупрессией / Лебединская Е.А., Лосева Л.Ф., Лебединская О.В. и др. // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 108-112.
15. Лосева Л.Ф. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных / Лосева Л.Ф., Доненко Ф.В., Лебединская О.В. // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13. № 4-5. С. 52.
16. Машковский М.Д. Лекарства XX века. - М.: Новая волна, 1998. – 92 с.
17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М.: Новая волна, 2010. - 969 с.
18. Молекулярно-клеточные механизмы коррекции индуцированной введением циклофосфана иммуносупрессии / Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Тройнич Я.Н. и др. // Казанская наука. 2010. № 9. С. 832-836.

19. Морфогистохимические аспекты изменений в тимусе мышей под влиянием иммуностимулирующих препаратов на фоне индуцированной иммуносупрессии / Лебединская Е.А., Лосева Л.Ф., Лебединская О.В. и др. // Фундаментальные исследования. 2008. № 10. С. 78-79.
20. Морфогистохимические изменения органов гемиммунопоза и периферической крови мышей на фоне индуцированной иммуносупрессии и её коррекции / Лебединская О.В., Лебединская Е.А., Лосева Л.Ф. и др. // Морфологические ведомости. 2010. № 4. С. 49-59.
21. Морфологические и иммунологические характеристики индуцированной иммуносупрессии / Лебединская О.В., Лебединская Е.А., Хоринко А.В. // Морфология. 2013. № 5. С. 90-91.
22. Морфологический анализ печени крыс с продвинутой стадии развития карциносаркомы Walker 256 на фоне противоопухолевой терапии / Т. А. Кунц [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №3(79). – С. 210-213.
23. Новая биологическая модель умеренного торможения роста опухоли и метастазов с продолжительной лейкопенией у мышей / О. Ю. Рыбалкина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – №5(11). – С. 121-125.
24. Онкология учебник / Ганцев Ш. Х. – 2 изд. испр. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – с. 136
25. Онкология учебник для медицинских ВУЗОВ / Шайн А. А. – Тюмень: изд. центр «Академия», 2004 г. – с 68.
26. Основы клинической хирургии [Электронный ресурс] : практическое руководство / Под ред. Н.А. Кузнецова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - (Серия "Библиотека врача-специалиста")." – глава 19
27. Основы фармакологии с рецептурой / Астафьев В. А. - М. : Кнорус, 2013. – с. 459
28. Потенцированный циклофосфан: Экспериментальное исследование действия на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии / Е. Н. Амосова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Приложение №1. – С. 16-19.
29. Проценко Л.Д., Булкина З.П., Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов, К., 1985, с. 63.
30. Рак молочной железы [Электронный ресурс] : руководство для врачей / под ред. Ш. Х. Ганцева - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – глава 5.

31. Рак молочной железы [Электронный ресурс]. – Сайт Ленинградского областного онкологического диспансера. - режим доступа: <http://www.lood.ru/breast-cancer/>. - Дата обращения: 16.03.17
32. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии [Электронный ресурс] / Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. / Под ред. Е.А. Егорова. 2-е изд., испр. и доп. - М. : Литтерра, 2011. - Раздел III, описание лекарственных средств
33. Структурные изменения секреторного аппарата поднижнечелюстной слюнной железы при экспериментальном канцерогенезе и химиотерапии/ А. О. Кулишенко [и др.] // Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований. – 2015. – №3
34. Терапевтические эффекты воздействия циклофосфана, препаратов двуцепочечной ДНК и их сочетания на раковые клетки асцита Кребс-2 и различные формы трансплантов / Е. А. Поттер [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – №1. – С. 96-107.
35. Фармакология / И. В. Маркова, И. Б. Михайлов, М. В. Нежнецов – Санкт-Петербург: изд. «Фолиант», 2001 г. – с. 243
36. Фармакология учебник / Харкевич Д. А. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 830-832 с.
37. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – глава 42
38. Циклофосфамид [Электронный ресурс]. – режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/циклофосфамид>. - Дата обращения: 16.03.17
39. Циклофосфамид [Электронный ресурс]. –Лекарственный справочник ГЭОТАР. - режим доступа: <http://www.lsgeotar.ru/tsiklofosfan-10349.html>. - Дата обращения: 16.03.17
40. Цитокиновый профиль мышей с индуцированной иммуносупрессией / Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Ахматова Н.К., и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. № 10. С. 47-48.
41. Шихлярова А. И. Патогенез опухоли легких в эксперименте при фотомодифицированной химиотерапии / Шихлярова А.И., Шейко Е. А.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №2-2. – С. 220-226.
42. Эффект влияния циклофосфана на уровень провоспалительных цитокинов в эксперименте у мышей / Лебединская Е.А., Лосева Л.Ф., Лебединская О.В. и др. // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 4. С. 96-97.

43. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? / Diana Dan [and others] // Department of Rheumatology, Immunology and Allergology, University Hospital and University of Bern, Bern, Switzerland. – 2014.
44. D. Bridges Weight loss effects of methotrexate and cyclophosphamide/ D. Bridges // Oncotarget – 2017. – №3. – P. 5640
45. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy / F. Martin[and others] // Rheumatology and General Internal Medicine Departments, Saint-Luc University Hospital, Louvain Medical School, Brussels, Belgium – 1997. – №6. – P. 254-257.
46. Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection with Cyclophosphamide / J. Waser[and others] Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité, Campus Mitte, Berlin, Germany. – 2016.