

А.Ш. Кыдырмолдина<sup>1</sup>, Б.А. Жетписбаев<sup>2</sup>, К.С. Жарыкбасова<sup>1</sup>, К.А. Тазабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский гуманитарно-юридический инновационный университет, Семей, Казахстан;

<sup>2</sup>Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

(E-mail: a\_kydyrmoldina@mail.ru)

## Исследование влияний галеновых препаратов на иммунную систему при развитии онкопроцесса радиационного генеза

В статье описаны результаты экспериментальной работы, выполненной на 85 белых половозрелых беспородных крысах, которые были подразделены на 6 серий. Животные 4, 5 и 6 серий подверглись однократно гамма-облучению <sup>60</sup>Со на российском радиотерапевтическом устройстве «Агат-РМ» в дозе 6 Гр. В качестве галеновых препаратов были использованы настойки из двух композиций, отличающихся составом лекарственных растений. В состав «Композиция-1» входили следующие лекарственные растения: тимьян ползучий, береза повислая, девясил высокий в соотношении 1:2:2. Состав «Композиция-2» состоял из мяты перечной, подорожника среднего, девясила высокого, соотношение аналогичное, как и у настойки «Композиция-1». Подопытным животным 2, 3, 5 и 6 серий вводили настойки «Композиция 1 и 2» в дозе 2,5 мл/кг от массы тела, *per os* в течение 14 дней. Исследования показали, что настойка «Композиция-1» при развитии онкологического процесса радиационного происхождения оказывала иммуностимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета, повышая функциональную активность Т-лимфоцитов. Настойка «Композиция-2» у опытных животных с онкологическим процессом оказывала иммуномодулирующее влияние на функциональное состояние клеточного звена иммунитета, поддерживая их до уровня показателей интактного организма.

*Ключевые слова:* острое гамма-облучение, сублетальная доза, галеновые препараты, иммунная система, онкопроцесс, лейкоциты, лимфоциты, фагоцитоз, радиация, фитотерапия.

Как следует из литературных источников, лекарственные растения представляют собой общую альтернативу в лечении рака во многих странах мира [1–3]. В настоящее время применение противораковых препаратов, основанных на лекарственных растениях, возросло с 10 до 40 % по всему земному шару. На Азиатском континенте оно достигает 50 % [4].

В настоящее время известен ряд препаратов антиопухолевого действия, полученных на основе лекарственных растений и представляющих собой химически чистые вещества растительного происхождения [5–9]. Вместе с тем большой интерес как в медицинской практике, так и в производстве пищевых продуктов функционального назначения вызывают галеновые препараты, полученные из лекарственных растений [10].

Галеновые препараты представляют собой сложный комплекс метаболитов вторичного происхождения, лечебное действие которых обуславливается не одним только действующим веществом, а всем комплексом биологически активных веществ, которые усиливают или ослабляют действие основного вещества [1–3, 10]. К ним относятся растительные экстракты, настойки, сиропы, отвары. Они весьма просты в изготовлении и экономически выгодны в производстве, чем выделение химически чистых веществ из лекарственных растений.

В последнее время внимание ученых направлено на изучение противоопухолевых свойств галеновых препаратов [9, 10]. Известно, что они оказывают комплексное воздействие на организм человека, больного раком, в отличие от извлечённых чистых химических веществ из лекарственных растений. Это связано с тем, что биологически активные вещества галеновых препаратов, обладая синергизмом действия, не только оказывают цитотоксическое действие на раковые клетки, но и повышают иммунный статус больного раком организма человека. В связи с этим при разработке эффективных способов извлечения природных компонентов, обладающих иммуномодулирующим и противоопухолевым действием, нами особое внимание уделялось составлению композиций из пяти исследуемых растений, которые относятся к фармакопейным лекарственным растениям, или растениям, зарегистрированным в государственном реестре. Именно они могут быть использованы в производстве пищевых продуктов.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния галеновых препаратов на иммунную систему при развитии онкопроцесса, вызванного сублетальной дозой гамма-излучения.

*Материалы и методы исследования*

Экспериментальная работа выполнена на 85 белых половозрелых беспородных крысах, которые были подразделены на 6 серий: 1-я серия — интактные ( $n = 10$ ); 2-я — интактные + «Композиция-1» ( $n = 15$ ); 3-я — интактные + «Композиция-2» ( $n = 15$ ); 4-я серия — облученные в дозе 6 Гр ( $n = 15$ ); 5 и 6 серии — облученные + «Композиции 1 и 2» соответственно. Животные 4, 5 и 6 серий подверглись однократно гамма-облучению  $^{60}\text{Co}$  на российском радиотерапевтическом устройстве «Агат-РМ» в дозе 6 Гр.

В качестве галеновых препаратов в работе были использованы настойки из двух композиций, отличающихся составом лекарственных растений. В состав «Композиция-1» входили следующие лекарственные растения: тимьян ползучий, береза повислая, девясил высокий в соотношении 1:2:2. Состав «Композиция-2» состоял из мяты перечной, подорожника среднего, девясила высокого, соотношение аналогичное, как и у настойки «Композиция-1».

Подопытным животным 2, 3, 5 и 6 серий вводили настойки «Композиция 1 и 2» в дозе 2,5 мл/кг от массы тела, *per os* в течение 14 дней.

Для оценки иммунного статуса кровь забирали в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Выделение лимфоцитов из венозной крови осуществляли по общепринятому методу [11] в градиенте плотности фиколла-верографина (1,077). Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ на ФГА) определяли по методу А.Г. Артемовой (1973) [12]. Состояние клеточного иммунитета оценивали по числу общего СД3+, СД4+, СД8+ и СД19+ с соответствующими моноклональными антителами, методом проточной цитометрии и митогенпродуцирующей функции в реакции торможения миграции.

Концентрацию иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли по методу [13] в модификации [14].

Неспецифическое фагоцитарное звено иммунитета оценивалось по фагоцитарной активности полинуклеаров. Содержание фагоцитирующих полинуклеаров (нейтрофилов, псевдоэозинофилов) определяли по методике [15]. В качестве фагоцитирующего материала использовали латекс. Фагоцитарным показателем считали процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, от общего количества нейтрофилов. Определение показателей мононуклеарно-фагоцитарной системы (НСТ-тест) проводилось по методу Б.С. Нагоева [16].

Цифровые данные обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики [17].

*Результаты собственных исследований*

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что при тотальном сублетальном облучении гамма-лучами в дозе 6 Гр у подопытных животных в периферической крови отмечается достоверное снижение количества лейкоцитов в 1,3 раза. Достоверно было повышение общего количества лимфоцитов, но, несмотря на лимфоцитоз, регистрировалось выраженное снижение лимфокинпродуцирующей способности лейкоцитов.

Т а б л и ц а 1

**Влияние ионизирующего излучения в дозе 6 Гр на иммунный статус организма**

Показатели	Исследуемые группы			
	1) интактные ( $n = 15$ )	2) облученные + 30 дней ( $n = 15$ )	3) облученные + «Композиция-1» ( $n = 15$ )	4) облученные + «Композиция-2» ( $n = 15$ )
Лейкоциты (мкл)	6515±145	5022±255**	8720±230* <sup>0</sup>	9112±250* <sup>0</sup>
Лимфоциты в 1 мкл	2788±111	4400±150*	4510±635*	4525±220*
РТМЛ, %	0,8±0,04	1,2±0,03*	0,52±0,02* <sup>0</sup>	0,80±0,04*
ЦИК, г/л	1,3±0,11	0,6±0,024*	0,016±0,004* <sup>0</sup>	0,013±0,003* <sup>0</sup>

*Примечание:* \* — достоверность к 1 группе ( $P < 0,05$ ); \*\* — достоверность ( $P < 0,001$ ); <sup>0</sup> — достоверно ко 2 группе ( $P < 0,05$ ).

Лимфокинпродуцирующая способность лейкоцитов определялась при помощи реакции РТМЛ на ФГА, где регистрировался индекс миграции лейкоцитов в ответ на воздействие ФГА. Повышение данного показателя с 0,8±0,04 до 1,2±0,03 свидетельствует о снижении функциональной активности

Т-системы иммунитета. Наши данные согласуются с полученными данными С.Е. Узбековой [3], концентрация ЦИК в сыворотке крови снижается в 2,16 раза.

Таким образом, полученные данные показывают, что при действии сублетального гамма-облучения в дозе 6 Гр наблюдается снижение как количественного, так и качественного показателей Т-системы иммунитета, что характеризует развитие иммунодефицитного состояния и это способствует развитию онкопроцесса радиационного генеза.

При действии настойки «Композиция-1» на облученный организм в периферической крови достоверно повышается количество лейкоцитов, превышая исходный и контрольный уровни. Как и в контрольной группе, количество общих лимфоцитов достоверно превышает интактный показатель. Отмечалось достоверное снижение индекса миграции лейкоцитов в реакции РТМЛ на ФГА по отношению к сравниваемым группам. Также в результате действия настойки «Композиция-1» регистрировалось низкое содержание ЦИК в сыворотке крови.

Настойка «Композиция-2» в облученном организме достоверно повышает количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Индекс миграции лейкоцитов в реакции РТМЛ на ФГА соответствовал контрольному уровню, снизилась концентрация ЦИК в сыворотке крови.

Таким образом, при действии настойки «Композиция-1» и «Композиция-2» в облученном организме повышаются качественные и количественные показатели в Т-системе иммунитета и по результатам можно предположить, что настойка «Композиция-1» обладает иммуностимулирующим, а настойка «Композиция-2» — иммуномодулирующим действием.

Серьезные изменения наблюдались со стороны неспецифической фагоцитарной резистентности облученного организма (табл. 2). Так, через 30 дней после тотального сублетального радиационного облучения у животных отмечается снижение неспецифического фагоцитарного звена иммунитета. Фагоцитоз ( $22,4 \pm 2,0$ ) и фагоцитарное число ( $0,8 \pm 0,11$ ) были соответственно достоверно ниже контрольных показателей ( $36,2 \pm 2,7$ ) и ( $1,66 \pm 0,14$ ). При этом показатель НСТ-теста снизился с  $4,9 \pm 0,05$  до  $3,0 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении функциональной активности лейкоцитов в периферической крови у облученных животных.

Таким образом, в облученном сублетальной дозой гамма-излучения организме происходит снижение неспецифической фагоцитарной резистентности организма.

Т а б л и ц а 2

**Состояние неспецифической фагоцитарной резистентности облученного организма при действии настоек «Композиция-1» и «Композиция-2»**

Показатели	Исследуемые группы			
	1) интактные	2) облученные	3) облученные + «Композиция-1»	4) облученные + «Композиция-2»
Фагоцитоз, %	$36,2 \pm 2,7$	$22,4 \pm 2,0^*$	$32 \pm 1,9^0$	$29,00 \pm 0,63^{*0}$
Ф/Ч	$1,60 \pm 0,14$	$0,8 \pm 0,11^*$	$2,2 \pm 0,10^{*0}$	$2,40 \pm 0,11^*$
НСТ-тест	$4,9 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,4^*$	$5,3 \pm 0,91^0$	$7,00 \pm 0,62^{*0}$

Примечание: \* — достоверность к 1 группе ( $P < 0,05$ ); <sup>0</sup> — достоверно ко 2 группе ( $P < 0,05$ ).

После проведения курса терапии настойкой «Композиция-1» в облученном организме достоверно повышаются фагоцитоз и значения НСТ-теста до уровня интактного, тогда как фагоцитарное число существенно превышало интактный показатель. Полученные данные подтверждают повышение функциональной способности лейкоцитов.

Настойка «Композиция-2» вызывает достоверное повышение фагоцитоза в сравнении с контролем, но не достигает интактного показателя. В то же время фагоцитарное число и значения НСТ-теста возросли в 2,75 и 2,33 раза соответственно и достоверно превышали все сравниваемые уровни.

Таким образом, настойки «Композиция-1» и «Композиция-2» повышают неспецифическую фагоцитарную резистентность облученного организма за счет активации функциональной способности лейкоцитов, что наблюдалось при действии настойки «Композиция-1», и повышения функционально-метаболической активности нейтрофилов — при действии настойки «Композиция-2».

Следовательно, в выполненных нами опытах существенные изменения наблюдаются как в клеточном, так и в неспецифическом фагоцитарном звеньях иммунитета при гамма-облучении в дозе 6 Гр, что является прологом к развитию в органах и системах онкопроцесса радиационного генеза.

При изучении иммунологических показателей и неспецифической фагоцитарной резистентности организма интактных животных было установлено, что обе настойки из растительных композиций:

- не вызывают ответной аллергической реакции организма интактных (здоровых) животных;
- не оказывают существенного влияния на клеточное звено иммунитета.

Все это свидетельствует в пользу нетоксичности обеих настоек из растительных композиций.

На основании проведенных исследований действия настоек на иммунологические показатели и неспецифическую фагоцитарную резистентность у облученных сублетальной дозой радиации в дозе 6 Гр животных и развития онкопроцесса было установлено, что обе настойки из растительных композиций улучшают функции клеточного звена иммунитета через изменение содержания иммуноцитов (лейкоцитов и лимфоцитов) и повышают неспецифическую фагоцитарную резистентность организма подопытных животных, что свидетельствует о нормализации иммунного статуса подопытных животных, сниженного под действием сублетальной дозы радиации.

#### Вывод

Настойка «Композиция-1» при развитии онкологического процесса радиационного происхождения оказывает иммуностимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета, повышая функциональную активность Т-лимфоцитов. Настойка «Композиция-2» у опытных животных с онкологическим процессом оказывает иммуномодулирующее влияние на функциональное состояние клеточного звена иммунитета, поддерживая их до уровня показателей интактного организма.

*Статья выполнена в рамках проекта 3028/ГФ4 Разработка биотехнологических способов применения лекарственных растений противоопухолевого действия при производстве ферментированных молочных продуктов.*

#### Список литературы

- 1 Корепанов С.В. Влияние фитотерапии на динамику иммунологических показателей у больных раком шейки матки в период облучения / С.В. Корепанов, Т.Г. Опенко // Мир науки, культуры, образования. — 2011. — № 5(30). — С. 434–439.
- 2 Гончарова Т.С. Возможность использования лекарственного растительного сырья при лечении онкологических заболеваний / Т.С. Гончарова, С.И. Лукашук // Фармация и фармакология. — 2015. — № 1(8). — С. 11–12.
- 3 Корепанов С.В. Применение лекарственных растений с иммуномодулирующими свойствами в онкологии / С.В. Корепанов, Т.Г. Опенко // Российский биотерапевтический журнал. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 15–20.
- 4 Himani Raina. Phytochemical importance of medicinal plants as potential sources of anticancer agents / Himani Raina, Garima Soni, Nupur Jauhari, Neelam Sharma, Navneeta Bharadvaja // Turkish Journal of Botany. — 2014. — Vol. 38. — P. 1027–1035.
- 5 Eman Y. Abu-rish. Evaluation of Antiproliferative Activity of Some Traditional Anticancer Herbal Remedies from Jordan / Eman Y. Abu-rish, Violet N. Kasabri, Mohammad M. Hudaib, Sundus H. Mashalla, Loay H. AlAlawi, Khaled A. Tawaha, Mohammad K. Mohammad, Yehia S. Mohamed and Yasser K. Bustanji // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. — 2016. — Vol. 15(3). — P. 469–474.
- 6 Zlatina Gospodinova. In vitro antitumor potential of Bulgarian Tanacetum vulgare L. on human breast adenocarcinoma cells / Zlatina Gospodinova, Georgi Antov, Svetla Angelova, Maria Krasteva // International Journal of Pharma Sciences. — 2014. — Vol. 4, No. 2. — P. 468–472.
- 7 Ganesh Chandra Jagetia. Determination of Antineoplastic Activity of Rohituka, Aphanamixis Polystachya (Wall) RN Parker in Hela Cells: Correlation with Clonogenicity and DNA Damage / Ganesh Chandra Jagetia, V.A. Venkatesha // International Journal of Complementary & Alternative Medicine. — 2016. — Vol. 3, No. 4. — P. 2–11.
- 8 Sevgi Durna Dastan. Evaluation of In Vitro Anticancer Effect of Plantago major L. and Plantago lanceolata L. Leaf Extracts from Sivas / Sevgi Durna Dastan, Taner Dastan, Serap Cetinkaya, Dilek Atessahin, Tunay Karan // Cumhuriyet Univ. Sag. Bil. Enst. Derg. — 2016. — Vol. 1, No. 1. — P. 7–14.
- 9 Jaric S. Review of Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Study of Thymus serpyllum L. / S. Jaric, M. Mitrovic, P. Pavlovic // Evidence-based complementary and alternative medicine. — 2015. — Vol. 2015. — Article ID 101978. — 10 p.
- 10 Жарыкбасова К.С. Ингибирующее действие некоторых растительных компонентов на рост раковых клеток HCT-15 / К.С. Жарыкбасова, К.А. Тазабаева, Т.Е. Шайкен, Л.Е. Чуленбаева // Вестн. гос. ун-та им. Шакарима г. Семей. — 2015. — № 4(72). — С. 188–192.
- 11 Гариб Ф.Ю. Способ определения субпопуляции лимфоцитов. 1111 № 2426 Руз / Ф.Ю. Гариб, В.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Расмий ахборотнома. — Ташкент, 1995. — № 1. — С. 90.
- 12 Артемова А.Г. Феномен торможения миграции лейкоцитов крови у морских свинок с гиперчувствительностью замедленного типа к чужеродному тканевому агенту / А.Г. Артемова // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1973. — Т. 76, № 10. — С. 67–71.
- 13 Digeon M. Detection of circulating immune complex in human sera by simplified assays with polyethylene glucose / M. Digeon, M. Laver // J. Immunol. Methods. — 1977. — № 1. — P. 165–183.

14 Гринкевич Ю.Я. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.Я.Гринкевич, А.Н. Алферов // Лаб. дело. — 1981. — № 8. — С. 493–495.

15 Бутаков А.А. Спектрофотометрическое определение адгезивной способности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови / А.А. Бутаков, В.К. Оганезов и др. // Иммунология. — 1991. — № 5. — С. 71–72.

16 Нагоев Б.С., Шубич М.Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов / Б.С. Нагоев, М.Г. Шубич // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 195–198.

17 Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е.В.Монцевичюте-Эрингене // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1961. — № 1. — С. 71–76.

А.Ш. Қыдырмолдина, Б.А. Жетпісбаев, К.С. Жарықбасова, К.А. Тазабаева

### **Радиациялық генезді қатерлі ісік үдерістің дамуы кезіндегі иммундық жүйеге гален препараттарының ықпалын зерттеу**

Эксперименттік жұмыс 6 серияға бөлінген 85 ақ жыныстық жағынан жетілген егеуқұйрықтарға жүргізілген. 4-6-серия жануарлары 6 Гр дозада «Агат-РМ» ресейлік радиотерапевтикалық кондырғы арқылы бір рет <sup>60</sup>Со гамма-сәулелендірілген. Мақалада гален препараттары ретінде дәрілік өсімдіктердің құрамымен ерекшеленетін екі өсімдік композициясынан тұратын тұнбалар пайдаланылған. «Композиция-1» құрамында 1:2:2 қатынасына сәйкес тасшөп жебір, қотыр қайың, биік андыз дәрілік өсімдіктері бар. «Композиция-2» құрамына да, «Композиция-1» тұнбасы қатынасындай, бұрыш жалбыз, орташа жолжелкен, биік андыз енген. 2-, 3-, 5- және 6-серия тәжірибелік жануарларына «Композиция 1 және 2» тұнбалары дене салмағына 2,5 мл/кг дозада 14 күн бойы *per os* берілді. Зерттеу нәтижелері бойынша, радиациядан туындайтын қатерлі ісік үдерістің дамуы кезінде «Композиция-1» тұнбасы Т-лимфоциттердің қызметтік белсенділігін жоғарылата отырып, иммунитеттің жасушалық буынына иммундық-стимулдық ықпал еткен. Онкологиялық үдеріс дамыған тәжірибелік жануарларда «Композиция-2» тұнбасы интакт ағза көрсеткіштері деңгейіне дейін иммунитеттің жасушалық буынының қызметтік күйіне иммундық модулдық түрде әсер еткен.

*Кілт сөздер:* жедел гамма-сәулелену, сублеталды доза, гален препараттары, иммундық жүйе, қатерлі ісік үдерісі, лейкоциттер, лимфоциттер, фагоцитоз, радиация, фитотерапия.

A.Sh. Kydyrmoldina, B.A. Zhetpisybayev, K.S. Zharykbasova, K.A. Tazabaeva

### **Investigation of the impact of galenic preparations on the immune system in the development of oncoprocesses of radiation genesis**

The experimental work was performed on 85 white mature non-native rats, which were subdivided into 6 series. Animals 4, 5 and 6 of the series were subjected to a single gamma irradiation of <sup>60</sup>Co on the Russian radiotherapeutic device Agat-RM at a dose of 6 Gy. As galenic preparations, tinctures from two compositions differing in the composition of medicinal plants were used in the work. The structure of «Composition-1» included the following medicinal plants: thyme creeping, birch dangling, elecampane high in a ratio of 1:2:2, respectively. Composition «Composition-2» consisted of peppermint, medium plantain, elecampane high, a ratio similar to that of the «Composition-1» tincture. Experimental animals of 2, 3, 5 and 6 series were administered tinctures of «Composition 1 and 2» at a dose of 2.5 ml/kg of body weight, *per os* for 14 days. According to the research, tincture «Composition-1» during development of oncological process of radiation origin had immunostimulating effect on the cellular link of immunity, increasing the functional activity of T-lymphocytes. Tincture «Composition-2» in experimental animals with an oncological process rendered immunomodulating effect on the functional state of the cellular immune system, supporting them to the level of indicators of the intact organism.

*Keywords:* Acute gamma-irradiation, sublethal dose, galenic preparations, immune system, oncoprocess, leukocytes, lymphocytes, phagocytosis, radiation, phytotherapy.

#### References

1 Korepanov, S.V., & Openko, T.G. (2011). Vliianie fitoterapii na dinamiku immunologicheskikh pokazatelei u bolnykh rakom sheiki matki v period obлучeniia [Influence of phytotherapy on the dynamics of immunological indices in patients with cervical cancer in the period of irradiation]. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniia — The world of science, culture, education*, 5(30), 434–439. [in Russian].

- 2 Goncharova, T.S., & Lukashuk, S.I. (2015). Vozmozhnost ispolzovaniia lekarstvennogo rastitelnogo syria pri lechenii onkologicheskikh zabolevaniy [The possibility of using medicinal plant raw materials in the treatment of oncological diseases]. *Farmatsiia i farmakologhiia — Pharmacy and Pharmacology*, 1(8), 11–12. [in Russian].
- 3 Korepanov, S.V., & Openko, T.G. (2012). Primenenie lekarstvennykh rastenii s immunomoduliruiushchimi svoistvami v onkologii [Application of medicinal plants with immunomodulating properties in oncology]. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal — Russian biotherapeutic journal*, 11, 4, 15–20. [in Russian].
- 4 Himani Raina, Garima Soni, Nupur Jauhari, Neelam Sharma, Navneeta Bharadvaja. (2014). Phytochemical importance of medicinal plants as potential sources of anticancer agents. *Turkish Journal of Botany*, 38, 1027–1035.
- 5 Eman Y. Abu-rish, Violet N. Kasabri, Mohammad M. Hudaib, Sundus H. Mashalla, Loay H. AlAlawi, & Khaled A. Tawaha, et al. (2016). Evaluation of Antiproliferative Activity of Some Traditional Anticancer Herbal Remedies from Jordan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(3), 469–474.
- 6 Zlatina Gospodinova, Georgi Antov, Svetla Angelova, & Maria Krasteva. (2014). In vitro antitumor potential of Bulgarian *Tanacetum vulgare* L. on human breast adenocarcinoma cells. *International Journal of Pharma Sciences*, 4, 2, 468–472.
- 7 Ganesh Chandra Jagetia, & Venkatesha V. A. (2016). Determination of Antineoplastic Activity of Rohituka, *Aphanamixis Polystachia* (Wall) RN Parker in Hela Cells: Correlation with Clonogenicity and DNA Damage. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, 3, 4, 2–11.
- 8 Sevgi Durna Dastan, Taner Dastan, Serap Cetinkaya, Dilek Atessahin, & Tunay Karan. (2016). Evaluation of In Vitro Anticancer Effect of *Plantago major* L. and *Plantago lanceolata* L. Leaf Extracts from Sivas. *Cumhuriyet Univ. Sag. Bil. Enst. Derg.*, 1, 1, 7–14.
- 9 Jaric, S., Mitrovic, M., & Pavlovic, P. (2015). Review of Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L.Y. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2015, Article ID 101978, 10.
- 10 Zharykbasova, K.S., Tazabayeva, K.A., Shayken, T.Ye., & Chulenbayeva, L.Ye. (2015). Inhibiruiushchee deistvie nekotorykh rastitelnykh komponentov na rost rakovykh kletok HCT-15 [Inhibitory effect of some plant components on the growth of HCT-15 cancer cells]. *Vestnik gosudarstvennogo universiteta imeni Shakarima horoda Semey — Bulletin of the Shakarim State University of Semey*, 4(72), 188–192. [in Russian].
- 11 Garib, F.Yu., Garib, V.Yu., & Rizopulu, A.P. (1995). Sposob opredeleniia subpopulatsii limfotsitov. [Method for the determination of a subpopulation of lymphocytes]. *1111, 2426 Ruz. Rasmiy akhborotnoma — Rumiy ahborotnoma. Tashkent*, 1, 90. [in Russian].
- 12 Artemova, A.G. (1973). Fenomen tormozheniia mihratsii leukotsitov krovi u morskikh svinok s hiperchuvstvitelnostiu zamedlennoho tipa k chuzherodnomu tkanevomu ahentu. [The phenomenon of inhibition of migration of blood leukocytes in guinea pigs with delayed hypersensitivity to a foreign tissue agent]. *Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny. — Bul. experiment. biol. and med.*, 76, 10, 67–71 [in Russian].
- 13 Digeon, M., & Laver, M. (1977). Detection of circulating immune complex in human sera by simplified assays with polyethylene glucos. *J. Immunol. Methods*, 1, 165–183.
- 14 Grinkevich, Yu.Ya., & Alferov, A.N. (1981). Opredelenie immunnykh kompleksov v krovi onkologicheskikh bolnykh. [Determination of immune complexes in the blood of cancer patients]. *Laboratornoe delo — Laboratory work*, 8, 493–495 [in Russian].
- 15 Butakov, A.A., Oganezov, V.K., et al. (1991) Spektrofotometricheskoe opredelenie adhezivnoi sposobnosti polimorfnoiadernykh leukotsitov perifericheskoi krovi. [Spectrophotometric determination of the adhesive ability of polymorphonuclear leukocytes of peripheral blood]. *Immunologhiia — Immunology*, 5, 71–72 [in Russian].
- 16 Nagoyev, B.S., & Shubich, M.G. (1981). Znachenie testa vosstanovleniia nitrosineho tetrazolii dlia izuchenii funktsionalnoi aktivnosti leukotsitov [Value of the test for the reduction of nitrosine tetrazolium for the study of the functional activity of leukocytes]. *Laboratornoye delo — Laboratory work*, 4, 195–198. [in Russian].
- 17 Montsevichyute-Eringene, Ye.V. (1961). Uproshchennye matematiko-statisticheskie metody v meditsinskoj issledovatel'skoi rabote [Simplified mathematical-statistical methods in medical research work]. *Patologicheskaja fiziologhiia i eksperimentalnaia terapiia — Pat. fiziol. and experim. therapy*, 1, 71–76 [in Russian].