

Я. Н. Камалова^{1,2}, Н. С. Карамова¹, О. Н. Ильинская¹

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

Поступила в редакцию 10.12.2016. Принята к печати 01.07.2017.

Рак является одной из основных причин смертности во всем мире и отличается разнообразием нозологических форм, что обуславливает необходимость поиска новых альтернативных терапевтических средств с разными механизмами противоопухолевого действия. Помимо общеизвестных терапевтических средств, таких как винбластин (Velban) и винкристин (Oncovin), винорелбин (Navelbine) и виндезин (Vindesine), этопозид (VP-16) и тенипозид (VM-26), паклитаксел (Taxol) и доцетаксел (Taxotere), топотекан (Nусамptin) и иринотекан (Camptosar), успешно применяемых в течение многих лет в разных странах, в данном обзоре также обобщены сведения о перспективных соединениях растительного происхождения, обладающих противоопухолевой и цитотоксической активностью и находящимся на разных фазах клинических и доклинических испытаний. Особый интерес представляют собой данные многочисленных экспериментальных исследований, свидетельствующие об антиканцерогенном потенциале экстрактов растений в условиях *in vitro*, что открывает новые перспективы создания и применения комплексов мультисочетанного действия.

Ключевые слова: рак, соединения растительного происхождения, противоопухолевая терапия, цитотоксичность, апоптоз, противоопухолевые препараты.

Поиск новых эффективных средств противоопухолевой терапии и изучение механизмов их действия — одна из самых актуальных и приоритетных задач современной науки во всем мире, поскольку:

1) онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности населения как развивающихся, так и развитых стран: ежегодно от рака в мире умирает более 3,5 млн человек, что составляет 2 – 3 % от общей смертности [1];

2) зарождение и развитие опухоли — сложный многостадийный патофизиологический процесс, более того, рак — заболевание, которое имеет более 100 нозологических форм, каждая из которых характеризуется собственными этиологическими (часто неизвестными) и клиническими особенностями, что обуславливает необходимость создания и применения средств противоопухолевой терапии с различным механизмом действия.

Традиционный подход к лечению рака, основанный на применении методов химио- и радиотерапии, кроме несомненного терапевтиче-

ского действия, имеет ряд нежелательных побочных эффектов в силу агрессивности воздействия на организм человека в целом. В настоящее время перспективным направлением онкотерапии является использование препаратов, полученных из натуральных продуктов микробного, животного [2] и растительного [3] происхождения.

Лекарственные растения с давних времен использовали для поддержания и восстановления здоровья человека. Такие страны, как Индия, Китай, Египет, имеют богатый опыт применения растений в терапии различных заболеваний [4]. В современном мире огромное число лекарственных препаратов также имеют растительное происхождение [5].

За период с 1960 г. по 1982 г. Национальным институтом рака (НИР, National Cancer Institute, NCI) США было протестировано 114000 различных экстрактов из 35000 видов растений из разных регионов на противоопухолевую активность с использованием клеточных линий лейкемии мышей (L1210 и P388), опухолей молочной железы (MCF-7), легких (NCI-H460) и ЦНС (SF-268); при проявлении экстрактами цитотоксичности — дополнительно на 60 клеточных линиях лейкемии и 8 видах солидных опухолей молочной железы, толстой

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008 Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

² yazgulen@mail.ru

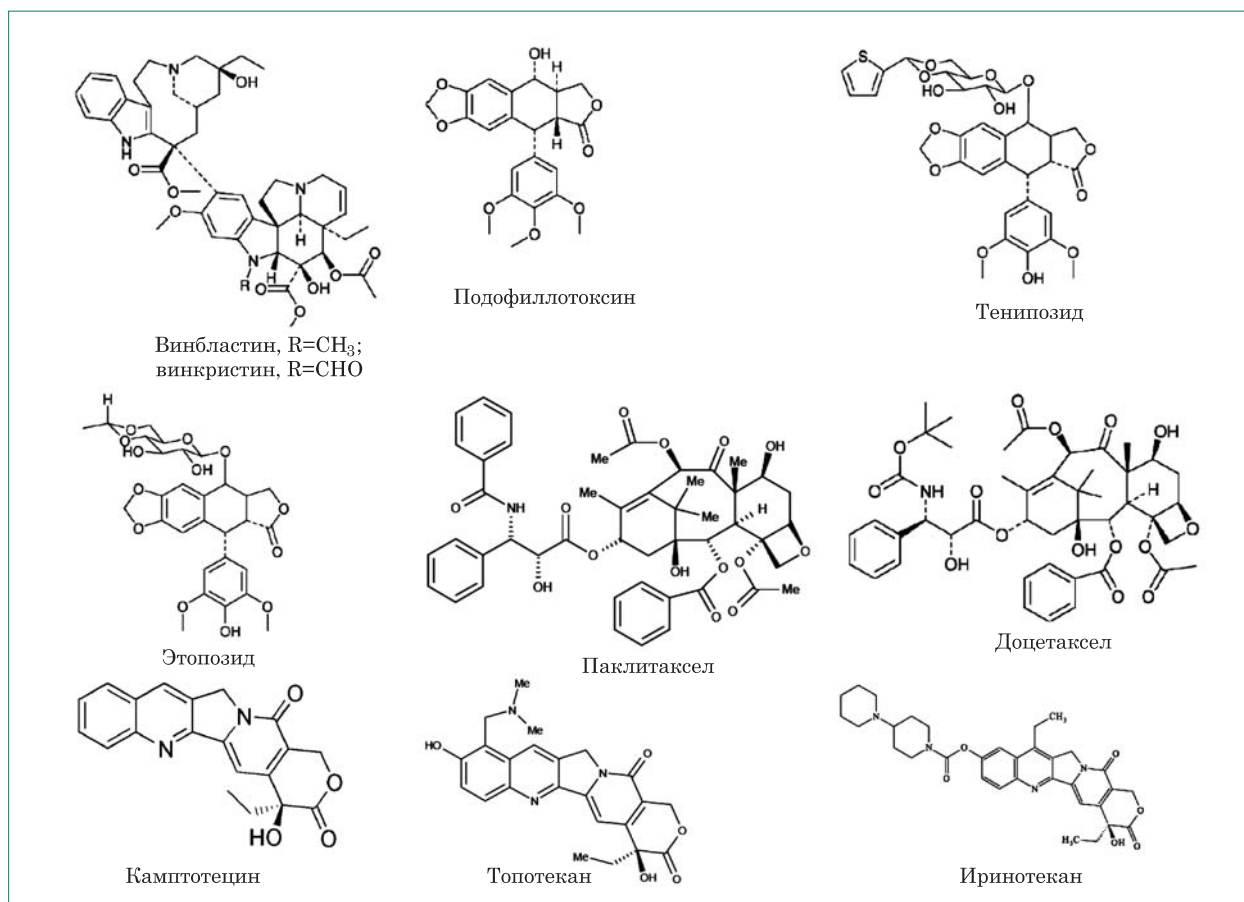


Рис. 1. Структурные формулы различных соединений растительного происхождения, используемых как противоопухолевые агенты [5, 13].

кишки, почек и яичников, немелкоклеточного рака легких [6].

На сегодняшний день противоопухолевая активность выявлена у большинства групп химических соединений, входящих в состав растений [7], что открывает широкие перспективы их применения в противоопухолевой терапии. Вторичные метаболиты растений, обладающие антиканцерогенным действием, относят к алкалоидам, ацетогенинам, флавоноидам, гликозидам, лигнанам, липидам, нуклеиновым кислотам, фенолам и их производным, полисахаридам, белкам, терпеноидам. Структура ряда соединений до сих пор еще не расшифрована [8].

Перспективные противоопухолевые агенты растительного происхождения проявляют различные механизмы действия, направленные на ингибирование всех стадий канцерогенеза: инициации, промоции и прогрессии. Эти агенты стимулируют репарацию ДНК, осуществляют нейтрализацию свободных радикалов и детоксикацию канцерогенов, а также принимают участие в подавлении пролиферации, индукции дифференцировки, повышении иммуните-

та, активации апоптоза и подавлении ангиогенеза [9].

Препараты растительного происхождения для профилактики и лечения онкологических заболеваний появились в последние три десятилетия, и интерес к природным источникам потенциальных химиотерапевтических агентов продолжает расти [10]. В настоящее время во многих странах — США, Южной Америке, Китае и др. — созданы специальные программы по разработке противоопухолевых препаратов на основе веществ, полученных из природных источников [11, 12].

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Выделение алкалоидов винбластина и винкристина (рис. 1) из мадагаскарского барвинка [*Catharanthus roseus* G. Don. (*Apocynaceae*)] в 1950-х годах стало началом новой эры в создании противоопухолевых препаратов [5]. Их открытие внесло существенный вклад в исследование терапевтического потенциала природ-

ных соединений, что, в свою очередь, привело к значительным успехам в терапии рака [6].

Противоопухолевые препараты растительного происхождения, используемые в клинической практике, по химической природе и источнику получения делят на четыре основные группы:

1. Алкалоиды барвинка розового — винбластин, винкристин, а также виндезин и винорелбин — полусинтетические производные винбластина.

2. Таксаны (алкалоиды тисового дерева) — паклитаксел, доцетаксел.

3. Подофиллотоксины — смесь природных веществ, выделяемая из корневищ с корнями подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.) семейства барбарисовых (*Berberidaceae*). В клинической практике широко используют и полусинтетические производные подофиллотоксина — эпоподофиллотоксины (этопозид и тенипозид).

4. Камптотецины — алкалоиды, выделенные из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata* [6, 9].

При изучении экстрактов барвинка в качестве источника потенциального перорального гипогликемического препарата отмечено, что данные экстракты эффективны против лимфолейкоза мышей [13]. Противоопухолевое действие этих алкалоидов обусловлено влиянием на клетки в М-фазе клеточного цикла: алкалоиды связываются с β -тубулином и препятствуют сборке микротрубочек в митозе [6, 14]. Винбластин (Velban® [15]) и винкристин (Oncovin® [15]), а также полусинтетические аналоги этих препаратов — винорелбин (Navelbine® [15]) и виндезин (Vindesine® [13]) — используют в комбинации с другими противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами для терапии различных видов рака, включая лейкозы, лимфомы, рак яичек, молочной железы, легких и саркомы Капоши [5].

Экстракты различных частей растений видов подофилла *Podophyllum peltatum* и *Podophyllum emodii* (*Berberidaceae*) с Индийского субконтинента издавна применяют в медицинских целях, включая лечение бородавок и рака кожи. Подофиллотоксин (рис. 1) впервые был выделен в 1880 г., но его строение было установлено лишь в 1950-е годы [13]. Подофиллотоксин связывается с тубулином и препятствует образованию веретена деления в митозе [6, 14]. Дальнейшие исследования привели к созданию тенипозида (VM-26® [9, 15]) и этопозида (VP-16® [6, 15]) (рис. 1), являющихся полусинтетическими производными натурального продукта эпоподофиллотоксина (изомер подофил-

лотоксина), которые ингибируют топоизомеразу II [6, 14]. Данные соединения клинически эффективны при лечении лимфомы и рака бронхов и яичек [5, 13], а также мелкоклеточно-го рака легких [14].

К более новым препаратам относятся таксаны — алкалоиды тисового дерева (паклитаксел, доцетаксел) и камптотецины — алкалоиды, выделенные из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata*. Паклитаксел (Taxol® [15]) (рис. 1) был впервые выделен в 1967 г. из коры американского тисового дерева *Taxus brevifolia* Nutt. (*Taxaceae*) в рамках исследований по программе НИР США, в 1971 г. была расшифрована его химическая структура. Некоторые коренные американские племена использовали различные части *T. brevifolia* и других видов *Taxus* (например, *T. canadensis* Marshall, *T. baccata* L.) для лечения некоторых неопластических заболеваний, в то время как листья ягодного тиса используют в традиционной азиатской индийской (аюрведической) медицине для лечения рака. Таксаны нарушают функционирование клетки при митозе (М-фаза) и в интерфазе. Связывание таксанов со свободным тубулином приводит к повышению скорости и степени его полимеризации, стимуляции сборки микротрубочек и стабилизации сформировавшихся микротрубочек. Образование чрезмерного количества микротрубочек и их стабилизация приводят к нарушению процесса формирования митотического веретена и ингибированию клеточного цикла. Изменение функционирования клетки в интерфазе, в том числе нарушение внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов, также является следствием дефектов микротубулярной сети. Паклитаксел наряду с несколькими ключевыми предшественниками (баккатидами), содержащимися в листьях различных видов *Taxus*, а также активные аналоги паклитаксела, такие как доцетаксел (Taxotere® [15]) (рис. 1), используют в терапии опухолей молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Их эффективность также показана в отношении саркомы Капоши и рака яичников [5, 13, 14]; 23 различных производных таксана находятся в стадии доклинических исследований как потенциальные противораковые агенты [13].

Еще один класс противоопухолевых препаратов — клинически активные вещества, полученные на основе камптотецина (рис. 1), выделенного из китайского декоративного кустарника *Camptotheca acuminata* Decne (*Nyssaceae*). Камптотецин (как натриевая соль) не прошел клинические исследования НИР США в 1970-х

годах из-за оказываемого сильного токсического действия на мочевой пузырь, однако были разработаны более эффективные производные камптотецина — топотекан (Tucamptin® [15]) и иринотекан (Camptosar® [5, 13, 15]) (рис. 1). Данные соединения останавливают клеточный цикл в s-фазе ингибированием активности топоизомеразы I, что ведет к нарушению репликации и транскрипции ДНК [6, 14]. Топотекан используют в терапии рака яичников и мелко-клеточного рака легких, а иринотекан — рака толстой кишки [5, 13, 14].

Из растительных источников выделено множество других биологически активных соединений, которые в настоящее время находятся на стадии клинических и доклинических испытаний, а также в стадии лабораторных исследований.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ МОНОПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, НАХОДЯЩИЕСЯ В СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Ряд соединений растительного происхождения, а именно гомогаррингтонин и гаррингтонин, эллиптиниум, протопанаксадиол и протопанаксатриол, являются действующими веществами противоопухолевых препаратов, которые уже используют в клинической практике в некоторых странах. В других странах данные соединения все еще находятся на стадии клинических испытаний.

Гомогаррингтонин (ННТ, рис. 2), цефалотаксиновый алкалоидный эфир, наряду с его аналогом гаррингтонином был впервые выделен в начале 1970-х годов из коры *Cephalotaxus harringtonia* (*Cephalotaxaceae*) [6, 14]. Единственным структурным отличием между двумя этими алкалоидами является наличие дополнительной метиленовой группы в боковой цепи гомогаррингтонина. Гомогаррингтонин содержится также в нескольких других видах *Cephalotaxus*. Данные соединения стимулируют апоптоз и ингибируют синтез белков на рибосомном уровне [6], блокируют прогрессию клеточного цикла [14]. Клинические исследования смеси гомогаррингтонина и гаррингтонина были начаты в 1970-х годах Китайской академией медицинских наук для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и хронического миелолейкоза (ХМЛ). В настоящее время смесь успешно применяют в Китае [5, 6, 13, 14]. В США и в Европе гомогаррингтонин вступил во II/III фазы клинических испытаний среди пациентов с ХМЛ. Полусинтетический аналог гомогаррингтонина (sННТ), так же известный

как омацетаксин мепесукцинат, полученный этерификацией исходного соединения цефалотаксина из листьев видов *Cephalotaxus*, проходит клинические испытания по лечению ХМЛ у больных с резистентностью и непереносимостью иматиниба [6].

Эллиптиниум (рис. 2), применяемый во Франции для лечения рака молочной железы, является производным эллиптицина, выделенного из представителей разных родов семейства *Aprocynaceae*, включая *Bleekeria vitensis*, фиджийское лекарственное растение с известными противоопухолевыми свойствами [5, 13].

Протопанаксадиол и протопанаксатриол (рис. 2) — даммарановые тритерпеноиды, созданные гидролизом некоторых сапонинов, выделенных из азиатского женьшеня (*Panax ginseng* C. A. Mey., *Araliaceae*) и родственных ему видов. Протопанаксадиол и протопанаксатриол вызывают апоптоз раковых клеток и ингибируют их пролиферацию, а также обладают иммуномодулирующей активностью. Смесь данных тритерпеноидов (Pandimex®) была одобрена в Китае для лечения рака молочной железы, колоректального рака, рака легких и поджелудочной железы. В США продолжаются исследования данного препарата в I фазе клинических испытаний по оценке его эффективности для лечения рака легких, желудка, молочной железы и поджелудочной железы при индивидуальном введении и в комбинации с паклитакселом [6].

Следующие соединения являются перспективными противоопухолевыми агентами, еще не одобренными как терапевтики, но уже проходящими клинические испытания во многих странах мира.

Комбретастатин А1 и комбретастатин А4 (рис. 2) являются представителями нескольких *cis*-стильбенов, выделенных из коры южно-африканского растения комбретума *Combretum caffrum* Kuntze (*Combretaceae*). Соединения класса комбретастатинов являются тубулинсвязывающими агентами и вызывают морфологические изменения в эндотелиальных клетках [6, 13], что может привести к быстрому селективному разрушению сосудов в твердых опухолях. Комбретастатин А4 активен в отношении рака толстой кишки, легких и лейкемии. Считают, что данное соединение является наиболее активной цитотоксической фитомолекулой, выделенной в настоящее время [5]. Фосфат комбретастатина (Combretastatin A4 phosphat, CA4P), ингибирующий полимеризацию тубулина и приводящий к нарушению формирования микротрубочек, находится в настоящее время в

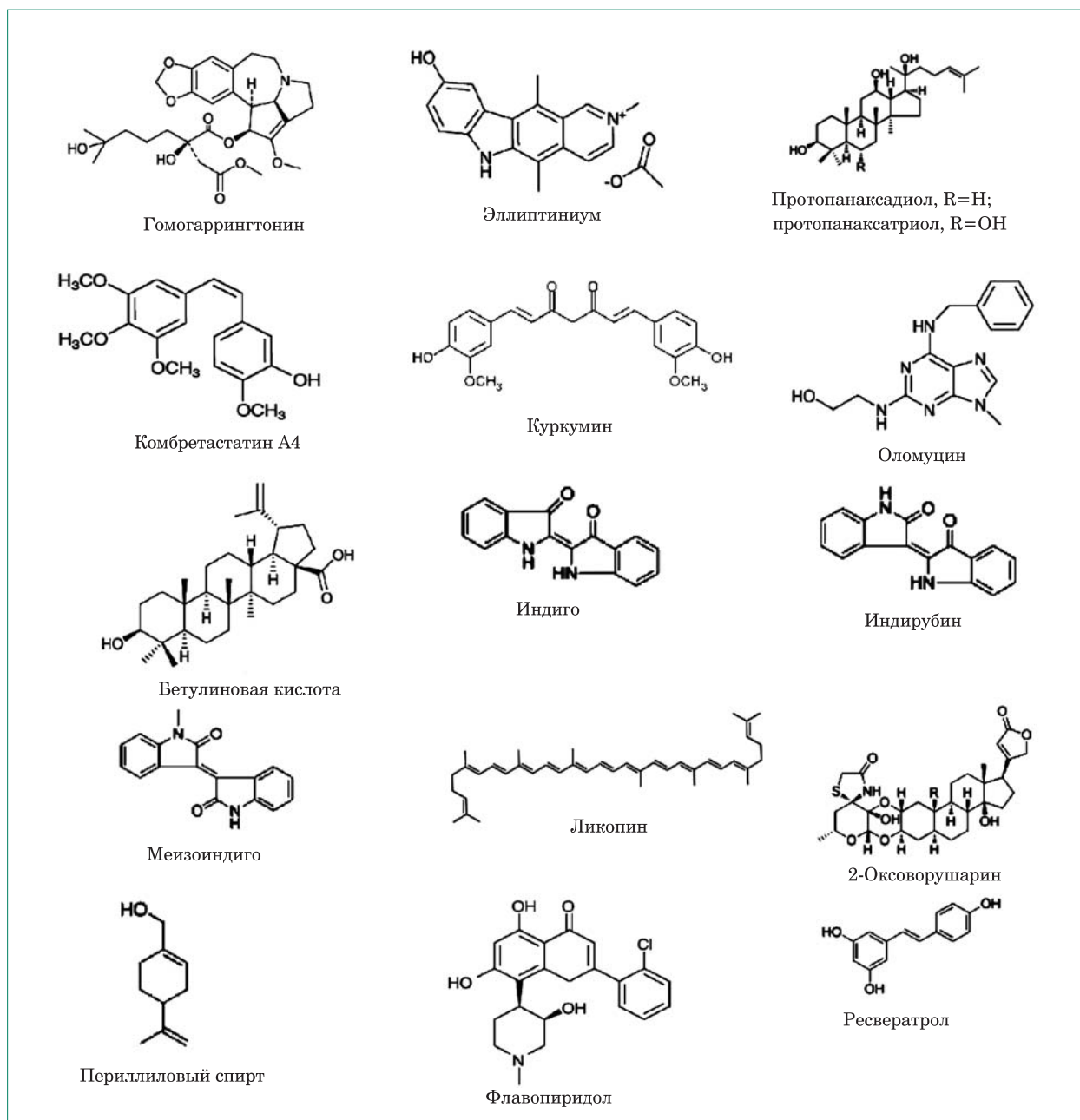


Рис. 2. Структурные формулы различных соединений растительного происхождения, находящихся в стадии клинических испытаний [6, 13].

I/II фазе клинических испытаний в США для лечения анапластической карциномы щитовидной железы и других прогрессирующих твердых опухолей как монопрепарат, так и в сочетании с традиционными противоопухолевыми препаратами. AVE8062 (AC7700), пропанамидное производное комбретастина А4, проявляет более выраженный противоопухолевый эффект по сравнению с СА4Р, вызывая необратимую закупорку кровеносных сосудов опухоли, и сейчас находится в фазе I клинических исследований в Европе и США. СА1Р (Охи4503), дифосфат комбретастина А1, более активный, чем

СА4Р, проходит I этап клинических испытаний в Великобритании [6].

Куркумин (рис. 2) — фенольный диарилгептаноид, выделенный из корней куркумы, *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*). Куркума — широко распространенная пряность, которую применяют во многих азиатских странах, имеет долгую историю использования в традиционной медицине Индии и Китая как средство для лечения таких недугов, как артрит, расстройства пищеварения, болезни желчного пузыря и печени, глаз и кожных инфекций [6, 16]. Куркумин обладает широким спектром биологиче-

ских эффектов: антиоксидантных, противовоспалительных, антимикробных, иммуномодулирующих и потенциальных противоопухолевых (антиангиогенное, антипролиферативное и проапоптотическое свойства) [16]. Механизмы, лежащие в основе биологической активности куркумина, носят комплексный характер и включают регулирование сигнальных путей на различных уровнях [6, 16]. Клинические исследования индивидуального действия куркумина, а также в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами проведены в США и Израиле среди пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы [6]. Установлено, что куркумин эффективен в отношении метастатического рака предстательной железы с резистентностью к химиотерапии [16].

Оломучин (рис. 2), изначально выделенный из *Raphanus sativus* L. (*Brassicaceae*) [5], ингибирует циклин-зависимые киназы — белки, играющие важную роль в прогрессии клеточного цикла. Химическая модификация оломучина привела к созданию росковитина, более активного ингибитора киназ, который проходит II фазу клинических испытаний в Европе. Другое производное с усиленным противоопухолевым потенциалом — пурваланол — получено с использованием методов комбинаторной химии и проходит доклинические испытания [13].

Бетулиновая кислота (рис. 2) — широко распространенный в растительном царстве пентациклический тритерпеноид с лупановым скелетом, выделенный из видов березы *Betula* (*Betulaceae*) [5], зизифуса мавританского *Ziziphus mauritiana* Lam. (*Rhamnaceae*) [6], индуцирует апоптоз изменением митохондриального мембранного потенциала и проявляет селективную цитотоксичность в отношении клеточных линий меланомы человека [5], нейроэктодермальных опухолевых клеток и нейробластомы. Мазь, содержащая бетулиновую кислоту, проходит I/II фазы клинических испытаний для лечения невусов умеренной и тяжелой дисплазии [6].

Индиго и индирубин — два бис-индольных алкалоида (рис. 2), получены из голубой краски «Индиго Натуралис» (в КНР известна как «Дай Цин»). «Дай Цин» — это традиционная китайская лекарственная травяная формула с антибактериальным, противовоспалительным, жаропонижающим и кровоостанавливающим эффектами. Она состоит из высушенных остатков листьев и/или стеблей некоторых растений, которые синтезируют темно-синий пигмент: *Vaphicacanthus cusia* (Nees). (*Acanthaceae*),

Indigofera suffruticosa Mill. (*Fabaceae*), *Indigofera tinctoria* L. (*Fabaceae*), *Isatis tinctoria* L. (*Brassicaceae*) и *Polygonum tinctorium* Ait. (*Polygonaceae*). Индирубин оказывает антилейкемическое действие, конкурируя с АТФ за связывание с каталитическими субъединицами циклин-зависимых киназ. Меизоиндиго (1-метилизоиндиго) (рис. 2) — производное индирубина, более водорастворимое соединение с улучшенными фармацевтическими свойствами, ингибирует биосинтез ДНК и сборку микротрубочек, а также индуцирует дифференцировку клеток. Меизоиндиго находится в клинических испытаниях в КНР при лечении ХМЛ [6].

Ликопин (рис. 2) — известный красный пигмент на основе β -каротинового скелета, широко распространенный во фруктах и овощах, особенно в томатах *Solanum lycopersicum* L. (*Solanaceae*) и обработанных томатных продуктах. Помимо своей антиоксидантной и противовоспалительной активности, ликопин также проявляет антиканцерогенные свойства *in vitro* и *in vivo*. Механизм действия ликопина связан с усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации соединений и остановкой клеточного цикла. Ликопин проходит II фазу клинических испытаний в США по оценке его эффективности в профилактике и лечении рака простаты [6].

2-Оксоворушарин (рис. 2) — карденолид с редким дигидротиазоловым кольцом в молекуле, выделенный из тропического вечнозеленого кустарника *Calotropis procera* (*Asclepiadaceae*), продемонстрировал мощный противоопухолевый эффект *in vitro* и способность к ингибированию активности Na^+/K^+ -АТФазы. UNBS1450, полученный из 2-оксоворушарина заменой формильной группы в молекуле на гидроксиметильную, проявляет более высокую, по сравнению с исходным соединением, цитотоксичность *in vitro*, вызывая разрушение актинового цитоскелета и влияя на ряд сигнальных путей за счет связывания с натриевым насосом, что приводит к неапоптотической гибели клеток. UNBS1450 вошел в I фазу клинических исследований в Европе для пациентов с солидными опухолями и лимфомами [6].

Периллиловый спирт (рис. 2) является монотерпеноидом с моноциклическим углеродным скелетом, найден в эфирных маслах ряда растений, таких как лаванда (*Lavendula intermedia*, *Lamiaceae*) и вишня (*Prunus avium* L., *Rosaceae*). Доклинические исследования показали, что периллиловый спирт вызывает остановку клеточного цикла регулированием циклин-зависимых киназ и циклин-независимых

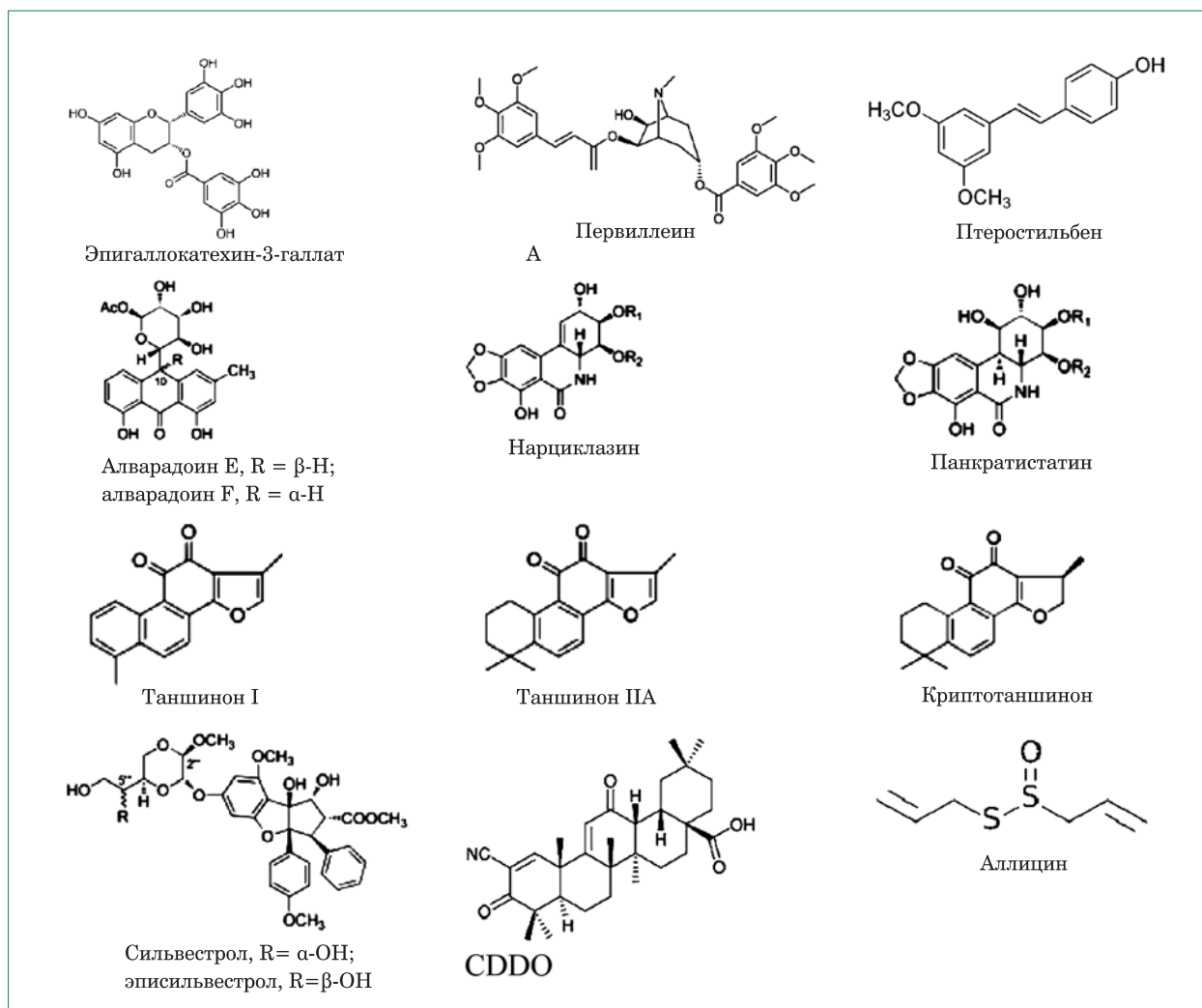


Рис. 3. Структурные формулы различных соединений растительного происхождения с потенциальной противоопухолевой активностью, находящихся на стадии доклинических исследований [6, 13].

ингибиторов киназ. Он проявляет цитотоксичность в отношении ряда опухолевых клеточных линий рака легких, поджелудочной железы, простаты, молочной железы и лейкемии, а также оказывает ингибирующее влияние на развитие УФ-индуцированного канцерогенеза кожи в условиях *in vivo*. В настоящее время периллиловый спирт проходит I/II фазы клинических испытаний у больных раком молочной железы, овариальным раком и мультиформной глиобластомой [6].

Флавопиридол (Альвоцидиб, рис. 2) — синтетическое флавоновое алкалоидное производное, выделенное из листьев и стеблей *Amoora rohituka* и позднее из *Dysoxylum binectariferum* (*Maliaceae*), представляет собой ингибитор циклин-зависимой киназы. Флавопиридол является одним из самых перспективных агентов на растительной основе, известных на сегодняшний день [6, 14]. Он проходит клинические испытания фазы I и II по оценке индивидуально-

го или сочетанного действия в отношении широкого спектра опухолей, в том числе хронического лимфолейкоза, неходжкинской лимфомы и солидных опухолей (рак толстой кишки, предстательной железы, почечно-клеточный и немелкоклеточный рак легкого) [5, 6, 13, 14].

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен, рис. 2) — фенольное соединение, впервые обнаруженное в сухих корнях *Polygonum cuspidatum* Sieb. & Zucc. (*Polygonaceae*) [16]. Ресвератрол также содержится в винограде (*Vitis vinifera* L., *Vitaceae*), шелковице белой (*Morus alba* L., *Moraceae*) и арахисе (*Arachis hypogaea* L., *Fabaceae*). Установлено, что ресвератрол, обладая антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами [6, 16], может предотвратить и замедлить развитие широкого спектра заболеваний, в том числе рака, сердечно-сосудистых болезней, диабета и ишемических травм. Ресвератрол ингибирует рост раковых клеток и индуци-

рует апоптоз, активируя транскрипционный фактор p53, ингибируя циклооксигеназу и ферменты цитохрома P450 [6]. В лабораторных исследованиях ресвератрол ингибирует развитие пренеопластических поражений молочных желез и формирование рака кожи у мышей. В литературе имеются сведения о цитотоксическом действии по отношению к разным опухолевым линиям (меланома, лейкемия, рак простаты, толстой кишки, молочной железы, легких) [16]. Ресвератрол также может оказывать сенситизирующий эффект на опухолевые клетки с лекарственной устойчивостью. Сейчас это соединение проходит I/II фазы клинических испытаний в США для профилактики и лечения рака толстой кишки [6].

НЕКОТОРЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИЕСЯ НА СТАДИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ, рис. 3) — вещество флавоноидной природы, содержится в зеленом чае *Camellia sinensis* (*Theaceae*). Согласно данным литературы ЭГКГ эффективен в лечении метастатического рака предстательной железы с терапевтической резистентностью, в предотвращении химически индуцированного канцерогенеза толстой кишки ингибированием пролиферации клеток, ангиогенеза и метастазирования, индукции и усиления апоптоза [16].

Первиллеин А (рис. 3) выделен из корней *Erythroxylum pervillei* Baill. (*Erythroxylaceae*), совместно с противоопухолевым препаратом винбластинном оказывает селективное цитотоксическое действие против клеточной линии эпидермоидного рака слизистой оболочки рта (KB-V1) с множественной лекарственной устойчивостью [5, 13].

Птеростильбен (транс-3,5-диметокси-4-гидроксистерильбен) (рис. 3), как и ресвератрол, встречается в кожице винограда, хотя его наибольшее содержание отмечено в чернике *Vaccinium myrtillus* (*Ericaceae*). Несмотря на то что их фармакологические свойства схожи, птеростильбен обладает рядом преимуществ по сравнению с ресвератролом. Две метоксильные группы в молекуле птеростильбена увеличивают липофильность и улучшают его всасывание при пероральном приеме. Птеростильбен индуцирует апоптоз у различных линий опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*. Он способен вызывать деполяризацию митохондриальной мембраны с

последующей активацией каскада каспаз в раковых клеточных линиях различного происхождения: молочной железы (MCF-7), мочевого пузыря (T24), кишечника (HT29), миелоидной лейкемии (HL-60 и K562), Т-лимфомы (HUT78), лекарственно-устойчивых клеточных линий миелоидного рака (HL60-R, K562-ADR), рака легких (A549, H460, SK-MES-1), меланомы (A375, SK-MEL-2, MeWo), рака поджелудочной железы (MIA PaCa, PANC-1), предстательной железы (PC3) и карциномы желудка. Птеростильбен также способствует развитию гибели опухолевых клеток за счет нарушения проницаемости лизосомальных мембран [16].

4-Ипоменол — фурановое производное, выделенное из сладкого картофеля *Batatas ipomoea* (*Convolvulaceae*), вызывает как апоптоз, так и некротическую гибель клеток различных карцином человека, в том числе яичников, толстой кишки, легких, простаты и молочной железы [14].

Серия антраценоновых С-гликозидов — алварадонины E-N (рис. 3) — выделена из листьев *Alvaradoa haitiensis* (*Picramniaceae*). Среди этих соединений алварадонин E и его изомер алварадонин F оказали наиболее мощный цитостатический эффект против клеточной линии KB. После обработки клеток рака простаты (LNCaP) алварадонином E наблюдались признаки раннего апоптоза и значительное снижение жизнеспособности клеток, сопровождающееся разрушением ДНК [6].

Квассиноиды, высоко окисгенированные деградированные тритерпеновые производные, как правило, с горьким вкусом, встречаются у многих видов семейства *Simaroubaceae*. Данные соединения обладают широким спектром биологической активности, проявляя антивирусное (включая анти-ВИЧ), противомаларийное, противопаразитарное, инсектицидное и противоопухолевое действие. Квассиноид 2'-(R)-O-ацетилглаукарубинон, выделенный из коры *Odyndyca gabonensis* (*Simaroubaceae*), проявил цитотоксичность в отношении группы клеточных линий рака человека, в том числе рака простаты (DU145), легких (A549) и ротовой эпидермоидной карциномы (KB) [6].

Более 30 видов семейства *Amaryllidaceae* издавна применяют в качестве народных лекарственных средств для лечения опухолей. Два алкалоида изокарбостирила — нарциклазин и панкратистатин (рис. 3), впервые выделенные из луковиц видов нарцисса *Narcissus* и *Hymenocallis littoralis* Salisb. соответственно, являются наиболее перспективными противоопухолевыми соединениями из этого семейства.

Показано их цитотоксическое действие на клетках линий саркомы М5076 и лимфолейкоза Р388, при этом нормальные человеческие фибробласты почти в 250 раз были менее чувствительны к нарциклазину по сравнению с клетками МСF-7 и РС-3. Панкратистатин проявлял селективное апоптоз-индуцирующее действие на клетки у пациентов с лейкемией при минимальном действии на нормальные мононуклеарные клетки периферической крови и индуцировал апоптоз в раковых клетках молочной железы. Пиридиннарциклазин и 3,4-О-циклический фосфат панкратистатина — производные нарциклазина и панкратистатина соответственно — обладают лучшей растворимостью в воде. В связи с этим 3,4-О-циклический фосфат панкратистатина, также обладающий способностью к ингибированию опухолевых клеток, был выбран для доклинических исследований [6].

Два новых алкалоида — шишкиннин и монтамин — выделены из семян васильков *Centaurea schischkinii* и *C. montana* (*Asteraceae*). Оба алкалоида проявляют значительную цитотоксичность в отношении линии клеток колоректальной карциномы человека. Их уникальные структурные особенности могут быть использованы как основа для создания агентов с повышенной противоопухолевой активностью [5].

Таншинон I, таншинон II и криптотаншинон (рис. 3) — три основных дитерпеновых производных хинона — выделены из корневищ растения *Salvia miltiorrhiza* Bunge (*Lamiaceae*), которое известно как «Tanshen» в традиционной китайской медицине. Все три производных таншинона проявляют цитотоксичность против нескольких клеточных линий карциномы человека *in vitro*. Таншинон I подавляет рост и инвазию клеток рака молочной железы *in vitro* и *in vivo* регуляцией молекул адгезии и индуцирует апоптоз лейкозных клеток, изменяя митохондриальный трансмембранный потенциал. Таншинон II ингибирует рост раковых клеток матки, нарушая сборку микротрубочек, индуцируя остановку клеточного цикла и апоптоз. Это соединение также может препятствовать инвазии и метастазированию клеток гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) *in vitro* и *in vivo* подавлением экспрессии металлопротеиназ. Криптотаншинон сенсibilизирует клетки рака молочной железы DU-345 подавлением экспрессии ингибиторного белка апоптоза. Нео-таншинлактон, новое противоопухолевое соединение, выделенное из *S. miltiorrhiza*, цитотоксично по отношению к клеткам линий рака молочной железы МСF-7 и ZR-75-1. Нео-таншинлактон и его производные перспек-

тивны для лечения гормонозависимых видов рака молочной железы [6].

Сильвестрол и эписильвестрол (рис. 3) впервые выделены из плодов *Aglaila sylvestre* (*Meliaceae*). Сильвестрол проявляет цитотоксичность по отношению к линии клеток рака молочной железы, легких, предстательной железы человека (LNCaP), хронического лимфоцитарного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза [6].

Теафлавины и теарубигины, содержащиеся в черном чае, обладают сильным противоопухолевым эффектом, подавляя пролиферацию и увеличивая апоптоз клеток рака простаты DU 145 [17].

Синтезированы новые аналоги олеаноловой и урсоловой кислот, известных своими противоопухолевыми свойствами [18–20] — 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO, рис. 3) и ее метиловый эфир, обладающие мощной противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo* против широкого спектра опухолей, таких как лейкемия, рак молочной и поджелудочной желез, а также в отношении эпителиального рака яичников, включая линии, которые были устойчивы к клинически используемым агентам, например, цисплатину. В настоящее время осуществляется дальнейшая оценка эффективности CDDO при лечении этих опухолей [13].

Аллицин (рис. 3) является основным компонентом сырого чеснока (*Allium sativum*, *Amaryllidaceae*), аджоен — продукт перегруппировки аллицина. Их цитотоксический эффект показан с использованием опухолевой линии клеток лимфомы Беркитта [1]. Чеснок снижает коэффициент смертности от рака желудка в 10 раз, а также уменьшает риск развития колоректального рака, рака молочной железы, легких, пищевода, простаты [21].

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Согласно современным классификационным системам на сегодняшний день во всем мире насчитывается около 250000 — 350000 видов растений, из которых только 35000 видов реально используют в лечебных целях. По оценкам специалистов, фитохимический анализ проведен для 15 %, а биологический скрининг — всего лишь для 6 % лекарственных растений [22]. Таким образом, терапевтический потенциал большинства растений все еще остается не изученным, что открывает огромные возможности для разработки новых лекарственных средств, в

Таблица 1. Потенциальный противоопухолевый эффект экстрактов некоторых лекарственных растений

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Acacia seyal</i> , Акация сеяльская	НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), MCF-7 (рак груди), A549 (рак легких), HCT-116 (колоректальная карцинома)	Потенциальная цитотоксичность	[21]
<i>Allium Ascalonicum</i> , Лук-шалот	Jurkat (линия острого Т-клеточного лейкоза), K562 (ХМЛ)	Подавление роста опухолевых клеток	[21]
<i>Aloe vera</i> , Алоэ вера	HeLa (карцинома шейки матки человека)	Противоопухолевая активность изоликвиригенина	[21]
	IMR-32, TGW, CHP-126 и NBL-S (нейробластомы человека)	Супрессия пролиферации клеток	
<i>Apium graveolens</i> , Сельдерей пахучий	Метастатическая меланома человека	Противоопухолевая активность гидроксиантрахинон-алоэ-эмодина	[21]
	BGC-823 (рак желудка человека)	Антипролиферативная и апоптическая активность	
<i>Artemisia absinthium</i> , Полынь горькая	MCF7 (рак молочной железы человека)	Антипролиферативные эффекты, подавление фактора некроза опухоли — ФНО- α	[21]
<i>Arum palaestinum</i> , Аронник палестинский	ККМ-7 (карцинома молочной железы), 1301 (лимфобластный лейкоз)	Дозозависимое подавление распространения опухолей	[21]
	Рак простаты	Ингибирование сфероидов	
	Опухоль предстательной железы у мышей	Ингибирование роста	
<i>Boswellia carterii</i> , Ладанное дерево	Рак предстательной железы	Остановка G1-фазы клеточного цикла ацетил-11-кето- β -босвеллиевой кислотой	[21]
		Специфическая цитотоксичность ладанного масла на клетках опухолей	
	НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), HCT 116 (колоректальная карцинома)	Цитотоксичность экстрактов	
<i>Brassica nigra</i> , Горчица чёрная	HL60 (промиелоцитарный лейкоз человека)	Противоопухолевая активность	[21]
	Линия клеток рака мочевого пузыря.	Противоопухолевая активность аллилотиоцианата (горчичное эфирное масло)	
<i>Brassica oleracea</i> , Кудрявая капуста	Эстроген (ER)-положительные (MCF-7 и BT474) и ER-отрицательные (MDA-MB-231 и BT20) клеточные линии рака молочной железы человека	Подавление роста опухолевых клеток	[21]
<i>Capparis spinosa</i> , Каперс колючий	НерG2 (гепатома), HT29 (рак толстой кишки), MCF-7 (рак молочной железы)	Ингибирование пролиферации белком, выделенным из каперсов	[21]
	HT-29 (колоректальная аденокарцинома человека)	Высокий ингибирующий эффект на пролиферацию клеток эфирных масел и водного настоя	
<i>Chrysanthemum coronarium</i> , Хризантема увенчанная	Клеточные линии рака толстой кишки человека	Антипролиферативный эффект эфирного масла хризантемы	[21]
<i>Cichorium intybus</i> , Цикорий обыкновенный	Асцитная карцинома мышей, клеточные линии лейкоза	Ингибирующее действие на рост клеток, предотвращение окислительных повреждений ДНК	[21]
<i>Cinnamomum camphora</i> , Камфорное дерево	SMCC-7721 (человеческая гепатоцеллюлярная карцинома), твердая меланома кожи лысых мышей	Ингибирование развития клеточных линий	[21]

Таблица 1 (продолжение)

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Citrullus colocynthis</i> , Колоцинт	НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома)	Мощное ингибирующее действие на клетки тритерпеновых гликозидов кукурбитаминового типа Плейотропные эффекты гликозидов кукурбитамина на опухолевые клетки: остановка клеточного цикла апоптоз и др.	[21]
<i>Commiphora molmol</i> , Коммифора мирровая	A549 (рак легких человека), Hela (рак шейки матки), MCF-7 (рак груди), ACHN (рак почек), Colo-205 (рак прямой кишки), В-16 (меланома мыши) LNCaP (андроген-зависимый рак простаты человека) и C81 (андроген-независимый рак простаты человека)	Предотвращение окислительного повреждения печени и иммунотоксичности эмульсиями Противоопухолевая активность гибридов из мирранона-С Цитотоксичность экстрактов	[21]
<i>Crataegus azarolus</i> , Боярышник азароль	НЕР-2 (рак гортани) НСТ-116 и НТ-29 (метастатический колоректальный рак человека) Меланома В16F10 у мышей	Цитотоксичность гексанового экстракта Антипролиферативная активность и апоптоз этилацетатного экстракта Ингибирование роста клеток этилацетатным экстрактом	[21]
<i>Crocus sativus</i> , Шафран посевной	Клетки колоректального рака человека; SPC-A1 и A549 (аденокарциномы легких), MCF-7 (рак груди)	Значительное антипролиферативное действие кроцина Цитотоксическая активность каротиноидных соединений шафрана в отношении опухолевых клеток <i>in vitro</i>	[21]
<i>Cucumis melo</i> , Дыня	A549 (рак легких человека), BEL740 (гепатоцеллюлярная карцинома)	Значительное ингибирование пролиферации клеток и снижение риска развития рака и некоторых хронических болезней тритерпеноидов кукурбитаминового типа Противоопухолевая активность кукурбатина-Е в терапии глиом	[21]
<i>Matricaria aurea</i> , Ромашка золотистая	A549 (аденокарцинома легких), MCF-7 (рак груди), РС-3 (рак простаты)	Цитотоксический эффект Ингибирование роста раковых клеток глюкозидами апигенина, бисаболола и маслами, богатых бисабололом	[21]
<i>Narcissus tazetta</i> , Нарцисс букетный	HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз), K562 (хроническая миелогенная лейкемия), КТ1/А3 (IFN-альфа-чувствительный ХМЛ человека) Клеточные линии лейкемии Асцитная опухоль и 6СЗНED лимфосаркома у мышей	Снижение выживаемости клеток Значительная антилейкемическая активность алкалоида псевдоликорина Цитотоксичность фракции луковиц	[21]
<i>Nigella sativa</i> , Чернушка посевная	Первичные опухолевые клетки мышей Клеточные линии рака груди, яичников, поджелудочной железы, прямой кишки, матки, легких, остеогенной саркомы человека	Цитотоксический эффект экстрактов разных частей растения Противоопухолевый эффект этанольных экстрактов семян Ингибирование пролиферации клеток многих типов и усиление индукции апоптоза тимохиноном (главное активное вещество)	[21]

Таблица 1 (продолжение)

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Olea europaea</i> , Олива европейская	MCF-7 (рак груди)	Снижение жизнеспособности, ингибирование пролиферации, индукция апоптоза клеток олеуропеином и гидрокситирозолом, основными фенольными веществами оливкового масла; могут быть использованы для предотвращения кардиотоксического действия доксорубина	[21]
	HL60 (промиелоцитарный лейкоз человека)	Антипролиферативный и апоптоз-индуцирующий эффекты фенольного экстракта Апоптоз раковых клеток и остановка клеточного цикла в фазе G1; снижение заболеваемости раком молочной железы гидрокситирозолом; уменьшение повреждений ДНК и метастазирования масляным экстрактом	
<i>Peganum harmala</i> , Гармала обыкновенная	HL60 (промиелоцитарный лейкоз человека) и K562 (хроническая миелогенная лейкемия)	Ингибирование ДНК топоизомеразы и цитотоксичность гармановыми алкалоидами	[21]
	RT112 (рак мочевого пузыря человека), Her2 (рак гортани человека), K562 (миелолейкоз человека)	Противоопухолевая активность Ингибирование циклин-зависимых киназ b-карболиновыми соединениями	
<i>Pistacia lentiscus</i> , Мастиковое дерево	HerG (гепатоцеллюлярная карцинома)	Апоптоз клеток антоцианами	[21]
	HCT116 (рак толстой кишки человека)	Ингибирование пролиферации и индукция гибели раковых клеток	
	Трансформированные клетки ВНК21 (почки эмбриона хомяка)	Антипролиферативная активность масла и фенольного экстракта	
<i>Punica granatum</i> , Гранат обыкновенный	DU-145 (рак предстательной железы)	Снижение пролиферации и индукция апоптоза экстрактом плодов	[21]
	PC-3 (рак предстательной железы)	Супрессия инвазии клеток Уменьшение роста опухоли предстательной железы на модели мышей; подавление опухолей легких у мышей; подавление воспалительных сигналов клеток рака толстой кишки. Ингибирование клеточной пролиферации опухолей, инвазии и ангиогенеза маслом кожуры и семян	
	A549 (немелкоклеточный рак легких), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), SKOV3 (овариальные раковые клетки), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы)	Противоопухолевая активность метанольного экстракта кожуры и семян	
	U266 (клетки множественной миеломы человека)	Индукция апоптоза экстрактами из несъедобных частей граната, богатыми полифенолами	
<i>Thymus vulgaris</i> , Тимьян обыкновенный	A549 (немелкоклеточный рак легких), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы)	Цитотоксический эффект	[21]
	Клеточные линии лейкемии	Заметное ингибирование роста	

Таблица 1 (продолжение)

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Triticum aestivum</i> , Пшеница мягкая		Предотвращение онкогенеза толстой кишки; антиоксидантная активность и ингибирование опухолевой прогрессии витаминами, лигнанами, изофлавонами и фенольными кислотами, апоптоз клеток рака легких человека фенольными соединениями	[21]
<i>Zingiber officinal</i> , Имбирь аптечный	НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки), А549 (рак легких)	Антипролиферативная активность	
	А549 (немелкоклеточный рак легких), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы), РС-3 (аденокарцинома предстательной железы)	Цитотоксический эффект	[21]
<i>Urtica pilulifera</i> , Крапива шариконосная	Рак простаты	Снижение риска возникновения рака печени и опухолей молочной железы	
	Меланома, рак почек и молочной железы	Цитотоксическая активность и ингибирование активности аденозиндезаминазы водным экстрактом	[21]
<i>Viscum cruciatum</i> , Омела крестовидная	НЕР-2 (рак гортани)	Хирсутанон цитотоксичен в отношении клеток	
	А549 (немелкоклеточный рак легких), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы), РС-3 (аденокарцинома предстательной железы)	Цитотоксический эффект гексанового экстракта	[21]
<i>Vitis vinifera</i> , Виноград культурный	МСF-7 и МДА-МВ-23 (рак молочной железы человека), НТ29 (рак ободочной кишки), 786-0 и Саки-1 (рак почек), К1 (рак щитовидной железы), клеточные линии гепатоцеллюлярной карциномы, плоскоклеточного рака рта и нормальных человеческих фибробластов	Противоопухолевая активность экстрактов семян и стеблей	[21]
	Нер G2 (гепатоцеллюлярная карцинома)	Ингибирование роста клеток метанольными экстрактами	
<i>Achyrocline satureioides</i> , Ахироклина чебрецовая; <i>Aristolochia macroura</i> , Кирказон большехвостый; <i>Lithraea molleoides</i> , Литрея моллеобразная; <i>Schinus molle</i> , Шинус мягкий	CCRF-СЕМ, СЕМ/ADR5000 (клеточные линии лейкоза)	Ингибирование роста клеток экстрактами	[23]
<i>Acokanthera oppositifolia</i> , Акокантиера супротивно-листная; <i>Hypoestes aristata</i> , Гипоэстес аристата; <i>Laurus nobilis</i> , Лавр благородный; <i>Leonotis leonurus</i> , Леонотис пустырниковый; <i>Plectranthus barbatus</i> , Колеус форсколии; <i>Plectranthus ciliates</i> , Плектрантус реснитчатый; <i>Salvia ariana</i> , Шалфей белый	CCRF-СЕМ и ABCB1 (P-gp), экспрессирующие СЕМ/ADR5000 (лейкозные клеточные линии)	Цитотоксичность активного вещества амброзина из неочищенных экстрактов	[24]

Таблица 1 (продолжение)

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Lawsonia inermis</i> , Лавсония неколючая; <i>Trigonella foenum-graecum</i> , Пажитник сенной; <i>Ambrosia maritima</i> , Амброзия приморская	НСТ15 (рак толстой кишки)	Цитотоксическое действие гексанового и дихлорметанового экстрактов	[25]
<i>Vitex trifolia</i> , Витекс трехлиственный	HeLa (рак шейки матки человека) НСТ15 (рак толстой кишки)	Индукция апоптоза и остановка клеточного цикла флавоноидами Цитотоксичность 7 дитерпеноидов лабданового типа Цитотоксическая активность этанольного, метанольного и этилацетатного экстрактов	[26]
<i>Colubrina macrocarpa</i> , Колубрина крупноплодная; <i>Semialarium mexicanum</i> , Семиалариум мексиканский	HF6 (рак толстой кишки), HeLa (рак шейки матки)	Метанольный экстракт ингибирует рост клеток	[26]
<i>Penstemon</i> , Пенстемон	HF6 (рак толстой кишки), рак предстательной железы	Значительный цитотоксический эффект метанольного экстракта	[26]
<i>Veronica americana</i> , Вероника американская	HF6 (рак толстой кишки), клеточные линии рака носоглотки, кишечника и молочной железы	Цитотоксичность хлороформного и бутанольного экстрактов; дихлорметановый/метанольный экстракт корней содержит подофиллотоксин и 6-метоксиподофиллотоксин	[26]
<i>Linum scrubellum</i> Planch, Лен	НСТ15 (рак толстой кишки), UIISO-SQC-1 (плоскоклеточный рак шейки матки), OVCAR-5 (рак яичников человека)	Цитотоксичность ацетонового экстракта	[26]
<i>Viburnum juncundum</i> , Калина приятная; <i>Smallanthus maculatus</i> , Якон пятнистый	MCF-7/AZ (рак молочной железы), НСТ8/E11 (рак толстой кишки)	Дозозависимая цитотоксичность водного и этанольного экстрактов	[26]
<i>Anemopsis californica</i> , Анемопсис калифорнийский	НСТ15 (рак толстой кишки)	Цитотоксичность этанольного, метанольного и водного экстрактов	[26]
<i>Galphimia glauca</i> , Триалис сизый	НерG-2 (гепатома), K562 (миелолейкоз человека)	Снижение выживаемости клеток и индукция апоптоза водными экстрактами	[26]
<i>Sonchus oleraceus</i> , Осот огородный; <i>Juniperus sabina</i> , Можжевельник казацкий		Апоптоз клеток различных видов солидных опухолей водно-этанольным экстрактом листьев, ягод и семян	[27]
<i>Hippophae rhamnoides</i> , Облепиха крушиновидная; <i>Rosa canina</i> , Шиповник собачий; <i>Salvia officinalis</i> , Шалфей лекарственный; <i>Oregano vulgare</i> , Душица обыкновенная	Клеточные линии ОМЛ Нер-G2 (гепатома)	Противоопухолевый эффект экстрактов листьев <i>H. rhamnoides</i> Активность в отношении опухолевых клеток этанольных экстрактов листьев и корней	[28]
<i>Dodonaea angustifolia</i> , Додонейя узколистная; <i>Rutex nepalensis</i> , Щавель непальский; <i>Verbascum sinaiticum</i> , Коровяк синайский	MDA-MB-231 и MCF-7 (рак молочной железы человека)	Цитотоксичность экстрактов коры	[29]

Таблица 1 (окончание)

Растение	Линии опухолевых клеток	Потенциальный противоопухолевый эффект	Ссылка
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> , Элеутерококк сидячецвет- ковый	KB (эпидермальная карцинома рта), HeLa (цервикальная аденокарцино- ма)	Антипролиферативная активность метанольных экстрактов	[30]
<i>Job's tears</i> (<i>Coix lacryma-jobi</i>), Иовлевы слёзы	Клеточные линии лейкемии челове- ка	Цитотоксичность спиртовых экс- трактов из листьев, мякоти и семян	[31]
<i>Annona glabra</i> , Аннона гладкая	HT-29 (рак кишечника), Hep-G2 (рак печени), PC-3 (рак простаты)	Подавление роста клеток органи- ческими экстрактами листьев	[15]
<i>Rhoeo discolor</i> , Традесканция разноцветная	MDA-MB-361 (аденокарцинома мо- лочной железы), HCC-38 (рак кожи)	Цитотоксичность метанольных экстрактов листьев и ветвей по от- ношению к клеточным линиям	[32]
<i>Acacia hydaspica</i> , Акация	HeLa (цервикальная аденокарцино- ма), NIH/3T3 (клеточная линия фибробластов мыши)	Метанольный экстракт и субфрак- ции активны в отношении оопухо- левых клеток	[33]
<i>Rumex hastatus</i> , Щавель карликовый	MCF7 (аденокарцинома молочной железы)	Ингибирование пролиферации клеток метанольными экстрактами	[34]
<i>Phoenix dactylifera</i> , Финик пальчатый	A172 (глиобластома), MCF-7 (адено- карцинома груди), DLD-1 (колорек- тальная аденокарцинома), PLC/PRF/5 (гепатома), A549 (рак легких), SK-OV-3 (рак яичников), ВхРС-3 (рак поджелудочной железы), DU145 (рак простаты) и Saki-1 (рак почек)	Цитотоксичность метанольных экстрактов и их фракций, получен- ных при дальнейшем фракциони- ровании в гексане, этилацетате, хлороформе, бутаноле и воде	[35]
<i>Betula utilis</i> , Берёза полезная	HeLa (цервикальная аденокарцино- ма)	Цитотоксичность метанольных экстрактов в отношении опухоле- вых клеток	[36]
<i>Cotinus coggygria</i> , Скүмпия кожевенная; <i>Rosa damascene</i> , Роза дамасская; <i>Colchicum sanguicolle</i> , Безвременник; <i>Centaurea antiochia</i> , Василек антиохийский	Клеточные линии рака эпителия толстой кишки человека, легких и эпидермоидальных карцином	Противоопухолевое действие экс- трактов разных частей растения (листья, кора и корни)	[37]
<i>Chonemorpha fragrans</i> , Хонеморфа душистая	A549 (аденокарцинома легких чело- века)	Апоптоз-индуцирующее действие водных растворов растительных компонентов, полученных из ли- стьев <i>Furcraea watsoniana</i> , <i>Yucca</i> <i>filamentosa</i> и листьев и клубней <i>Polianthes tuberosa</i> экстракцией метанолом	[38]
<i>Polianthes tuberosa</i> , Полиантес клубноносный; <i>Furcraea watsoniana</i> , Фуркрея ватсона; <i>Yucca filamentosa</i> , Юкка нитчатая	HSC-2 и HSC-4 (опухоли рта), HL-60 (промиелоцитарная лейке- мия человека)	Цитотоксическая активность сте- роидных сапогенинов, сапонинов, гликозидов <i>P. tuberosa</i>	[39], [40]
<i>Albizia lebeck</i> , Альбиции лебекк; <i>Bauhinia variegata</i> , Баухиния пестрая	A549 (аденокарцинома легких чело- века)	Дозозависимый апоптогенный эф- фект водных экстрактов коры рас- тений	[41]
		Водные экстракты обладают дозо- зависимым апоптогенным эффек- том	[41]

том числе и эффективных противоопухолевых препаратов.

В настоящее время в литературе представлено большое число экспериментальных данных, полученных в отдельных лабораториях, которые свидетельствуют о противоопухолевом и профилактическом потенциале экстрактов различных растений. Исследование экстрактов растений можно рассматривать как первый этап в разработке терапевтических средств. Следует подчеркнуть, что при переходе к клиническому изучению необходимо проведение фитохимического анализа, а также контроля качества и безопасности изучаемых субстанций для разработки нового препарата природного происхождения в соответствии с международными требованиями и нормами.

Растительные экстракты, представляющие собой комплекс биологически активных соединений, зачастую обладают терапевтическим потенциалом, превышающим таковой для отдельного действующего вещества, что открывает новые горизонты применения комплексов мультисочетанного действия. В табл. 1 приведены результаты отдельных исследований, характеризующие противоопухолевый потенциал экстрактов некоторых растений и их метаболитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие соединений растительного происхождения с противоопухолевой активностью привело к значительным успехам в терапии рака, а арсенал потенциальных терапевтических и химиопрофилактических агентов регулярно дополняется благодаря неугасающему интересу исследователей к источникам потенциальных лекарственных препаратов из натуральных продуктов. С помощью современных методов химических модификаций появилась возможность создания на фитооснове более активных молекул, обладающих меньшей токсичностью, что в дальнейшем способно обеспечить прорыв в терапии опухолей и уменьшении смертности от рака.

Работа поддержана Программой повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и грантом РФФИ № 15-54-61024.

СПИСОК ССЫЛОК

1. *Prakash O., Kumar A., Kumar P., Ajeet / Am. J. Pharmacol. Sci. 2013. V. 1. No. 6. P. 104 – 115.*

2. *Garipov A. R., Nesmelov A. A., Cabrera-Fuentes H. A., Ilinskaya O. N. / Toxicon. 2014. V. 92. P. 54 – 59.*
3. *Unnati S., Ripal S., Sanjeev A., Niyati A. / Chin. J. Natur. Med. 2013. V. 11. No. 1. P. 16 – 23.*
4. *Cragg G. M., Grothaus P. G., Newman D. J. / Chem. Rev. 2009. V. 109. P. 3012–3043.*
5. *Shoeb M. / Bangladesh J. Pharmacol. 2006. V. 1. No. 2. P. 35 – 41.*
6. *Pan L., Chai H.-B., Kinghorn A. D. / Front. Biosci. (Schol Ed). 2012. V. 4. P. 142–156.*
7. *Шляпкевич М. А., Сергеев А. В., Голубева З. Ф. Роль фитосоединений в профилактике онкологических заболеваний / Вопр. питания. 1993. Т. 4. № 4. С. 26 – 32.*
8. *Kintzios S. E., Barberaki M. G. Plants That Fight Cancer / Ed. Kintzios S. E., Barberaki M. G. — Boca Raton, London, New York, Washington, D. C. CRC Press, 2004. P. 312.*
9. *Balunas M. J., Kinghorn A. D. / Life Sci. 2005. V. 78. P. 431 – 441.*
10. *Boopathy N. S., Kathiresan K. / J. Oncol. 2010. V. 2010. P. 1 – 18.*
11. *Mans D. R. A., Da Rocha A. B., Schwartzmann G. / Oncologist. 2000. V. 5. No. 3. P. 185 – 198.*
12. *Normile D. / Science. 2003. V. 299(5604). P. 188–190.*
13. *Cragg G. M., Newman D. J. / J. Ethnopharmacol. 2005. V. 100. Nos. 1 – 2. P. 72 – 79.*
14. *Rocha A. B., Lopes R. M., Schwartzmann G. / Curr. Opin. Pharmacol. 2001. V. 1. P. 364 – 369.*
15. *Cochrane C. B., Nair P. K. R., Melnick S. J., Resek A. P., Ramachandran C. / Anticancer Res. 2008. V. 28. P. 965 – 972.*
16. *Rodriguez M. L., Estrela J. M., Ortega Á. L. / J. Carcin. Mutagen. 2013. V. S6 – 004. P. 1 – 10.*
17. *Pandey K. B., Rizvi S. I. / Oxid. Med. Cell. Long. 2009. V. 2. No. 5. P. 270 – 278.*
18. *Sun B., Gao L., Ahsan A., Chu P., Song Y., Li H., Zhang Z., Lin Y., Peng J., Song Z., Wang S., Tang Z. / Int. Immunopharmacol. 2016. V. 40. P. 400 – 409.*
19. *Shi Y., Song Q., Hu D., Zhuang X., Yu S., Teng D. / Korean J. Physiol. Pharmacol. 2016. V. 20. No. 3. P. 237 – 243.*
20. *Gai W. T., Yu D. P., Wang X. S., Wang P. T. / Oncol Lett. 2016. V. 12. No. 4. P. 2880 – 2885.*
21. *Ahmad R., Ahmad N., Naqvi A. A., Shehzad A., Al-Ghamdi M. S. / J Tradit. Complement. Med. Online publication date: 1-May-2016. P. 1 – 10.*
22. *Khan H. / Biol. Med. 2014. V. 6. No. 3. P. 1000 – 1110.*
23. *Ruffa M. J., Ferraro G., Wagner M. L., Calcagno M. L., Campos R. H., Cavallaro L. / J. Ethnopharmacol. 2002. V. 79. P. 335 – 339.*
24. *Saeed M. E. M., Meyer M., Hussein A., Efferth T. / J. Ethnopharmacol. 2016. V. 186. P. 209 – 223.*
25. *Saeed M. E. M., Abdelgadir H., Sugimoto Y., Khalid H. E., Efferth T. / J. Ethnopharmacol. 2015. V. 174. P. 644 – 658.*
26. *Jacobo-Herrera N. J., Jacobo-Herrera F. E., Zentella-Dehesa A., Andrade-Cetto A., Heinrich M., Pérez-Plasencia C. / J. Ethnopharmacol. 2016. V. 179. P. 391 – 402.*

27. Huyen T., Li Q., Wang Y.-L., Li J., Zhang J.-Y., Liu Y.-X., Shahid M. R., Yang H., Li H.-Q. / *J. Ethnopharmacol.* 2016. V. 185. P. 289 – 299.
28. Zhamanbayeva G. T., Aralbayeva A. N., Murzakhetov M. K., Tuleukhanov S. T., Danilenko M. / *Biomed. Pharmacother.* 2016. V. 82. P. 80 – 89.
29. Tauchen J., Doskocil I., Caffi C., Lulekal E., Maršik P., Havlik J., Van Damme P., Kokoska L. / *Ind. Crops Prod.* 2015. V. 74. P. 671 – 679.
30. Thamizhinyan V., Young-Woong C., Young-Kyoon K. / *Saudi J. Biol. Sci.* 2015. V. 22. No. 6. P. 752 – 759.
31. Manosroi A., Sainakham M., Chankhampa C., Abe M., Manosroi W., Manosroi J. / *J. Ethnopharmacol.* 2016. V. 187. P. 281 – 292.
32. García-Varela R., Ramírez O. R. F., Serna-Saldívar S. O., Altamirano J., Cardineau G. A. / *J. Ethnopharmacol.* 2016. V. 190. P. 46 – 58.
33. Afsar T., Razak S., Khan M. R., Mawash S., Almajwal A., Shabir M., Haq I. U. / *BMC Complem. Altern. Med.* 2016. V. 16. No. 1. P. 258 – 274.
34. Ahmad S., Ullah F., Zeb A., Ayaz M., Ullah F., Sadiq A. / *BMC Complem. Altern. Med.* 2016. V. 16. No. 1. P. 308 – 318.
35. Khan F., Ahmed F., Pushparaj P. N., Abuzenadah A., Kumosani T., Barbour E., AlQahtani M., Gauthaman K. / *PLoS ONE.* 2016. V. 11. No. 7. P. e0158963.
36. Mishra T., Arya R. K., Meena S., Joshi P., Pal M., Meena B., Upreti D. K., Rana T. S., Datta D. / *PLoS ONE.* 2016. V. 11. No. 7. P. e0158430.
37. Tugba Artun F., Karagoz A., Ozcan G., Melikoglu G., Anil S., Kultur S., Sutlupinar N. J. / *J. BUON.* 2016. V. 21. No. 3. P. 720 – 725.
38. Kedari P. P., Malpathak N. P. / *Pharm. Mag.* 2016. V. 12. No. 3. P. 297 – 302.
39. Mimaki Y., Yokosuka A., Sashida Y. / *J. Nat. Prod.* 2000. V. 63. No. 11. P. 1519 – 1523.
40. Камалова Я. Н., Штырëва В. В., Иссам А.-Х., Омер Х. М. И., Зеленихин П. В., Карамова Н. С., Ильинская О. Н. / *Уч. зап. Казанского унив. Сер. Естеств. науки.* 2016. Т. 158. № 3. С. 338 – 350.
41. Karamova N. S., Zelenikhin P. V., Miroshnik N. B., Abdul-Hafeez E., Zakirova Ya. N., Ilinskaya O. N. / *Gen. Cell.* 2015. V. 10. No. 3. P. 62 – 67.

PLANT-DERIVED AGENTS IN ANTICANCER THERAPY

Y. N. Kamalova^{1,2}, N. S. Karamova¹, O. N. Ilinskaya¹

¹ Kazan (Volga region) Federal University, 420008, Russia, RT, Kazan, Kremlevskaya, 18

² yazgulen@mail.ru

Cancer is one of the main cause of death from disease worldwide. There are more than a hundred distinct types of cancer which can significantly vary in their response to treatment. It is therefore search for new anticancer agents with different mechanisms of action is necessary to improve the effectiveness of cancer treatment. In this review we present the data of plant-derived agents that are clinically used to treat different types of cancer. Besides successful anti-cancer drugs from plants such as vinblastine (Velban) and vincristine (Oncovin), vinorelbium (Navelbine) and vindesin (Vindesine), aetoposidum (VP-16) and teniposidum (VM-26), paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere), topotecan (Hycamptin) and irinotecan (Camptosar) already used in several countries during the past few decades, perspective phyto-chemicals that have been reported to possess antitumor, cytotoxic activity and undergoing different phases of preclinical or clinical trials are reviewed. Emphasis is given to the data from numerous studies showing *in vitro* anticancer potential of several plant extracts which open up tremendous prospects for the development of new effective therapeutic complexes with multi-combination antitumor effect.

Keywords: cancer, plant-derived compounds, anticancer therapy, cytotoxicity, apoptosis, anti-cancer agents.