

О.И. Кит¹, Г.В. Жукова¹, О.Н. Толкачев², Н.И. Сидельников², Н.Б. Фадеев²,
Е.А. Лукбанова¹, А.И. Шихлярова¹

Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований)

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)», Москва

В обзоре рассматриваются сведения о факторах природного происхождения, перспективных для целей клинической онкологии, их преимуществах перед противоопухолевыми ксенобиотиками, представленности в арсенале средств отечественной и зарубежной медицины, а также некоторые современные подходы к разработке эффективных методов фитотерапии для лечения онкологических больных. Анализируются результаты ранее проведенных и современных отечественных исследований по выявлению перспективных для противоопухолевой и сопроводительной терапии факторов растительного происхождения, а также их синтетических аналогов. Представлены данные о ряде наиболее известных и широко распространенных фитохимических веществ, проходящих в настоящее время первые фазы клинических испытаний за рубежом. Рассматривается вопрос о целесообразности расширения показаний к применению некоторых растительных препаратов и фитохимических веществ, обладающих противоопухолевой активностью, которые в настоящее время используются в официальной и народной медицине для лечения неонкологических заболеваний. Обсуждаются результаты исследований по выявлению новых факторов комплексного противоопухолевого лечения, проведенных с участием авторов в ряде ведущих научно-исследовательских учреждений России. Анализируются известные и оригинальные подходы к разработке эффективных режимов фитотерапии. Обосновывается целесообразность использования принципов активационной терапии, основанной на теории общих неспецифических адаптационных реакций, разработанной Г. Селье и российскими учеными Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой, для повышения эффективности фитотерапии в онкологии.

Ключевые слова: противоопухолевое действие, фитохимические вещества, вторичные метаболиты, алкалоиды, системные эффекты, принципы активационной терапии

Состояние вопроса

В настоящее время биологически активные вещества природного происхождения по-прежнему рассматриваются в качестве важного источника новых противоопухолевых средств [1–3]. К основным преимуществам природных агентов по сравнению с препаратами-ксенобиотиками относятся селективность повреждающего действия и сбалансированность их влияния на организм, обусловленная более физиологичным действием природных субстанций, многообразием их мишеней, развитием антиоксидантных, противовоспалительных, иммуностимулирующих, анальгезирующих, седативных и других эффектов, ослабляющих стрессорные изменения, вызванные злокачественным процессом [3–5]. Среди противоопухолевых препаратов, одобренных в мире к применению в клинике за предшествующий сорокалетний период, более половины составляют средства природного происхождения или их синтетические аналоги [2, 5].

На современном этапе противоопухолевые фитохимические факторы объединены в самостоятельную фармакологическую группу, включающую препараты на основе алкалоидов травы катарантуса розового (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don, сем. *Apocynaceae*) — винбластин, винкристин; коры и хвои тисового дерева (*Taxus baccata* L., сем. *Taxaceae*) — таксаны; клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Steven, сем. *Melanthiaceae*) — колхицин и колхамин, а также подофиллотоксинов, выделенных из корневищ с корнями подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L., сем. *Berberidaceae*) — этопозид, тенипозид [1–3].

Следует заметить, что известные противоопухолевые антибиотики (доксорубин, антрацилин, блеомицин и др.) также имеют природное происхождение [4, 6]. Ранее водно-спиртовые и водные экстракты, полученные из различных частей растений, активные метаболиты которых послужили основой для создания противоопухолевых препаратов, использовались в народной медицине при лечении и для профилактики злокачественных опухолей различной локализации [2, 4, 6, 7].

В настоящее время в России и за рубежом продолжается поиск растений, вторичные метаболиты которых (алкалоиды, лектины, флавоноиды, сапонины, терпеноиды и др.) могут быть использованы в комплексном противоопухолевом лечении как в качестве прямых ингибиторов опухолевого роста, так и в качестве эффективных иммуномодуляторов, способствующих активизации системных и клеточных механизмов противоопухолевой резистентности [2, 6–8, 10]. Меньшая выраженность осложнений в случае применения средств природного происхождения и большая их доступность по сравнению с препаратами-ксенобиотиками обусловили появление в ряде стран этнических вариантов противоопухолевой фитотерапии в качестве основного ресурса лекарственного лечения онкологических больных [8, 9, 11, 12].

Наряду с общепризнанными противоопухолевыми средствами природного происхождения, в настоящее время имеется целый ряд субстанций с доказанным противоопухолевым действием, которые проходят I и II стадии клинических испытаний (преимущественно за рубежом). Так, интенсивно изучаются эффекты ресвератрола, полифенола (фитоалексина), вырабатываемого некоторыми растениями для обеспечения устойчивости к действию неблагоприятных факторов, при бактериальных и грибковых инфекциях [2, 3, 10, 13, 14]. Это соединение в заметных количествах содержится в кожице ягод винограда, семенах арахиса, ягодах клюквы и черники, а также присутствует в красном вине. Наряду с противовоспалительным и антиоксидантным действием было показано проапоптотическое влияние ресвератрола, реализуемое через множественные сигнальные пути. Результаты клинических исследований свидетельствовали о перспективности использования данного средства в лечении колоректального рака [10, 15].

К наиболее изученным соединениям также относится куркумин — диарилгептаноид, содержащийся в корневище куркумы длинной (*Curcuma longa* L., сем. *Zingiberaceae*), способный значительно (до 4 раз) ингибировать рост ксенографтов злокачественных опухолей человека у иммунодефицитных животных [11, 12, 16–18].

Показано, что антипролиферативное действие куркумина так же, как и в случае ресвератрола, может быть связано с активизацией целого ряда сигнальных путей. При этом, несмотря на низкую биодоступность данного фактора, была продемонстрирована его эффективность при использовании у больных раком молочной железы, шейки матки и толстой кишки [13, 19].

Большой интерес представляют результаты изучения соединений, содержащихся в растительных продуктах и широко употребляемых во многих странах. К веществам такого рода относится эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), состоящий более 50% полифенолов, содержащихся в листьях зеленого чая (*Camelia sinensis* L., сем. *Theaceae*), и являющийся наиболее эффективным и наиболее изученным его компонентом [2, 3, 14, 20, 21]. В экспериментах *in vitro* и на ксенографтах злокачественных опухолей у иммунодефицитных животных были продемонстрированы его проапоптотические эффекты, в том числе в отношении стволовых опухолевых клеток, а также способность ингибировать опухолевый ангиогенез [15, 16, 22, 23]. Получены обнадеживающие результаты при использовании данного фактора в лечении пациентов с карциномами поджелудочной железы, мочевого пузыря и легких [14, 16, 20, 21].

Хорошо известно противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие кверцетина, флавоноида, в значительном количестве присутствующего в овощах и фруктах [2, 17, 24, 25]. Были показаны его дозозависимые противоопухолевые и антимагистатические эффекты, осуществляемые за счет генерации активных форм кислорода, остановки клеточного цикла [18, 26], апоптоза, некроза [19, 27], а также аутофагии, подавления клеточной биоэнергетики и неоангиогенеза [17, 20, 25, 28]. При этом в низких дозах кверцетин проявлял химиопрофилактические свойства благодаря своей антиоксидантной активности, тогда как в высоких дозах действовал как прооксидант, проявляя цитотоксический эффект [21, 24]. Изучаются эффекты данного фактора у пациентов, страдающих раком простаты и плоскоклеточными карциномами [2, 3]. Влияние родственного кверцетину соединения рутин исследуется у больных раком толстого кишечника. Помимо ряда эффектов, показанных для кверцетина, была отмечена способность рутина снижать способность раковых клеток человека к адгезии и миграции [22, 29, 30].

В ряде случаев, когда речь идет о фитохимических препаратах уже утвержденных к использованию для лечения неонкологических заболеваний, возникает вопрос о расширении показаний к их применению на основе новых

сведений об их противоопухолевой активности. Так, артемизинин, сесквитерпеновый лактон, полученный из травы полыни однолетней (*Artemisia annua* L., сем. Asteraceae), широко известен своей противомаларийной активностью. В 2015 г. была вручена Нобелевская премия по медицине за создание препарата для лечения малярии из *A. annua*. Позже была показана его противоопухолевая цитотоксичность, которая могла быть реализована различными путями [23, 24], в том числе посредством ферроптоза — железозависимой неапоптотической гибели клеток [24, 34]. Полусинтетическое производное артемизинина — артесунат является средством первой линии лечения тяжелой малярии у детей и взрослых и, одновременно, обладает антиметастатической, антипролиферативной, проапоптотической, антиангиогенной активностью, поэтому интенсивно изучается сегодня как перспективный фактор терапии онкологических заболеваний [25, 35].

Широкий спектр разнообразных и выраженных лечебных свойств женьшеня, объединяющего под одним названием ряд растений рода *Panax* (сем. *Araliaceae*), включает цитотоксические эффекты в отношении злокачественных опухолей, осуществляемые путем индукции апоптоза и аутофагии [36, 37], а также посредством угнетения ангиогенеза [28, 38]. Противоопухолевое влияние субстратов этих растений связывают прежде всего с гинсенозидами — сапонинами корней женьшеня, определяющими выраженные адаптогенные, иммуномодулирующие свойства растений рода *Panax* [26, 27, 38, 39], их способность профилактики канцерогенеза [28, 40]. Таким образом, противоопухолевые эффекты женьшеня *in vivo*, очевидно, имеют преимущественно опосредованный характер и реализуются иммунными механизмами.

Помимо указанных выше факторов широко известен еще целый ряд фитохимических веществ, проходящих в настоящее время первые фазы клинических испытаний (бетулиновая кислота, генистеин, ликопин, апигенин и др.) [2, 3, 41]. Необходимо отметить, что все перечисленные соединения и другие, аналогичные им средства природного происхождения, а также их синтетические производные, часто могут быть использованы в качестве факторов сопровождающего лечения, сочетающих хемосенсибилизирующие и хемопротекторные свойства [3, 29, 30, 41, 42]. Данное обстоятельство имеет большое значение в силу необходимости снижения осложнений химиотерапии и острой актуальности проблемы развития множественной лекарственной устойчивости, резко ограничивающей возможности традиционного противоопухолевого лечения [31, 43, 44]. Было показано, что сенси-

билизирующие эффекты фитохимических соединений связаны с увеличением времени пребывания химиопрепаратов в опухолевых клетках, усилением экспрессии химиотерапевтических мишеней, подавлением репарации ДНК, процессами апоптоза и аутофагии. В то же время комплексное применение природных факторов и традиционных химиопрепаратов обеспечивало возможность заметного снижения доз противоопухолевых ксенобиотиков, что закономерно приводило к ослаблению их общетоксического действия [2, 3].

Как уже упоминалось, различные национальные медицинские школы могут иметь свои перечни потенциальных и фактически используемых противоопухолевых средств, определяемые местной флорой, географическими и этнографическими особенностями, а также экономической ситуацией [8, 9, 11, 12, 32, 47]. В частности, в Мексике, отличающейся исключительным разнообразием флоры и обширными сведениями о лекарственных растениях, накопленных народной медициной, получены данные об активности в отношении колоректального рака экстрактов 39 видов растений, принадлежащих к 25 семействам. При этом было показано, что действие некоторых субстанций сопоставимо с эффектами антибиотиков антрациклинового ряда [8, 12]. Большой интерес представляет вопрос о противоопухолевом потенциале фитотерапии целого ряда других стран, в том числе Марокко, где растения являются основным источником лекарственных средств национальной медицины [33, 48].

Основные направления отечественных исследований. Некоторые результаты собственных исследований

Богатство и разнообразие отечественных природных ресурсов, а также наличие крупных научно-исследовательских центров создают благоприятные условия для выявления новых эффективных противоопухолевых факторов природного происхождения. В то же время, несмотря на географическое положение России, обусловившее наличие подходов, восходящих к европейской и азиатской медицине, и более разнообразную по видам растений Фармакопею по сравнению с европейским вариантом [34, 49], следует признать, что масштабы отечественных исследований пока недостаточны и число используемых в клинической онкологии фитохимических факторов невелико. При этом необходимо отметить приоритетность отдельных отечественных разработок. Так, во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) совместно

с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина был создан препарат «винкристин» [35, 50], получивший мировое признание и входящий в настоящее время в реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации.

В течение последних 30 лет наиболее активно изучались вторичные метаболиты лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока (из корневищ шлемника байкальского, родиолы розовой, корней левзеи сафлоровидной, листьев подорожника большого, корневищ солодки голой, корневищ аконита байкальского и др.), часть из которых встречается также и в европейских регионах страны.

При этом был решен ряд важных вопросов отбора и стандартизации растительного сырья [36, 51, 52] и разработаны рекомендации по клиническому применению некоторых растительных субстанций в лечении и профилактике развития злокачественных опухолей, осложнений химио- и лучевой терапии с акцентом на адаптогенный, системный характер влияния их вторичных метаболитов [37–39, 53–55]. В последние годы использование некоторых из выявленных перспективных вторичных метаболитов этих растений рассматривается в качестве возможного варианта иммунотерапии злокачественных опухолей [40, 56].

В настоящее время создание эффективных методов фитотерапии в онкологии имеет ряд аспектов, разработка которых в отечественной науке идет в рамках общемировых тенденций. Они предусматривают создание комплексных фитопрепаратов, микронизацию лекарственных форм фитохимических соединений, синтез перспективных аналогов природных агентов на основе расчета оптимальных конформаций молекул и супрамолекулярных взаимодействий, а также разработку эффективных режимов применения растительных субстанций, в том числе, для реализации противоопухолевого потенциала препаратов, утвержденных ранее для лечения не онкологических заболеваний. К сожалению, за последние 20 лет основной поток отечественных работ в области противоопухолевой фитотерапии остался в границах доклинических исследований. И лишь отдельные разработки продемонстрировали свою перспективность в условиях клиники.

Так, была показана эффективность комплексного препарата «Фитомикс-40», созданного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основе 40 лекарственных растений, включающих корень женьшеня, корневища родиолы розовой, элеутерококка, заманихи, листья лимонника, траву зверобоя и целый ряд других растительных источников [41, 57]. У больных распространенным

раком желудка, прошедших хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией или без нее, применение «Фитомикса-40» способствовало улучшению общего состояния, вызывало снижение уровня онкомаркеров РЭА и СА-19.9 и существенное увеличение продолжительности жизни, практически в 3 раза по сравнению с показателем у пациентов, не принимавших указанный фитокомплекс. Таким образом, растительные композиции могут быть успешно использованы в качестве средств сопроводительной терапии в комплексном противоопухолевом лечении.

Использование наночастиц фитохимических соединений в виде липосом рассматривается в мировой науке в качестве перспективного подхода, направленного на увеличение биодоступности растительных субстанций и повышение эффективности фитотерапии онкологических и не онкологических заболеваний [2, 3]. Имеются убедительные данные о повышении противоопухолевой эффективности в результате наноструктурирования некоторых фитохимических веществ [12, 17, 18]. В то же время появляются отдельные сведения, указывающие на неоднозначность результатов такой микронизации растительных препаратов и более высокие значения минимальной ингибирующей концентрации исследованных субстанций при их интегрировании в липосомы по сравнению с этим показателем в случае их использования в свободной форме [42, 58]. Это может быть обусловлено замедлением освобождения действующих факторов из липосом, что указывает на необходимость определенной доработки методов микроструктурирования противоопухолевых средств природного происхождения.

Выявление эффективных фитохимических веществ впоследствии часто инициирует создание их синтетических аналогов с модифицированной структурой, направленной на увеличение числа лечебных средств и получение более эффективных факторов по сравнению с имеющимися в природе. Известные алкалоиды клубнелуковиц безвременника великолепного колхицин и, менее активный, колхамин являются представителями соединений трополонового ряда, молекулярная структура которых отличается наличием семичленного углеродного кольца [43, 59, 60]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к трополоновым алкалоидам, что во многом связано с выявлением в древесине растений семейства кипарисовых (*Cupressaceae*) терпеноидного алкалоида хинокитиола (β -туйяплицина), обладающего более высокой противоопухолевой активностью по сравнению с колхицином, демонстрирующего выраженную избирательность повреждающего действия на опухоль и множе-

ственность реализующих его механизмов [44, 61–63], отличающихся от механизма нарушения процессов формирования веретена деления, характерного для колхицина и колхамина [43, 60]. Как известно, хинокитиол относится к производным 1,2-трополлона. Согласно результатам компьютерного моделирования, интерес может представлять также и родственная молекулярная система 1,3-трополлона.

В последние годы международной группой исследователей с участием сотрудников Южного научного центра РАН (ЮНЦ РАН) и Южного федерального университета (ЮФУ) были разработаны методы синтеза и начато изучение эффектов производных 2-хинолил-1,3-трополлона [45, 64, 65]. Была показана противоопухолевая активность комплекса различных соединений, относящихся к указанной группе на целый ряд культур злокачественных клеток человека [46, 66]. В результате совместных исследований сотрудников ЮНЦ РАН, ЮФУ и НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону) в экспериментах *in vitro* была продемонстрирована более высокая (в 18 раз) по сравнению с цисплатином противоопухолевая активность одного из производных 2-хинолил-1,3-трополлона [47, 67], его способность к выраженному (на 65–75%) торможению роста подкожных ксенографтов культуры рака легкого человека А-549 у иммунодефицитных мышей, а также получены сведения, указывающие на возможность иммуномодулирующего влияния исследованного фактора [48, 68].

Одновременно с движением в русле общемировых тенденций в России продолжается поиск собственных перспективных для онкологии растительных источников с акцентом на выявление вторичных метаболитов, способных оказывать прямое токсическое действие на малигнизированные клетки. Прежде всего, интерес представляют алкалоидсодержащие растения с выраженным антибактериальным и противовирусным действием [49, 50, 69]. В то же время накапливаются сведения о прямом токсическом влиянии на опухолевые клетки флавоноидов, сапонинов, полисахаридов и других вторичных метаболитов [50, 51]. При этом имеются указания на более выраженную эффективность многокомпонентных растительных экстрактов по сравнению с действием отдельных фитохимических факторов [52, 73].

На современном этапе в поле зрения отечественных специалистов находятся представители целого ряда семейств высших растений (*Papaveraceae*, *Berberidaceae*, *Fabaceae*, *Nymphaeaceae*, *Onagraceae* и др.), ранее не ассоциировавшихся с задачами противоопухолевой фитотерапии. В частности, сотрудниками ВИЛАР была показана перспективность для применения

в онкологии алкалоида нуфлеина из корневищ кубышки желтой (*Nuphar lutea* L. Sm., сем. *Nymphaeaceae*) в 200 раз более эффективного, чем цисплатин в отношении клеток рака шейки матки человека [74], сапонины из семян каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L., сем. *Hippocastanaceae*) эсцина [70, 73], галло-эллаго-таннинов из травы кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* L. Scop., сем. *Onagraceae*) [75] и некоторых других вторичных метаболитов лекарственных растений, используемых в терапии различных неонкологических заболеваний.

Несомненный интерес представляют алкалоиды травы маклей сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br.) и маклей мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) семейства маковых (*Papaveraceae*) — сангвинарин и хелеритрин, близкие по структуре, физико-химическим свойствам и спектру антимикробной активности. Ранее на их основе в ВИЛАР был создан оригинальный отечественный препарат «Сангвиритрин», отличающийся широким спектром противомикробного действия, в том числе, и в отношении многих полирезистентных штаммов [76, 77]. Было показано повреждающее действие алкалоидов маклей на целый ряд культур малигнизированных клеток, полученных из опухолей человека разной локализации (кожа, молочная железа, печень, желудок, легкие, клетки крови) [58, 77, 78]. В экспериментах с использованием ксенографтов рака желудка и гепатоцеллюлярной карциномы человека, трансплантированных иммунодефицитным животным, сангвинарин вызывал значительное (в 3–5 раз) торможение роста злокачественных новообразований [79, 80, 81]. При этом была показана безопасность применявшейся субстанции в терапевтических дозах и множественность механизмов реализации её противоопухолевого действия [79, 81, 82 и мн. др.]. Можно предположить, что противоопухолевое влияние алкалоидов травы маклей может быть усилено за счет системных эффектов, обусловленных их иммуностимулирующими свойствами [77, 82]. Таким образом, отечественный препарат «Сангвиритрин» может оказаться весьма эффективным средством комплексного противоопухолевого лечения.

Растительные факторы, перспективные для клинической онкологии, демонстрируют различные сочетания прямого и опосредованного (адаптогенного, системного) противоопухолевого действия [1, 40, 82]. При этом их влияние на малигнизированные клетки в культуре и сформировавшиеся опухоли в организме-опухоленосителе могут весьма значительно отличаться по механизмам. Преобладание и выраженность прямого или опосредованного

действия на развитие злокачественного процесса определяет возможное место фитохимических веществ или их синтетических аналогов в лечении и реабилитации онкологических больных, профилактике злокачественного процесса.

В качестве растения с широким спектром терапевтического и профилактического действия и выраженным системным влиянием, помимо растений рода женьшень (*Panax*, сем. *Araliaceae*), может рассматриваться таволга вязолистная (лабазник) (*Filipendula ulmaria* L. Maxim., сем. *Rosaceae*), имеющая богатый состав вторичных метаболитов различной структуры (флавоноиды, дубильные вещества, катехины, гликозиды и проч.), перспективных для лечения и реабилитации онкологических больных [83, 84]. Цветки *F. ulmaria* в настоящее время применяют практикующие фитотерапевты в качестве противоопухолевого, противовоспалительного, иммуностимулирующего, антиоксидантного, гепатопротекторного, ноотропного, адаптогенного и антигипоксического средства. При этом не было отмечено негативных эффектов, связанных с передозированием.

Результаты серии экспериментальных исследований, проведенных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, свидетельствовали о выраженном профилактическом действии экстракта *F. ulmaria* в отношении химического [85–87] и радиационного канцерогенеза [88]. Все эти сведения позволяют рассматривать субстанции из цветков *F. ulmaria* в качестве факторов профилактики, реабилитации и сопровождающего лечения пациентов детского и старческого возраста, а также онкологических больных, имеющих коморбидные заболевания.

Известно, что направленность и выраженность системных эффектов различных действующих факторов в весьма значительной степени зависит от режимов их применения [89]. Так, при использовании экстракта цветков *F. ulmaria* как в качестве монофактора, так и в комбинации с цитостатиком циклофосфаном, были отмечены выраженные различия в эффектах воздействия на первичный очаг и метастазирование карциномы Льюиса у мышей линии C57Bl/6 в зависимости от дозы экстракта и сроков начала воздействия после трансплантации опухоли [84]. Существование подобных зависимостей определяет актуальность вопроса об управлении параметрами воздействия с целью повышения его эффективности.

Между тем, ранее в НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону) на основе открытия общих неспецифических антистрессорных адаптационных реакций организма [90] была разработана новая лечебная технология — активационная терапия и сформулированы основные принци-

пы формирования алгоритмов воздействия, направленные на повышения неспецифической, в том числе, противоопухолевой резистентности организма (принципы активационной терапии) [91–93]. Эти принципы учитывают индивидуальную чувствительность живых организмов к действию различных факторов и предусматривают возможность целенаправленного изменения интенсивности воздействия с акцентом на его минимизацию, а также сочетание факторов различной модальности (в том числе биологически активных веществ в малых дозах и слабых электромагнитных излучений биоэффективных частот). Это позволяет оптимизировать регуляторные и метаболические процессы и активизировать иммунные механизмы, увеличивать адаптационные ресурсы организма при наличии серьезных коморбидных заболеваний (в том числе при сахарном диабете и патологии щитовидной железы, широко распространенных у пожилых пациентов). В ходе многолетних исследований была показана возможность повышения противоопухолевой эффективности целого ряда средств природного происхождения и их аналогов (мумие, элеутерококк колючий, тималин, адреналин, препараты янтарной кислоты и некоторые другие) при их применении в соответствии с принципами активационной терапии [89, 92, 94]. По нашему мнению, эти подходы целесообразно использовать при разработке эффективных режимов применения растительных субстанций для целей клинической онкологии.

Заключение

Преимущества биологических эффектов большинства растительных субстанций и их аналогов по сравнению с действием препаратов-ксенобиотиков (селективная цитотоксичность, сбалансированное влияние на процессы в здоровых тканях, системное антистрессорное действие) позволяют рассматривать их в качестве факторов новых перспективных технологий лечения и реабилитации онкологических больных, профилактики развития злокачественного процесса.

Богатые природные и научные ресурсы создают условия для расширения и углубления отечественных исследований и восполнения дефицита эффективных фитохимических средств и методов сопровождающего лечения в онкологии. При этом интенсификацию исследований в русле общемировых тенденций, включающих клинические испытания ряда известных вторичных метаболитов с доказанной противоопухолевой активностью, разработку эффективных наночастичек растительных субстанций, синтез и изучение эффектов аналогов природных про-

тивоопухолевых факторов, целесообразно дополнить развитием собственных подходов, усиленных междисциплинарным взаимодействием. Они предусматривают комплексное изучение перспективных факторов, полученных из отечественных растительных источников, расширение показаний к использованию препаратов для лечения неонкологических заболеваний, продемонстрировавших противоопухолевое действие, а также оптимизацию режимов применения противоопухолевых растительных субстанций на основе принципов активационной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Обзор подготовлен в соответствии с темами государственных заданий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ 121031100253-3, № 121031100252-6) и ФГБНУ ВИЛАР [№ FGUU-2022-0009].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии. (Часть 2) // Российский биотерапевтический журнал. 2020;9(3):12–20. doi:10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20 [Bocharova OA, Karpova RV, Bocharov EV et al. Phytoadaptogens in the tumours biotherapy and geriatrics (part 1) // Russian Journal of Biotherapy. 2020;19(2):13–21 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 // J. Nat. Prod. 2020;83(3):770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
3. Dehelean CA, Marcovici I, Soica C, Marius Mioc M et al. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy // Molecules. 2021;26:1109. doi:10.3390/molecules26041109
4. Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL. Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. I // nt. J. Mol. Sci. 2017, 18:656. doi:10.3390/ijms18030656
5. Lin SR, Chang CH, Hsu CF et al. Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence // Br. J. Pharmacol. 2020;177:1409–1423. doi:10.1111/bph.14816
6. Tewari D, Rawat P, Singh PK. Adverse drug reactions of anticancer drugs derived from natural sources // Food Chem. Toxicol. 2019;123:522–535. doi:10.1016/j.fct.2018.11.041
7. Cragg GM, Pezzuto JM. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents // Med. Princ. Pract. 2016;25 (Suppl. 2):41–59. doi:10.1159/000443404
8. Толкачев О.Н., Толкачев В.Н., Шейченко О.П. и др. Растительные препараты на основе индольных алкалоидов, их производных и аналогов: биологическая активность // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(9):3–14. doi:10.29296/25877313-2018-09-01 [Tolkachev ON, Tolkachev VN, Sheichenko OP et al. In-dolealkaloids and their analogues: biological activity study // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(9):3–14 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2018-09-01
9. Сасов С.А., Тотоева Н.Н., Толкачев В.Н. и др. Гидролизуемые галло-эллаго-танины кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* (L.) из биокolleкции питомника ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР — перспективный источник для получения цитотоксических средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(1):28–34. doi:10.29296/25877313-2019-01-04 [Sasov SA, Totoeva NN, Tolkachev VN et al. Hydrolyzable gallo-ellagi-tannins of *Chamaenerion angustifolium* (L.) Are prospecting cytotoxic sources for use in oncology // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(1):28–34 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2019-01-04
10. Seca AML, Pinto DCGA. Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application // Int. J. Mol. Sci. 2018;19:263. doi:10.3390/ijms19010263
11. Jacobo-Herrera NJ, Jacobo-Herrera FE, Zentella-Dehesa A et al. Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer // Journal of Ethnopharmacology. 2016;179:391–402. doi:10.1016/j.jep.2015.12.042
12. El-Seedi HR, Yosri N, Khalifa SAM et al. Exploring natural products-based cancer therapeutics derived from egyptian flora // J. Ethnopharmacol. 2021;269:113626. doi:10.1016/j.jep.2020.113626
13. Kotecha R, Takami A, Espinoza JL. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A review of the clinical evidence // Oncotarget 2016;7:52517–5. doi:10.18632/oncotarget.9593.2529
14. de Melo FHM, Oliveira JS, Sartorelli VOB, Montor WR. Cancer chemoprevention: Classic and epigenetic mechanisms inhibiting tumorigenesis. What have we learned so far? // Front Oncol. 2018;8:644. doi:10.3389/fonc.2018.00644
15. Singh AP, Singh R, Verma SS et al. Health, benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies // Med. Res. Rev. 2019;39:1851–1891. doi:10.1002/med.21565
16. Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L et al. Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: Inhibition of tumor growth and angiogenesis // Anticancer Res. 2013;33:3603–3609.
17. Zhang L, Man S, Qiu H et al. Curcumin-cyclodextrin complexes enhanced the anticancer effects of curcumin. Environ // Toxicol. Pharmacol. 2016;48:31–38. doi:10.1016/j.etap.2016.09.021
18. Song Y, Cai L, Tian Z et al. Phytochemical curcumin-co-formulated, silver-decorated melanin-like polydopamine/mesoporous silica composites with improved antibacterial and chemotherapeutic effects against drug-resistant cancer cells // ACS Omega. 2020;5:15083–15094. doi:10.1021/acsomega.0c00912
19. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical

- trials // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2019;15:705–733. doi:10.1080/17425255.2019.1650914
20. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S et al. A pre-surgical study of lecithin formulation of green tea extract in women with early breast cancer // *Cancer Prev. Res.* 2017;10:363–370. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-16-0298
 21. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial properties of green tea catechins // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1744. doi:10.3390/ijms21051744
 22. Chen Y, Wang XQ, Zhang Q et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate inhibits colorectal cancer stem cells by suppressing Wnt/ β -catenin pathway // *Nutrients.* 2017;9:572. doi:10.3390/nu9060572
 23. Zan L, Chen Q, Zhang L, Li X. Epigallocatechingallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25 // *Bioengineered* 2019;10:374–382. doi:10.1080/21655979.2019.1657327
 24. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3177. doi:10.3390/ijms20133177
 25. Tang SM, Deng XT, Zhou J et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects // *Biomed. Pharmacother.* 2020;121:109604. doi:10.1016/j.biopha.2019.109604
 26. Kedhari Sundaram M, Raina R, Afroze N et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells // *Biosci. Rep.* 2019;39(8):BSR20190720. doi:10.1042/BSR20190720
 27. Ward AB, Mir H, Kapur N et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways // *World J. Surg. Oncol.* 2018;16:108. doi:10.1186/s12957-018-1400-z
 28. Sturza A, Pavel I, Ancusa S et al. Quercetin exerts an inhibitory effect on cellular bioenergetics of the B164A5 murine melanoma cell line // *Mol. Cell Biochem.* 2018;447:103–109. doi:10.1007/s11010-018-3296-x
 29. Ben Sghaier M, Pagano A, Mousslim M et al. Rutin inhibits proliferation, attenuates superoxide production and decreases adhesion and migration of human cancerous cells // *Biomed. Pharmacother.* 2016;84:1972–1978. doi:10.1016/j.biopha.2016.11.001
 30. Nouri Z, Fakhri S, Nouri K et al. Targeting multiple signaling pathways in cancer: The rutin therapeutic approach // *Cancers.* 2020;12:2276. doi:10.3390/cancers12082276
 31. Circioban D, Ledeti A, Vlase G et al. Thermal degradation, kinetic analysis and evaluation of biological activity on human melanoma for artemisinin // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018;134:741–748. doi:10.1007/s10973-018-7497-z
 32. Jiang F, Zhou JY, Zhang D et al. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis // *Int. J. Mol. Med.* 2018;42:1295–1304. doi:10.3892/ijmm.2018.3712
 33. Guan X, Guan Y. Artemisinin induces selective and potent anticancer effects in drug resistant breast cancer cells by inducing cellular apoptosis and autophagy and G2/M cell cycle arrest // *J. BUON.* 2020;25:1330–1336.
 34. Wong YK, Xu C, Kalesh KA et al. Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action // *Med. Res. Rev.* 2017;37:1492–1517. doi:10.1002/med.21446
 35. Circioban D, Ledeti I, Suta LM et al. Instrumental analysis and molecular modelling of inclusion complexes containing artesunate // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2020;142:1951–1961. doi:10.1007/s10973-020-09975-3
 36. Yoo H, Kim JM, Jo E et al. Modified Panax ginseng extract regulates autophagy by AMPK signaling in A549 human lung cancer cells // *Oncol. Rep.* 2017;37:3287–3296. doi:10.3892/or.2017.5590
 37. Kim J, Yoo JM, Kim JS et al. Anticancer effect of mountain ginseng // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2020. doi:10.1155/2020/2584783
 38. Dai D, Zhang CF, Williams S et al. Ginseng on cancer: Potential role in modulating inflammation-mediated angiogenesis // *Am. J. Chin. Med.* 2017;45:13–22. doi:10.1142/S0192415X17500021
 39. Ratan ZA, Youn SH, Kwak YS et al. Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of immune functions // *Journal of Ginseng Research.* 2021;45(1):32–40. doi:10.1016/j.jgr.2020.09.004
 40. Беспалов В.Г., Александров В.А., Семёнов А.Л. и др. Ингибирующий эффект биоженшеня на радиационный канцерогенез у крыс // *Вопросы онкологии.* 2012;58(2):248–252 [Bespalov VG, Semenov VA, Aleksandrov AL et al. Bioginseng inhibitory effect on radiation-induced carcinogenesis in rats // *Problems in oncology.* 2012;58(2):248–252 (In Russ.)].
 41. Ijaza S, Akhtar N, Shoai M et al. Plant derived anticancer agents: A green approach towards skin cancers // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018;103:1643–1651. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.113
 42. Hu J, Yang J, Jiang S et al. Panaxquinquefolium saponins protect against cisplatin evoked intestinal injury via ROS-mediated multiple mechanisms // *Phytomedicine.* 2021;82:153446. doi:10.1016/j.phymed.2020.153446
 43. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective // *Front Physiol.* 2018;9:167. doi:10.3389/fphys.2018.00167
 44. Vasan N, Baselg J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer // *Nature* 2019;575:299–309. doi:10.1038/s41586-019-1730-1
 45. Gupta SC, Kannappan R, Reuter S et al. Chemosensitization of tumors by resveratrol // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011, 1215:150–160. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05852.x
 46. De Oliveira Júnior RG, Christiane Adrielly AF, da Silva Almeida JRG et al. Sensitization of tumor cells to chemotherapy by natural products: A systematic review of preclinical data and molecular mechanisms // *Fitoterapia.* 2018;129:383–400. doi:10.1016/j.fitote.2018.02.025
 47. Efferth T, Li PC, Konkimalla VSB, Kaina B. From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy // *Trends Mol. Med.* 2007;13:353–361. doi:10.1016/j.molmed.2007.07.001
 48. Bouyahya A, Bakri Y, El QKE et al. Antibacterial, antioxidant and antitumor properties of Moroccan medicinal plants: A review // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2017;7(1):57–64. doi:10.12980/apjtd.7.2017D6-294
 49. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications // *J. Ethnopharm.* 2014;154(3):481–536. doi:10.1016/j.jep.2014.04.007
 50. Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Шейченко О.П., Фатеева Т.В. Растительные препараты ФГБНУ ВИЛАР на основе алкалоидов: бисбензилизохинолины — биологическая активность (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2018;21(11):3–15. doi:10.29296/25877313-2018-11-01 [Tolkachev ON, Vichkanova SA, Sheichenko OP, Fateeva

- T.V. Alkaloid contain in phytodrugs of VILAR: bisbenzyl-isoquinolines – biological activity (review) // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(11):3–15 (In Russ.). doi:10.29296/25877313-2018-11-01
51. Дыгай А.М., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Система отбора природных соединений для использования в онкологической практике. Опыт работы Института фармакологии СО РАМН // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010;2(40):10–15 [Dyigay AM, Zueva EP, Razina TG et al. Nature-occurring compound collection system in oncological practice. Scientific achievements of Institute of Pharmacology, Siberian branch of RAMS // Pacific Medical Journal. 2010;2:10–15 (In Russ.)].
 52. Зуева Е.П., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Гурьев А.М. Полисахариды в онкологии. Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт фармакологии. Томск, 2010 [Zueva EP, Lopatina KA, Razina TG, Guriev AM. Polysaccharides in oncology. Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Research Institute of Pharmacology. Tomsk, 2010 (In Russ.)].
 53. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: изд-во РАМН, 2008 [Goldberg ED, Razina TG, Zueva EP et al. Plants in complex therapy of tumor treatment. M.: RAMN Publishing House, 2008 (In Russ.)].
 54. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И. и др. Создание новых лекарственных препаратов на основе алкалоидов и флавоноидов из растений Сибири // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008;S2:30–36 [Nesterova YuV, Povetieva TN, Suslov NI et al. Development of new drugs based on alkaloids and flavonoids from Siberian plants // Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;S2:30–36] (In Russ.)].
 55. Пашинский В.Г. Теория фитотерапии. Томск, 2014 [Pashinskij VG. Theory of Phytotherapy. Tomsk, 2014 (In Russ.)].
 56. Safonova EA, Lopatina KA, Razina TG et al. Effects of Tussilago farfara L. Polysaccharides on the Expression of PD-1 (CD279) and PD-L1 (CD274) in Peripheral Blood and Tumor Tissue Lymphocytes in Mice with Lewis Lung Carcinoma // Bull Exp Biol Med. 2020;169:378–382. doi:10.1007/s10517-020-04891-w
 57. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А. и др. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009;148(7):96–99. doi:10.1007/s10517-009-0652-6 [Bocharova OA, Davydov MI, Klimenkov AA et al. Prospects of using phytoadaptogen in the treatment of diffuse stomach cancer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(7):82–85 (In Russ.). doi:10.1007/s10517-009-0652-6
 58. Луценко С.В., Громовых Т.И., Каширин В.В. и др. Исследование in vitro противоопухолевой и антимикробной активности препарата пэгилированных липосом с сангвинарином // Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):3–7 [Lutsenko SV, Gromovykh TI, Kashirin VV et al. In vitro study of antitumor and antimicrobial activity of a preparation of pegylated liposomes with sanguinarine // Antibiotics and Chemotherapy. 2018;63(3–4):3–7 (In Russ.)].
 59. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage // Infect. Disord. Drug Targets. 2018;18(2):105–121. doi:10.2174/1871526517666171017114901
 60. Lin Z-Y, Kuo C, Wu D, Chuang W. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines // The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2016;32:68–73. doi:10.1016/j.kjms.2015.12.006
 61. Seo JS, Choi YH, Moon JW et al. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells // BMC Cell Biology. 2017;18(1):14. doi:10.1186/s12860-017-0130-3
 62. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells // Oncotarget. 2017;8(44):76057–76068. doi:10.18632/oncotarget.18648
 63. Zhang G, He J, Ye X et al. -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma // Cell Death and Disease. 2019;10:255. doi:10.1038/s41419-019-1492-6
 64. Bang DN, Sayapin YA, Lam H et al. Synthesis and cytotoxic activity of [ben-zo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones // ChemHeterocycl Comp. 2015;51:291–294. doi:10.1007/s10593-015-1697-2
 65. Tkachev VV, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone // Journal of Structural Chemistry. 2018;59(1):197–200. doi:10.1134/S0022476618010316
 66. Gusakov EA, Topchu LA, Mazitova AM et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents // RSC Adv. 2021;11:4555–4571. doi:10.1039/d0ra10610k/
 67. Минкин В.И., Кит О.И., Максимов А.Ю. и др. Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549. Патент на изобретение RU, 2741311 С1, 25.01. 2021. Заявка № 2020123736 от 17.07.2020 [Minkin VI, Kit OI, Goncharova AS et al. Agent having cytotoxic activity on non-small-cell lung cancer cell culture a 549. Invention patent RU, 2741311 C1, 25.01. 2021. Application № 2020123736 dated 17.07.2020 (In Russ.)].
 68. Жукова Г.В., Минкин В.И., Гончарова А.С. и др. Некоторые дозозависимые эффекты нового производного трополонового ряда, 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, у мышей линии BALB/c nude при его однократном приеме // Современные проблемы науки и образования. 2021;2 [Zhukova GV, Minkin VI, Goncharova AS et al. Some dose-dependent effects of a new tropolone derivative, 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone under taking once in balb / c mice nude // Modern problems of science and education. 2021;2] (In Russ.)].
 69. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В. и др. Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов. Часть 1. Семейства Apocynaceae, Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014;1:3–15 [Tolkachev O.N, Sheichenko O.P, Krepkova L.V et al. Phytodrugs of VILAR at the basis of alkaloids of Apocynaceae, Papaveraceae, Meinspermaceae, Berberidaceae plants: chemical and technological study. 1 st report // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2014;1:3–15 (In Russ.)].

70. Fedotcheva TA, Shimanovskii NL, Sheichenko OP et al. Preparation of a horse chestnut extract with a 50% content of escin and its actions on tumor cell proliferation and isolated mitochondria // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(1):57–64. doi:10.1007/s11094-019-01956-7
71. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(1):56–68 [Belitsky GA, Kirsanov KI, Lesovaya EA, Yakubovskaya MG. Mechanisms of carcinogenesis prevention by flavonoid // *Advances in molecular oncology*. 2014;1(1):56–68 (in Russ.)].
72. Jiao R, Liu Y, Gao H et al. The Anti-Oxidant and Antitumor Properties of Plant Polysaccharides // *Am. J. Chin. Med.* 2016;44(3):463–488. doi:10.1142/S0192415X16500269
73. Федотчева Т.А., Матюшин А.И., Шейченко О.П. и др. Экспериментальная оценка цитотоксического, цитопротекторного и антиоксидантного действия экстракта каштана конского с 50% содержанием эсцина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(11):15–19. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-11-15-19 [Fedotcheva TA, Matyushin AI, Usenko AN et al. Experimental study of the cytotoxic, cytoprotective and antioxidant effects of horse chestnut extract with 50% escin content // *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(11):15–19 (In Russ.)]. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-11-15-19
74. Федотчева Т.А., Федотчева Н.И., Сидельников Н.И. и др. Нуфлеинбисангидрохлорид, обладающий цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека. Патент RU 2624861 С, 07.07.2017, приоритет от 09.12.2015 (2015152568). [Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Sidelnikov NI et al. Nuflein bisanhydrochloride, with cytotoxic activity related to human tumour cells. Invention patent RU 2624861 С, 07.07.2017. Application No 2015152568, dated 12.09.2015. (In Russ.)].
75. Сасов С.А., Тотоева Н.Н., Толкачев В.Н. и др. Гидролизуемые галло-эллаго-танины кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. are prospecting cytotoxic sources for use in oncology // *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;22(1):28–34. doi:10.29296/25877313-2019-01-04 [Sasov S.A, Totoeva N.N, Tolkachev V.N et al. Hydrolizable gallo-ellagi-tannins of *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. are prospecting cytotoxic sources for use in oncology // *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;22(1):28–34 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2019-01-04
76. Савина А.А., Толкачев О.Н., Глызин В.И. и др. Способ получения сангвиритрина. Патент на изобретение RU 2167668 С2, 27.05.2001. Заявка № 99106376/14 от 30.03.1999 [Savina AA, Tolkachev ON, Glyzin VI et al. Method of sanguiritrine preparing. Invention patent RU 2167668 С2, 27.05.2001. Application No 99106376/14, dated 30.03.1999 (In Russ.)].
77. Толкачев О.Н., Фатеева Т.В., Крепкова Л.В. и др. Отечественные и зарубежные препараты, содержащие сангвинарин: краткая оценка (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;9:3–9 [Tolkachev ON, Fateeva TV, Krepkova LV et al. Domestic and foreign sanguinarine containing drugs: a brief assessment (review) // *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015;9:3–9 (In Russ.)].
78. Achkar IW, Mraiche F, Mohammad RM, Uddin Sh. Anticancer potential of sanguinarine for various human malignancies // *Review. Future Medicinal Chemistry*. 2017;9(9). doi:10.4155/fmc-2017-0041
79. Xu J-Y, Zhao L, Jiao Y et al. Inhibitory effect of sanguinarine on growth of xenograft tumors of gastric cancer GTL-16 cells in nude mice and its related mechanism // *Tumor*. 2015;5 2):155–160. doi:10.3781/j.issn.1000-7431.2015.11.647
80. Zhang B, Wang X, Deng J et al. P53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma // *Cancer Lett*. 2019;459:50–58. doi:10.1016/j.canlet.2019.05.050
81. Fan HN, Chen W, Peng SQ et al. Sanguinarine inhibits the tumorigenesis of gastric cancer by regulating the TOX/DNA-PKcs/ KU70/80 pathway // *Pathol Res Pract*. 2019;(11):152677. doi:10.1016/j.prp.2019.152677
82. Malikova J, Zdarilova A, Hlobilkova A. Effects of Sanguinarine and Chelerythrine on the cell cycle and apoptosis // *Biomed. Rep. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub*. 2006;150(1):5–12. doi:10.5507/bp.2006.001
83. Фадеев Н.Б. Перспективы применения растений рода лабазник (*FILIPENDULA MILL.*). В кн.: Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений. Сборник научных трудов. М., 2004. 328–331 [Fadeev NB. Prospects for the use of plants of the genus meadowsweet (*FILIPENDULA MILL.*). In the book: Genetic resources of medicinal and aromatic plants. M., 2004. 328–331 (In Russ.)].
84. Амосова Е.Н., Шилова И.В., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю. Влияние экстракта *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. на развитие у мышей карциномы легких Льюис и эффективность цитостатической терапии // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(5):36–39. doi:10.30906/0023-1134-2019-53-5-36-39 [Amosova EN, Shilova IV, Zueva EP, Rybalkina OY. Influence of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Extract on lewis lung carcinoma development and cytostatic therapy effectiveness in mice // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(5):458–461 (In Russ.)]. doi:10.30906/0023-1134-2019-53-5-36-39
85. Bepalov VG, Alexandrov VA, Vysochina GI et al. The inhibiting activity of meadowsweet extract on neurocarcinogenesis induced transplacentally in rats by ethylnitrosourea // *J Neurooncol*. 2017;131(3):459–467. doi:10.1007/s11060-016-2323-6
86. Bepalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL et al. The inhibitory effect of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. on colorectal carcinogenesis induced in rats by methylnitrosourea // *J Ethnopharmacol*. 2018;227:1–7. doi:10.1016/j.jep.2018.08.013
87. Bepalov VG, Alexandrov VA, Vysochina GI et al. Inhibitory Effect of *Filipendula ulmaria* on Mammary Carcinogenesis Induced by Local Administration of Methylnitrosourea to Target Organ in Rats // *Anticancer Agents Med Chem*. 2018;18(8):1177–1183. doi:10.2174/1871520618666180402125913
88. Bepalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL et al. The inhibitory effect of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) on radiation-induced carcinogenesis in rats // *Int J Radiat Biol*. 2017;93(4):394–401. doi:10.1080/09553002.2016.1257834

89. Гаркави Л.Х., Жукова Г.В., Шихлярова А.И. и др. Противоопухолевое действие и другие регуляторные эффекты низкоинтенсивных факторов электромагнитной и химической природы в эксперименте // Биофизика. 2014;59(6):1161–1172. doi:10.1134/S0006350914060037 [Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment // Biophysics. 2014;59(6):944–953 (In Russ.)]. doi:10.1134/S0006350914060037
90. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма / Диплом на открытие № 158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР. М., 1975;3:56–61 [Garkavi LKh, Ukolova MA, Kvakina EB. Pattern of development of qualitatively differing general unspecific adaptational reactions of the organism. Scientific Discovery Registration Certificate No.158 issued by the Committee on Inventions and Discoveries at the Council of Ministers of the USSR. Scientific discoveries in the USSR. 1975;3:56–61 (In Russ.)].
91. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 2006 [Garkavi L.H. Activation Therapy. Rostov-on-Don: Rostov State Univ., 2006 (In Russ.)].
92. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects // Cardiometry. 2015;7:22–29. doi:10.12710/cardiometry.2015.7.2229
93. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Логинова Л.Н., Протасова Т.П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста // Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(4):38–46. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-4-5 [Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-4-5
94. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Бартенева Т.А. и др. Эффективное действие тималина на опухоль и состояние тимуса в эксперименте in vivo при использовании режима активационной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):94–98. doi:10.1007/s10517-018-4104-z [Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA et al. Effect of thymalin on the tumor and thymus under conditions

of activation therapy in vivo // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018;165(1):80–83 (In Russ.)]. doi:10.1007/s10517-018-4104-z

Поступила в редакцию 19.10.2021 г.

*O.I. Kit¹, G.V. Zhukova¹, O.N. Tolkachev²,
N.I. Sidelnikov², N.B. Fadeev², E.A. Lukbanova¹,
A.I. Shikhlyarova¹*

Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology (literature review including the findings of authors' own research)

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow

The review provides insight into factors of natural origin that are promising for the purposes of clinical oncology, their advantages over antitumor xenobiotics, availability in stock of domestic and foreign medications, as well as some modern approaches to the development of effective phytotherapy methods to treat cancer patients. The findings of previous and current domestic studies on identification of phytochemical factors that could be useful in the coming years for antitumor therapy and supportive care, as well as their synthetic counterparts (analogues) are being analyzed. Data on a number of the best-known and most widespread phytochemicals which are currently undergoing the first phases of clinical trials abroad, are being presented. The issue on the advisability of expanding the indications for the use of certain herbal preparations and phytochemicals with antitumor activity, which are currently used in official and folk medicine for the treatment of non-oncological diseases, is being investigated (considered). The results of studies on the identification of new factors of complex antitumor treatment conducted with the participation of authors in a number of leading research institutions in Russia are being discussed. Well-known and original approaches to the development of efficient phytotherapy regimens are being analyzed. The reasonability of the use of the principles of activation therapy based on the theory of the general nonspecific adaptive reactions, developed by H. Selye and by a number of Russian researchers: L.H. Garkavi, E.B. Kvakina, and M.A. Ukolova, in order to increase the efficacy of phytotherapy in oncology is being substantiated.

Key words: direct and indirect antitumor action, phytochemicals, secondary metabolites, alkaloids, systemic effects, principles of activation therapy

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, onko-sekretar@mail.ru

Жукова Галина Витальевна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, galya_57@mail.ru

Толкачев Олег Никифорович, д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, ул Грина, 7, стр. 1, nfadeev@mail.ru

Сидельников Николай Иванович, д-р с.-х. наук, академик РАН, директор ФГБНУ ВИЛАР. 117216, Москва, ул. Грина, 7, стр. 1, vilarnii@mail.ru

Фадеев Николай Борисович, старший научный сотрудник отдела растительных ресурсов ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, ул Грина, 7, стр. 1, nfadeev@mail.ru

Лукбанова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, katya.samarskaja@yandex.ru

Шихлярова Алла Ивановна, д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, shikhliarova.a@mail.ru

Kit Oleg, D. Med. Sci., Professor, academician of the RAS, General Director, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia, onko-sekrerar@mail.ru

Zhukova Galina, D. Biol. Sci, senior researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia, galya_57@mail.ru

Tolkachev Oleg, D. Chem. Sci, leading researcher, Standartization Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, nfadeev@mail.ru

Sidelnikov Nikolay, D. Agr. Sci., academician of the RAS, Director, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, vilarnii@mail.ru

Fadeev Nikolay, senior researcher, Department of Plant Resources, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, nfadeev@mail.ru

Lukbanova Ekaterina, researcher, Experimental Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 44037, Russia, katya.samarskaja@yandex.ru

Shikhlyarova Alla, 344037, D. Biol. Sci., Professor, senior researcher, Russia, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 44037, Russia, shikhliarova.a@mail.ru