

Использование растительных адаптогенов в онкологии (обзор литературы)

С.В.Чулкова^{1,2}, М.А.Лыженкова¹, О.А.Бочарова¹, А.В.Егорова², Н.В.Лепкова²

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва (директор — акад. РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. С.Б.Петерсон)

Статья носит обзорный характер и посвящена одной из актуальных тем онкологии — применению фитоадаптогенов в терапии опухолевых заболеваний. Представлено современное состояние вопроса и выделены основные дискуссионные стороны данной проблемы. Приводятся основные свойства растительных адаптогенов (антиоксидантные, антимуtagenные, противовоспалительные), обсуждается их способность регулировать межклеточную адгезию, индуцировать образование эндогенного интерферона.

Ключевые слова: фитоадаптогены, антиоксидантное и интерферогенное действие, межклеточная адгезия, опухолевый рост, фитоконплекс

The Use of Phytoadaptogens in Oncology (Review)

S.V.Chulkova^{1,2}, M.A.Lyzhenkova¹, O.A.Bocharova¹, A.V.Egorova², N.V.Lepkova²

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow (Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.I.Davydov);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radial Therapy, Moscow (Head of the Department — Prof. S.B.Peterson)

The article is a review dedicated to one of the most actual aspects of oncology — the use of phytoadaptogens in the therapy of neoplastic diseases. It discloses modern status of the problem as well as underlines most disputable sides of it. The article produces the main properties of phytoadaptogen (antioxidant, antimutagen, antiinflammatory). There is also discussed the ability of the phytoadaptogens to regulate intercellular adhesion and to induce the formation of endogenous interferon.

Key words: phytoadaptogens, antioxidant and interferon-gene action, intercellular adhesion, tumor growth, phytocomplex

Растительные адаптогены, или модификаторы биологического ответа, как принято их называть в зарубежной литературе, — это группа лекарственных средств, обладающих своеобразным сочетанием свойств протекторов и регуляторов гомеостаза в условиях стрессорного влияния окружающей среды.

К растительным адаптогенам относятся: женьшень обыкновенный, родиола розовая, элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, лимонник китайский, заманиха высокая, левзея сафлоровидная и др.

Показано, что адаптогены обладают широким спектром защитного действия ко многим неблагоприятным факторам (перегреванию и переохлаждению, повышенной мышечной нагрузке и гипокинезии, гипоксии). Их важным свойством является способность ослаблять токсическое действие разнообразных химических веществ, оказывать протекторное действие при экспериментальной лучевой болезни. Кроме того, адаптогены улучшают динамику процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, его кровоснабжение, повышают содержание дофамина и норадреналина в стволе головного мозга, усиливают активность основной аденилатциклазы и уменьшают количество серотонина в коре головного мозга [1, 2].

Как известно, именно стресс является составной частью этиопатогенеза различных заболеваний, включая гипертензию, язвенные патологии пищеварительного тракта, диабет, иммуносупрессию, злокачественные новообразования [3]. Вместе с тем и основные методы лечения онкологических больных (оперативное вмешательство, химио- и лучевая терапия) представляют собой стрессорные

Для корреспонденции:

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения иммунологии гемопоза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24

Телефон: (495) 324-1430

E-mail: chulkova@mail.ru

Статья поступила 14.06.2013, принята к печати 29.10.2013

воздействия. Как экстремальная реакция, стресс характеризуется напряжением защитных систем организма [4]. У онкологических больных он нередко переходит в патологическую реакцию и имеет для организма чаще всего отрицательные последствия.

Гиперкортицизм, обусловленный усилением продукции глюкокортикоидов (кортикостерон, кортизол), представляет собой обязательный компонент стрессорной реакции организма и является фактором, способствующим развитию новообразований и их распространению [5]. С увеличением уровня кортизола в крови усиливаются признаки катаболизма в тканях, особенно в лимфоидных органах. Известно, что глюкокортикоиды, являясь фатальным фактором при иммунодефицитах, вызывают высокий процент апоптоза клеток иммунной системы, ингибируют функциональную активность системы естественной резистентности организма, что приводит к снижению механизмов иммунологической защиты и функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы, повышению свертываемости крови. Все это способствует приживлению и развитию метастазов.

Введение препаратов фитоадаптогенов предварительно или на фоне стресса значительно уменьшает величину и длительность стадии тревоги общего адаптационного синдрома, подавляет катаболический синдром и усиливает восстановительные процессы на стадии резистентности [6–8].

Важными фармакологическими свойствами адаптогенов также следует считать их способность предотвращать нарастание уровня перекисного окисления липидов, стимулировать антиоксидантные системы организма.

В работах, посвященных адаптогенам, показано, что их применение значительно удлиняет латентный период развития спонтанных и индуцированных опухолей, снижает частоту их возникновения, тормозит рост экспериментальных опухолей, увеличивает продолжительность жизни животных.

Кроме того, обращает на себя внимание способность адаптогенов ингибировать процесс метастазирования как при изолированном введении, так и в сочетании с цитостатиками, предупреждать вспышку метастазирования, вызванную операционной травмой [9–11]. В исследованиях отмечено нарушение ангиогенеза опухоли под действием адаптогенов [12].

Большой практический интерес представляет применение адаптогенов для коррекции токсического действия химиотерапевтических препаратов. Показано, что некоторые гинзенозиды с участием кишечной флоры подвергаются гидролизу с образованием специфического соединения, которое, как оказалось, усиливает цитотоксичность опухолевых средств, а также индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [13]. Сочетанное использование полисахаридов женьшеня и таксола вызывало увеличение продолжительности жизни животных, при этом восстанавливалась клеточность селезенки и увеличивалась активность НК-клеток и макрофагов [14].

В клинических исследованиях фитоадаптогены проявили способность индуцировать образование эндогенного интерферона лимфоцитами периферической крови человека. Повышение активности натуральных киллеров (НК-клеток) под влиянием адаптогенов демонстрирует их интерферогенное действие. Учитывая, что интерферон активирует и макрофаги, которые, в свою очередь, сти-

мулируют антигензависимые Т-лимфоциты, можно объяснить картину иммунорегуляции, наблюдаемую при использовании адаптогенов.

Установлено, что адаптогенные препараты, как при действии на лимфоциты человека *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo*, вызывают усиление активности Т-клеточного звена иммунитета: увеличение числа Т-хелперов и уменьшение Т-супрессоров. Показана возможность коррекции фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов препаратами фитоадаптогенов.

Следует учитывать и способность адаптогенов регулировать межклеточную адгезию, усиливая тем самым процессы дифференцировки тканей и иммунологическую реактивность организма. В опухолях они таким образом стимулируют редифференцировку, или обратную трансформацию, приводя к деканцерогенезу. Влияя на опухолевые клетки в этом направлении, адаптогены снижают темпы их пролиферации и, соответственно, тормозят опухолевый рост [15].

В современных исследованиях, посвященных проблемам онкологии, большое внимание уделяется механизмам регуляции активности эукариотического фактора транскрипции NF-κappa B, а также фактора транскрипции активатора протеина-1 (AP-1), которые ответственны за c-jun, c-fos (и другие) онкогенные трансактивации. Выдвигается предположение, что противоопухолевая и противовоспалительная активность фитоадаптогенов, в том числе экстракта женьшеня, его полисахаридов, гинзенозидов Rb1, Rc, Re, Rg1, Rg3 и ИН-901, а также их метаболитов, образующихся в результате жизнедеятельности бактерий кишечника, опосредованы подавлением активации NF-κappa B и AP-1 факторов транскрипции, а также экспрессии циклооксигеназы-2 [16–21]. Вместе с тем выявлено, что активные вещества, например из индийского женьшеня, подавляют активацию NF-κappa B и NF-κappa B-регулируемую экспрессию соответствующих генов. Это может объясняться способностью адаптогенов усиливать апоптоз и подавлять инвазию при метастазировании опухолевых клеток [22, 23].

Известно, что индийский женьшень широко используется при лечении опухолей, воспаления, артритов, астмы и гипертонии [22]. Показана антиоксидантная, антимутагенная, противовоспалительная (в том числе в отношении аллергических реакций) активность женьшеня, его полисахаридов и гинзенозидов при подавлении экспрессии мРНК циклооксигеназы-1 и -2, ИЛ-1-бета, ИЛ-4, ИФН-гамма, ФНО-альфа путем фосфорилирования I-κappa B-альфа-киназы с последующей деградацией I-κappa B-альфа и ингибировании таким образом **NF-κappa B транскрипционного фактора** [16, 18, 24–27].

К сожалению, опыт практического применения фитоадаптогенов ограничен. Это связано с тем, что использование отдельных адаптогенов должно сопровождаться сложным иммунологическим контролем по определению у каждого больного индивидуальной чувствительности, а также с наступающей со временем толерантностью и привыканием к этим препаратам. В свете решения данной проблемы, а также с точки зрения перспективности сочетанных воздействий, влияющих на разные звенья за-

щитных систем организма, представляют интерес многокомпонентные фитомикстуры.

Известны зарубежные исследования по разработке фитокомплекса на основе пяти китайских растений (*Panax ginseng*, *Schisandra chinensis*, *Fructus crataegi*, *Ziziphus jujube* и *Glycine Max*), сброженных пивными дрожжами *Saccharomyces cerevisiae*. Его противоопухолевая активность была продемонстрирована на «голых мышах» (nude mice) с опухолями желудка. При этом фитокомплекс активировал моноциты, повышая уровень внутриклеточного кальция, способствуя выделению ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ и индуцируя активность NF- κ B транскрипционного фактора [28]. Выявлено, что высокая противоопухолевая и противовоспалительная эффективность другого фитоадаптогенного комплекса (SQCR) также опосредована подавлением экспрессии мРНК и активации NF- κ B [29].

Заключение

В настоящее время ведется поиск препаратов, способных повышать терапевтический потенциал методов лечения опухолевых заболеваний и в то же время снижать их побочные эффекты. Литературные данные демонстрируют, что накоплен достаточно богатый экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о профилактических свойствах адаптогенов в отношении влияния на возникновение опухолей, метастазирование, рецидивирование, развитие цитостатической болезни. Это позволяет говорить о назревшей необходимости и перспективности использования адаптогенов.

Литература

- Nah S.Y., Kim D.H., Rhim H. Ginsenosides: are any of them candidates for drugs acting on the central nervous system? // CNS Drug Rev. 2007. V.13 (4). P.381–404.
- Zhang G., Liu A., Zhou Y. et al. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia // J Ethnopharmacol. 2008. V.115 (3). P.441–448.
- Staratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // Ann N Y Acad Sci. 1995. V.771. P.1–18.
- Kioukia-Fougia N., Antoniou K., Bekris S. et al. The effects of stress exposure on hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002. V.26 (5). P.823–830.
- Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли: лечение и лекарственная профилактика. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 166 с.
- Разина Т.Г., Пономарева Т.И., Добряков Ю.И., Нестеренко И.Ф. Экспериментальная оценка антистрессовой активности растительных препаратов природного происхождения // Матер. 5-го Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения». СПб: НИИХ СПбГУ, 2001. С.428–430.
- Davydov M., Krikorian A. Eleutherococcus senticosus as an adaptogen: a closer look // J Ethnopharmacol. 2000. V.72 (3). P.345–393.
- Bhattacharya S.K., Muruganandam A.V. Adaptogenic activity of Withania somnifera: an experimental study using a rat model of chronic stress // Pharmacol Biochem Behav. 2003. V.75 (3). P.547–555.
- Wang W., Wang H., Rayburn E.R. et al. 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3beta, 12beta, 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: activity in vitro and in vivo and mechanisms of action // Br J Cancer. 2008. V.98 (4). P.792–802.
- Kim Y.J., Kwon H.C., Ko H. et al. Anti-tumor activity of the Ginsenoside Rk1 in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis // Biol Pharm Bull. 2008. V.31 (5). P.826–830.
- Xie J.T., Wang C.Z., Zhang B. et al. In vitro and in vivo anticancer effects of american ginseng berry: exploring representative compounds // Biol Pharm Bull. 2009. V.32 (9). P.1552–1558.
- Lin Z.B., Zhang H.N. Anti-tumor and immunoregulatory activities of Ganoderma lucidum and its possible mechanism // Acta Pharmacol Sin. 2004. V.25 (11). P.1387–1395.
- Anoja S.A., Ji A.W., Chun-Su Y. Ginseng Pharmacology, multiple constituents and multiple actions // Biol Pharm. 1999. V.58. P.1685–1693.
- Shin H.J., Kim Y.S., Kwak Y.S. et al. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) // Planta Med. 2004. V.70 (11). P.1033–1038.
- Guo L., Song L., Wang Z. et al. Panaxydol inhibits the proliferation and induces the differentiation of human hepatocarcinoma cell line HepG2 // Chem Biol Interact. 2009. V.181 (1). P.138–143.
- Surh Y.J., Na H.K., Lee J.Y., Keum Y.S. Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat-processed Panax ginseng C.A.Meyer // J Korean Med Sci. 2001. V.16. P.38–41.
- Surh Y.J., Lee J.Y., Choi K.J., Ko S.R. Effects of selected ginsenosides on phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 and activation of NF- κ B and ERK1/2 in mouse skin // Ann N Y Acad Sci. 2002. V.111. P.396–401.
- Keum Y.S., Han S.S., Chun K.S. et al. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF- κ B activation and tumor promotion // Mutat Res. 2003. V.2–3. P.523–524.
- Park E.K., Shin Y.W., Lee H.U. et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide // Biol Pharm Bull. 2005. V.28 (4). P.652–656.
- Lee J.Y., Shin J.W., Chun K.S. et al. Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin // Carcinogenesis. 2005. V.26 (2). P.359–367.
- Oh G.S., Pae H.O., Choi B.M. et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor- κ B in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide // Cancer Lett. 2005. V.205 (1). P.23–29.
- Ichikawa H., Takada Y., Shishodia S. et al. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation and NF- κ B-regulated gene expression // Mol Cancer Ther. 2006. V.5 (6). P.1434–1445.
- Park S.C., Yoo H.S., Park C. et al. Induction of apoptosis in human lung carcinoma cells by the water extract of Panax notoginseng is associated with the activation of caspase-3 through downregulation of Akt // Int J Oncol. 2009. V.35 (1). P.121–127.
- Bae E.A., Han M.J., Shin Y.W., Kim D.H. Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models // Biol Pharm Bull. 2006. V.29 (9). P.1862–1867.
- Ahn J.Y., Choi I.S., Shim J.Y. et al. The immunomodulator ginsan induces resistance to experimental sepsis by inhibiting Toll-like receptor-mediated inflammatory signals // Eur J Immunol. 2006. V.36 (1). P.37–45.
- Wu C.F., Bi X.L., Yang J.Y. et al. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF- α production by LPS-activated N9 microglia // Int Immunopharmacol. 2007. V.7 (3). P.313–320.

27. Choi K., Kim M., Ryu J., Choi C. Ginsenosides compound K and Rh(2) inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the NF-kappaB and JNK pathways in human astroglial cells // *Neurosci Lett*. 2007. V.421 (1). P.37–41.
28. Chan A.S., Yip E.C., Yung L.Y. et al. Immuno-regulatory effects of CKBM on the activities of mitogen-activated protein kinases and the release of cytokines in THP-1 monocytic cells // *Biol Pharm Bull*. 2005. V.28 (9). P.1645–1650.
29. Zhang H.M., Chen S.W., Xie C.G. et al. Effects and mechanism of ShenQi compound recipe on inflammation maker in GK rats // *Zhong Yao Cai*. 2006. V.29 (3). P.249–253.

Информация об авторах:

Бочарова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунофармакологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
Телефон: (495) 324-5526
E-mail: chulkova@mail.ru

Лыженкова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
Телефон: (495) 324-5526
E-mail: lmar1@yandex.ru

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 324-9684
E-mail: sapphir5@mail.ru

Лепкова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 324-9684
E-mail: eczema70@mail.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Рашитов Ленар Зулфарович	Гигиеническая оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха бенз(а)пиреном на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного города (на примере г. Казани республики Татарстан)	14.02.01 – гигиена
<i>Работа выполнена в ГБУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. А.Б.Галлямов. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.06 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Петрова Елизавета Алексеевна	Аффективные расстройства у больных с церебральным инсультом	14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты: чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова; д.м.н., проф. В.А.Концевой. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Осипова Ольга Александровна	Нейрогуморальные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом при длительном медикаментозном лечении и реваскуляризации	14.01.05 – кардиология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Н.Прибылова. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		