

ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF WATER EXTRACT  
FROM *ARCTIUM LAPPA* (ASTERACEAE) ROOT  
IN PROSTATE BENIGN HYPERPLASIA MODEL

*A. I. Vengerovsky, V. N. Burkova*

S U M M A R Y

Effect of *Arctium lappa* L. root water extract on prostate proliferative processes, lipid peroxidation and hormonal status with prostate benign hyperplasia model caused in rats of late reproductive age by sulphiride injections was studied in comparison with *Serenoa repens* (Bartr.) Small extract (permixon). *Arctium lappa* L. root water extract under stomach administration during 60 days in dose of 500 mg/kg prevented hyperplasia of lateral and posterior lobes, normalized histological structure of prostate, decreased protein content, formation of lipoperoxidation products, intensified antioxidant protection in prostate homogenates, decreased prolactine and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone blood level and increased testosterone blood content. *Arctium lappa* L. root water extract hindered hyperplasia of prostate lateral and posterior lobules and hyperprolactinemia development more effectively than *S. repens* extract.

Key words: *Arctium lappa* L., root water extract, prostate benign hyperplasia model, antiproliferative action.

*Раст. ресурсы, вып. 3, 2012*

**ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ  
НАСТОЙКИ *ACONITUM SOONGARICUM* (RANUNCULACEAE)  
НА МОДЕЛИ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА**

© *А. Н. Алефиров,<sup>1</sup> В. Г. Беспалов, А. Н. Стуков, Я. Г. Муразов,  
А. Л. Семёнов, Е. О. Крупская*

Проведено изучение противоопухолевой активности стандартизованной настойки клубней аконита джунгарского (НАД) *Aconitum soongaricum* Stapf, применяемого в различных дозах и схемах, у 144 мышей самок BALB/c с перевитой внутримышечно карциномой Эрлиха. Оценивали степень торможения роста опухоли (ТРО) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ) при пероральном введении НАД в дозах от 1/10 ЛД<sub>10</sub> до ЛД<sub>10</sub> (максимально переносимая доза, МПД) при различной продолжительности введения: однократно, ежедневно в течение 5, 11 или 20 дней. Эффекты сравнивали с противоопухолевой активностью цитостатика циклофосфана, вводимого внутрибрюшинно однократно в дозе 200 мг/кг. Наиболее выраженное противоопухолевое действие, сравнимое с эффектом циклофосфана, выявлено при курсовом применении НАД в МПД ежедневно в течение 5 дней (максимальное ТРО 59.1 %, продолжительность статистически достоверного ТРО 18 дней, УПЖ 9.3 %) и в 25 % от МПД ежедневно в течение 20 дней (максимальное ТРО 43.3 %, продолжительность статистически достоверного ТРО 28 дней, УПЖ 9.8 %). Доказана перспектив-

<sup>1</sup> E-mail: aconit2000@mail.ru

ность дальнейшего изучения НАД с целью применения в качестве противоопухолевого средства.

Ключевые слова: противоопухолевая активность, карцинома Эрлиха, мыши, *Aconitum soongaricum*

Извлечения из растений рода *Aconitum*, в том числе аконита джунгарского *A. soongaricum* Stapf, с давних времен используются в традиционной медицине в качестве противоопухолевых средств. В связи с этим в научной медицине ведется изучение противоопухолевых эффектов экстрактов и отдельных алкалоидов растений рода *Aconitum* как отечественными (Поветьева и др., 2002, 2004, 2005; Ильичев и др., 2009), так и зарубежными исследователями (de Inés et al., 2006; Wada et al., 2007, 2011; Nazawa et al., 2011). Произрастающие в дикой природе растения рода *Aconitum* чрезвычайно ядовиты (особенно корни и клубни), что ограничивает их применение в практической медицине. Главный алкалоид растений этого рода аконитин и родственные алкалоиды (мезаконитин, гипаконитин и др.) обладают высокой кардио- и нейротоксичностью (Chan, 2009). Онкология — одна из немногих областей медицины, где для противоопухолевых препаратов допускается высокая токсичность при наличии клинически значимых противоопухолевых эффектов. Поэтому в случае получения доказательств высокой противоопухолевой активности экстракты из аконита и/или его отдельные алкалоиды могут занять свое место в клинической онкологии. Высказывается также предположение, что экстракты могут оказывать противоопухолевое действие в низких и даже гомеопатических дозах, не проявляющих токсичности (Алефиров и др., 2004; Seligmann et al., 2003).

В научной литературе имеется ряд сообщений об изучении противоопухолевой активности экстрактов из разных видов аконита, вводимых перорально и парентерально в различных дозах, на моделях перевиваемых опухолей у животных. В некоторых работах отмечалось, что экстракты из аконита оказывают достаточно сильное противоопухолевое действие. Экстракт из аконита джунгарского у мышей с карциномой легких Льюиса LLC-R9 (активно пролиферирующей и слабо метастазирующей) тормозил рост первичной опухоли на 70 и метастазов — на 88 % (Solyanik et al., 2004), а также тормозил у мышей рост солидной карциномы Эрлиха на 77 % (Dasyukevich, Solyanik, 2007). У мышей с карциномой легких Льюиса доза экстракта из аконита джунгарского при пероральном введении, приводящая к 50%-ному торможению роста опухоли, составила 24 мг/кг, терапевтический индекс 5.8; это выше, чем у многих цитотоксических противоопухолевых препаратов (Собецкий и др., 2004). В опытах на мышях аконит байкальский в различных формах эффективно тормозил рост и метастазирование опухолей: настойка тормозила рост саркомы Крокера на 50 %, асцитной карциномы Эрлиха — на 56.7 %; бутанольная фракция и сумма алкалоидов увеличивали продолжительность жизни животных с карциномой легких Льюиса соответственно на 66.5 и 65.4 %; настойка и сумма алкалоидов ингибировали развитие метастазов меланомы В-16 на 99—100 %; на модели карциномы легких Льюиса настойка снижала частоту и множественность метастазов в легких соответственно в 2.2 и 2.5 раза, алкалоидная фракция снижала среднее количество метастазов в 5.4 раза при индексе ингибирования метастазирования 85 % (Поветьева и др., 2002, 2005). При введении мышам с карциномой легких Льюиса вытяжки из корней аконита северного индекс ингибирования метастазирования в легкие составил 58.9 % (Поветьева и др., 2004). В исследованиях *in vitro* на различных культурах раковых клеток также установлена противоопухолевая активность экстрактов из некоторых видов аконита (Yan et al., 2007; Ильичев и др., 2009).

В клиническом исследовании гомеопатический препарат «Aconitum», назначаемый больным злокачественными опухолями 4-й стадии с болевым синдромом, оказывал анальгетическое действие, а у некоторых больных раком молочной железы, легкого и меланомой вызывал частичную регрессию опухолевых узлов (Алефилов и др., 2004).

Однако в других экспериментах экстракты из аконита оказывали слабое противоопухолевое действие или вообще не влияли на опухолевый рост. В опытах на крысах растворы хлоргидрата суммы оснований аконита каркольского, джунгарского или круглолистного тормозили рост карциносаркомы Уокер-256 и рабдомиобластомы ЦРСМ-1 лишь на 7—24 % и не влияли на рост саркомы-45 (Petrov, 1965). Экстракт из аконита реповидного увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей с лимфоидной лейкемией L-1210 лишь на 12—17 % (Амосова и др., 1983). Экстракт из аконита джунгарского у мышей с карциномой легких Льюиса с низкой пролиферативной активностью и высоким потенциалом метастазирования проявил слабый эффект на рост первичной опухоли и метастазов (Solyanik et al., 2004) и не влиял на рост асцитной карциномы Эрлиха у мышей (Dasyukevich, Solyanik, 2007).

Следовательно, экстракты из некоторых видов аконита, в том числе аконита джунгарского, могут оказывать противоопухолевое действие, но результаты доклинических исследований являются противоречивыми и не дают ответа на вопрос, какие формы, дозы и схемы экстракта из аконита оказывают противоопухолевый эффект. Некоторые авторы вообще отрицают наличие значимых для клинического применения противоопухолевых эффектов у растений рода Борец (Petrov, 1965).

Целью данной работы было изучение противоопухолевой активности стандартизованной настойки клубней аконита джунгарского (НАД) у мышей-самок с перевитой внутримышечно карциномой Эрлиха. Карцинома Эрлиха, перевиваемая внутримышечно, использована как удобная модель (Вершинина и Стуков, 2008) для определения эффективных противоопухолевых доз и схем назначения НАД. Карцинома Эрлиха широко применяется в изучении противоопухолевых эффектов различных препаратов и веществ, в том числе растительных экстрактов (Das et al., 2011) и алкалоидов (Agrawal et al., 2011).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по действующим методическим указаниям Фармакологического комитета Минздравсоцразвития РФ по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ (Руководство..., 2005). Определение эффективных противоопухолевых доз и схем применения НАД проведено на модели солидной карциномы Эрлиха, перевиваемой внутримышечно мышам самкам BALB/c. НАД вводили зондом в желудок. ЛД<sub>10</sub> НАД была условно принята за его максимально переносимую дозу (МПД). Оценку противоопухолевой активности НАД проводили при однократном введении в дозах от 1/10 ЛД<sub>10</sub> — до ЛД<sub>10</sub> (максимально переносимая доза, МПД); курсовом введении ежедневно в МПД или 1/2 от МПД в течение 5 дней, ежедневно в 1/4 от МПД в течение 20 дней; ежедневно в нарастающей и убывающей дозе в течение 11 дней. Препаратом сравнения был цитостатик циклофосфана, вводимый в средней эффективной дозе 200 мг/кг.

Мыши самки BALB/c были получены из питомника лабораторных животных «Рапшолово» РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в

стандартных условиях вивария, они получали корм и питьевую водопроводную воду без ограничений. Корм для животных (полнорационный комбикорм для содержания мышей, крыс, хомяков, ГОСТ Р 51849—2001 Р.5) получен от ООО «Лабораторкорм» (г. Москва). Штамм опухолевых клеток карциномы Эрлиха получен из Онкологического научного центра РАМН (г. Москва). Клеточную культуру транспортировали и хранили при температуре жидкого азота. Из заморозки штамм опухолевых клеток был перевит внутрибрюшинно трем мышам-самкам BALB/c. Для проведения опытов асцитную опухоль Эрлиха забирали от одной мыши и перевивали мышам BALB/c внутримышечно в мышцу правого бедра, доза инокулюма составляла 0.2 мл 10%-ной взвеси клеток асцитной жидкости на мышь, что соответствует  $5 \times 10^6$  опухолевых клеток.

Сырье аконита джунгарского было собрано осенью 2010 г. в Республике Кыргызстан. Сырье было подвергнуто анализу на соответствие и доброкачественность в лаборатории ООО «МК Народная Медицина» (Лицензия № 99-04-000439 от 21 декабря 2007 г., Аттестат технической компетентности в области выполняемых работ № КК-0095—08 Федеральной службы от 05. 03. 08 г., Аттестат испытательной (аналитической) лаборатории № SP01.01.085.124 от 30. 06. 2008 г. ФГУ «Тест-С.-Петербург»). Анализ сырья проводили в соответствии со ст. 691 Государственной фармакопеи СССР, VIII выпуск. По результатам анализа выдан паспорт № 35 от 01 марта 2011 г. с заключением о соответствии сырья требованиям ГФ 8. Сырье аконита стандартизируется по количеству суммы алкалоидов, которых должно быть не менее 0.8 %. Опытный образец содержал 1.1 % суммы алкалоидов.

Из клубней аконита джунгарского методом перколяции этиловым спиртом была приготовлена настойка. Соотношение сырья к эстрагенту в соответствии с Государственной фармакопеей, XI выпуск было принято 1 к 10. В результате была получена 10%-ная настойка. Среднекрупный порошок клубней аконита смачивали 40 мл 70°-ного спирта и оставляли на 48 ч; перколировали 70°-ным спиртом. Перколяцию прекращали при наличии в вытекающем перколяте лишь следов алкалоидов по реактиву Майера. Перколят отстаивали, фильтровали, определяли количество алкалоидов, разбавляли 70°-ным спиртом до требуемого содержания алкалоидов и добавляли соляной кислоты приблизительно до содержания в настойке 0.35 % хлористого водорода. Данный препарат подвергся анализу в соответствии со ст. 659 Государственной фармакопеи СССР, VIII выпуск: «Tinctura aconiti. Настойка аконита». Анализ произведен в лаборатории ООО «МК Народная Медицина». Метод количественного анализа: 50 мл препарата выпаривали во взвешенной колбе при температуре не выше 60 °С до остатка 10 г, по охлаждении прибавляли 5 г безводного спирта, 70 г эфира и после сильного взбалтывания — 2 мл раствора аммиака. Смесь сильно взбалтывали в течение 15 мин (смесь должна оставаться сильно щелочной). После отстаивания эфирный слой процеживали через вату, прикрыв воронку часовым стеклом. 50 г эфирного раствора (= 33.33 мл настойки) помещали в колбу емкостью 200 мл и отгоняли эфир. В колбу дважды доливали по 5 мл нейтрализованного эфира и каждый раз его полностью отгоняли. К остатку в колбе приливали 5 мл 95°-ного спирта, нагревали его на водяной бане в течение 4—5 мин, стараясь смачивать спиртом всю поверхность остатка, затем добавляли 30 мл свежеекипяченной и охлажденной воды очищенной, несколько капель метилового красного и титровали 0.1 н. раствором соляной кислоты до розового окрашивания.

НАД содержала 0.08 % суммы алкалоидов. Для опытов экстенпорально pripravляли различные разведения исходного препарата. Предварительно

была определена средняя смертельная доза ( $LD_{50}$ ) НАД для мышей самцов и мышей самок BALB/c. Выявлено, что  $LD_{50}$  НАД для самцов составила  $1.74 \pm 0.17$  мл/кг;  $LD_{50}$  НАД для самок составила  $2.08 \pm 0.13$  мл/кг. Расчетные  $LD_{10}$  НАД в 10-кратном разведении составили для самцов — 9.7 мл/кг, для самок — 16.3 мл/кг. Учитывая, что мыши самки оказались более устойчивы к токсическому действию НАД, исследование противоопухолевых свойств проведено на них.

В качестве препарата сравнения использовали цитостатик циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый, лиофилизат для приготовления раствора (производитель ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия). Циклофосфан согласно инструкции растворяли в 0.9%-ном растворе натрия хлорида до концентрации 20 мг/мл. Раствор готовили непосредственно перед введением.

Эксперименты проведены в три серии, каждая со своей контрольной группой. День перевивки опухоли принят за 0-й день. Рандомизацию мышей на группы проводили сразу после перевивки опухоли. Лечение НАД и циклофосфаном начинали через 48 ч после перевивки опухоли. НАД вводили перорально, циклофосфан — внутривенно. Всего в экспериментах использовано 144 мыши, было сформировано 14 экспериментальных групп от 9 до 11 мышей в группе.

### Первая серия экспериментов

Группы.

1. Контроль — вводили однократно зондом в желудок питьевую воду в дозе 0.4 мл на 20 г массы тела животного.
2. Циклофосфан — вводили однократно циклофосфан в дозе 200 мг/кг.
3. НАД  $1/2 LD_{10} \times 1$  — НАД вводили однократно в дозе 8.15 мл/кг ( $1/2$  от  $LD_{10}$ ).
4. НАД  $LD_{10} \times 1$  — вводили однократно НАД в дозе 16.3 мл/кг ( $LD_{10}$ ).
5. НАД  $LD_{10} \times 5$  — НАД вводили в дозе 16.3 мл/кг ( $LD_{10}$ ) один раз в сутки в течение 5 дней.

### Вторая серия экспериментов

Группы.

1. Контроль — питьевую воду вводили однократно зондом в желудок в дозе 0.4 мл на 20 г массы тела животного.
2. НАД  $1/4 LD_{10} \times 1$  — НАД вводили однократно в дозе 4.1 мл/кг ( $1/4 LD_{10}$ ).
3. НАД  $1/4 LD_{10} \times 20$  — НАД вводили ежедневно в течение 20 дней в дозе 4.1 мл/кг ( $1/4 LD_{10}$ ).
4. НАД  $1/2 LD_{10} \times 5$  — НАД вводили в дозе 8.15 мл/кг ( $1/2 LD_{10}$ ) один раз в сутки в течение 5 дней.

### Третья серия экспериментов

Группы.

1. Контроль — питьевую воду вводили однократно зондом в желудок в дозе 0.4 мл на 20 г массы тела животного.
2. НАД  $1/10 LD_{10} \times 1$  — НАД вводили однократно в дозе 1.6 мл/кг ( $1/10 LD_{10}$ ).



3. НАД  $1/8 \text{ ЛД}_{10} \times 1$  — НАД вводили однократно в дозе 2.04 мл/кг ( $1/8 \text{ ЛД}_{10}$ ).

4. НАД  $1/6 \text{ ЛД}_{10} \times 1$  — НАД вводили однократно в дозе 2.7 мл/кг ( $1/6 \text{ ЛД}_{10}$ ).

5. НАД  $1/10 \text{ ЛД}_{10} — \text{ЛД}_{10} — 1/10 \text{ ЛД}_{10}$  — вводили НАД в нарастающей дозе от  $1/10 \text{ ЛД}_{10}$  до  $\text{ЛД}_{10}$  и затем снижали дозу  $1/10 \text{ ЛД}_{10}$ , курс лечения 11 дней.

Во всех группах опухоли (мм) у мышей измеряли, начиная с 6-го дня после перевивки, через день с помощью специального прибора «Tumorimeter» фирмы Cancer Technologies, Inc., США. Проводили измерение большего размера опухоли (длина —  $a$ ) и перпендикулярного ему меньшего размера (ширина —  $b$ ). Объем ( $V$ ) опухоли рассчитывали в  $\text{мм}^3$  по формуле:

$$V = \frac{(a \times b^2)}{2}.$$

Рассчитывали средний объем опухоли ( $V$  ср.,  $\text{мм}^3$ ) в опытных и контрольной группах на каждый конкретный срок наблюдения. Степень торможения роста опухоли определяли по торможению роста опухоли (ТРО, %), который вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО} = \frac{V_{\text{ср. контроля}} - V_{\text{ср. опыта}}}{V_{\text{ср. контроля}}} \times 100 \text{ \%}.$$

Животных наблюдали до гибели от опухолевого процесса. В каждой группе рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в днях и вычисляли показатель увеличения продолжительности жизни (УПЖ, %) по формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{СПЖ}_{\text{опыта}} - \text{СПЖ}_{\text{контроля}}}{\text{СПЖ}_{\text{контроля}}} \times 100 \text{ \%}.$$

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере IBM с использованием программ Excel, Statistica и Mstat, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего ( $m$ ). Для статистического анализа использовали критерий  $\chi^2$ , точный метод Фишера и критерий  $t$  (Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом мыши во всех группах хорошо перенесли НАД, лишь при введении в МПД и дозах, близких к МПД, наблюдали гибель единичных мышей от токсических эффектов, как правило, сразу или в течение нескольких часов после введения НАД (табл. 1).

Результаты первой серии экспериментов представлены в табл. 2. Установлено, что циклофосфан обеспечивал существенное ТРО на 49.2—89.7 %. НАД проявляла противоопухолевую активность, степень которой зависела от дозы и курса введения. При однократном введении в дозе, равной  $1/2 \text{ ЛД}_{10}$ , отличия от контрольной группы выявлены только на 6-й и 8-й день после перевивки, ТРО составило 52.5 и 54.2 % соответственно. При однократном введении в дозе, равной  $\text{ЛД}_{10}$ , во все сроки измерения настойка обеспечивала ТРО на

ТАБЛИЦА 1  
**Выживаемость животных после введения  
 настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД) и циклофосфана  
 в трех сериях экспериментов**

Номер серии	Группа животных	Количество мышей в группе	
		исходно	выжило
1	Контроль	10	10
	Циклофосфан	10	10
	НАД 1/2ЛД <sub>10</sub> однократно	10	9
	НАД ЛД <sub>10</sub> однократно	10	9
	НАД ЛД <sub>10</sub> 5 дней	10	8
2	Контроль	10	10
	НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> ×1 однократно	9	9
	НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> 20 дней	10	10
	НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> 5 дней	10	8
3	Контроль	11	11
	НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> однократно	11	11
	НАД 1/8 ЛД <sub>10</sub> однократно	11	11
	НАД 1/6 ЛД <sub>10</sub> однократно	11	11
	НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> — ЛД <sub>10</sub> — 1/10 ЛД <sub>10</sub>	11	11

Примечание к табл. 1—6. ЛД<sub>10</sub> — расчетная доза, вызывающая гибель 10 % мышей, принятая за максимально переносимую дозу (МПД).

27.0—45.6 %; наиболее выраженный эффект выявлен в ранние сроки после перевивки. При введении в этой дозе в течение 5 дней НАД также вызвала существенное ТРО на 28.3—59.1 %. Причем достаточно выраженный противоопухолевый эффект наблюдали как в ранние, так и в поздние сроки после перевивки опухоли.

Результаты второй серии экспериментов представлены в табл. 3. Наиболее выраженное, достоверное и длительное ТРО наблюдали только при введении НАД в дозе 1/4 ЛД<sub>10</sub> ежедневно в течение 20 дней. ТРО составило 19.3—43.3 %. При однократном введении НАД в дозе 1/4 ЛД<sub>10</sub> отличия от контрольной группы выявлены на 6—10-й и 18—22-й дни, уровень ТРО составил 24.4—44.2%, а в остальные сроки наблюдали тенденцию к торможению роста опухоли. При введении НАД в течение 5 дней в дозе 1/2 ЛД<sub>10</sub> ТРО отличалось от значений в контроле только на 6-й и 8-й день: 40.3 и 23.3% соответственно. В остальные сроки достоверных отличий от контроля не было выявлено, причем с 12-го по 32-й день наблюдали тенденцию к стимуляции роста опухоли. Обращает на себя внимание то, что при однократном введении НАД в дозе 1/4 от ЛД<sub>10</sub> ТРО было более выраженным и длительным, чем при пятикратном введении в более высоких дозах.

Результаты третьей серии экспериментов представлены в табл. 4. Наиболее выраженное и длительное ТРО наблюдали только в группе с 11-дневным введением НАД по типу «горки», в нарастающей дозе от 1/10 ЛД<sub>10</sub> до ЛД<sub>10</sub> и в снижающейся дозе до 1/10 ЛД<sub>10</sub>, где НАД тормозила рост опухоли на протяжении всего эксперимента. Слабый противоопухолевый эффект выявлен на 6—8-й день при однократном введении НАД в минимальной дозе 1/10 ЛД<sub>10</sub> — ТРО составило 22.4—26.6 %. На 10—12-й день наблюдали тенденцию к торможению роста, в остальные сроки — недостоверную тенденцию к стимуля-

ТАБЛИЦА 2

Влияние настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД) на средние объемы карциномы Эрлиха (мм<sup>3</sup>) и торможение роста опухоли (ТРО, %) у мышей самок в 1-й серии экспериментов

День опыта	Группа животных				
	контроль	циклофосфан	НАД 1/2ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД ЛД <sub>10</sub> 5 дней
6-й	711.6 ± 75.8	<u>88.3 ± 11.7</u> 87.6***	<u>337.9 ± 35.2</u> 52.5***	<u>386.9 ± 49.1</u> 45.6**	<u>291.4 ± 40.5</u> 59.1***
8-й	1165.2 ± 136.5	<u>119.5 ± 19.5</u> 89.7***	<u>533.7 ± 86.4</u> 54.2**	<u>660.9 ± 94.7</u> 43.3**	<u>547.0 ± 81.5</u> 53.1**
10-й	1446.3 ± 161.6	<u>240.1 ± 76.8</u> 83.4***	<u>1157.6 ± 196.2</u> 20.0	<u>985.8 ± 66.8</u> 31.8*	<u>891.6 ± 80.7</u> 38.4**
12-й	1685.3 ± 210.1	<u>443.0 ± 137.6</u> 73.7***	<u>1700.6 ± 233.5</u> +0.9	<u>1537.7 ± 183.6</u> 8.8	<u>1380.0 ± 185.6</u> 18.1
14-й	2047.3 ± 218.6	<u>600.9 ± 203.9</u> 70.7***	<u>1846.7 ± 274.2</u> 9.8	<u>1707.0 ± 229.4</u> 16.6	<u>1761.9 ± 231.5</u> 13.9
16-й	2408.7 ± 208.6	<u>686.8 ± 201.6</u> 71.5***	<u>1938.3 ± 288.1</u> 19.5	<u>1740.2 ± 218.1</u> 27.8*	<u>1666.6 ± 240.3</u> 30.8*
18-й	2682.9 ± 194.8	<u>680.3 ± 206.4</u> 74.6***	<u>2266.3 ± 341.2</u> 15.5	<u>2281.6 ± 66.1</u> 15.0	<u>1899.1 ± 195.0</u> 29.2*
20-й	2986.4 ± 221.3	<u>1014.9 ± 291.4</u> 66.0***	<u>2412.3 ± 428.4</u> 19.2	<u>2302.9 ± 204.2</u> 22.9*	<u>2140.7 ± 222.6</u> 28.3*
22-й	3099.4 ± 279.4	<u>1409.2 ± 406.5</u> 54.5**	<u>2439.0 ± 519.5</u> 21.3	<u>2263.9 ± 225.0</u> 27.0*	<u>1647.0 ± 266.7</u> 46.9**
24-й	3150.5 ± 261.9	<u>1600.0 ± 385.1</u> 49.2*	<u>2524.3 ± 540.8</u> 19.9	<u>2439.7 ± 254.2</u> 22.6	<u>1842.8 ± 257.5</u> 41.5**
26-й	3416.0 ± 247.0	<u>1748.0 ± 398.0</u> 48.8**	<u>2779.2 ± 629.1</u> 18.6	<u>2865.3 ± 317.2</u> 16.1	<u>1643.0 ± 96.7</u> 51.9***
28-й	3582.3 ± 543.0	<u>1702.3 ± 339.5</u> 52.5*	<u>2558.0 ± 1088.0</u> 28.6	<u>3135.0 ± 282.9</u> 12.5	<u>1764.0 ± 56.6</u> 50.8

Примечание к табл. 2—4. Над чертой — средний объем опухоли. Под чертой — торможение роста опухоли (ТРО). ТРО со знаком + означает увеличение среднего объема опухоли в группе по сравнению с контролем. Разница с контролем статистически значима: \* — при  $P < 0.05$ , \*\* — при  $P < 0.01$ , \*\*\* — при  $P < 0.001$ .

ции опухолевого роста. Аналогичные результаты получили и при однократном введении настойки в дозе 1/6 ЛД<sub>10</sub>. После однократного введения НАД в дозе 1/8 ЛД<sub>10</sub> ТРО 20.4 % отмечено только на 6-й день, в остальные дни ТРО не отличалось от контроля, причем с 14-го по 31-й день наблюдали тенденцию к стимуляции опухолевого роста.

Сравнительный анализ особенностей роста карциномы Эрлиха в группах с введением НАД и препарата сравнения циклофосфана показал, что даже при самых эффективных дозах и схемах введения НАД его противоопухолевые эффекты уступали циклофосфану на всех сроках измерения роста опухоли.

Влияние НАД и циклофосфана на среднюю продолжительность жизни мышей после перевивки карциномы Эрлиха представлено в табл. 5. Установлено, что НАД во всех дозах и схемах введения и циклофосфан не влияли на длительность жизни животных. УПЖ в результате лечения циклофосфаном соста-



ТАБЛИЦА 3

Влияние настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД) на средние объемы карциномы Эрлиха (мм<sup>3</sup>) и торможение роста опухоли (ТРО, %) у мышей самок во 2-й серии экспериментов

День опыта	Группа животных			
	контроль	НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> 20 дней	НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> 5 дней
6-й	236.3 ± 15.6	$\frac{131.8 \pm 13.8}{44.2^{***}}$	$\frac{139.5 \pm 12.8}{41.0^{**}}$	$\frac{141.1 \pm 12.9}{40.3^{***}}$
8-й	401.3 ± 34.8	$\frac{266.2 \pm 16.1}{33.7^{**}}$	$\frac{227.6 \pm 11.7}{43.3^{***}}$	$\frac{307.6 \pm 27.3}{23.3^*}$
10-й	666.5 ± 53.9	$\frac{470.8 \pm 27.0}{29.4^{**}}$	$\frac{414.0 \pm 34.6}{37.9^{**}}$	$\frac{652.8 \pm 49.1}{2.1}$
12-й	962.7 ± 55.9	$\frac{815.1 \pm 76.5}{15.3}$	$\frac{679.6 \pm 59.1}{29.4^{**}}$	$\frac{987.3 \pm 53.7}{+2.6}$
14-й	1167.2 ± 40.5	$\frac{1137.4 \pm 90.2}{2.5}$	$\frac{846.8 \pm 56.7}{27.5^{***}}$	$\frac{1350.9 \pm 119.0}{+15.7}$
16-й	1458.1 ± 43.5	$\frac{1293.3 \pm 137.8}{11.3}$	$\frac{1050.3 \pm 49.7}{28.0^{***}}$	$\frac{1603.1 \pm 49.7}{+9.9}$
18-й	1821.4 ± 55.5	$\frac{1287.9 \pm 123.4}{29.3^{**}}$	$\frac{1315.1 \pm 79.8}{27.8^{***}}$	$\frac{2105.9 \pm 151.8}{+15.6}$
20-й	2101.9 ± 97.7	$\frac{1476.8 \pm 167.4}{29.7^{**}}$	$\frac{1445.3 \pm 79.7}{31.2^{***}}$	$\frac{2447.4 \pm 163.6}{+16.4}$
22-й	2497.4 ± 90.9	$\frac{1889.0 \pm 178.5}{24.4^*}$	$\frac{1769.4 \pm 82.5}{29.2^{***}}$	$\frac{2914.5 \pm 176.1}{+16.7}$
24-й	2845.4 ± 95	$\frac{2454.6 \pm 282.1}{13.7}$	$\frac{2190.3 \pm 145.6}{23.0^{**}}$	$\frac{3239.9 \pm 158.1}{+13.9}$
26-й	3220.3 ± 100.6	$\frac{2895.0 \pm 309.8}{10.1}$	$\frac{2586.3 \pm 125.8}{19.7^{**}}$	$\frac{3665.7 \pm 257.5}{+13.8}$
28-й	3751.8 ± 128.3	$\frac{3284.1 \pm 412.4}{12.5}$	$\frac{3028.5 \pm 187.0}{19.3^{**}}$	$\frac{4539.0 \pm 736.6}{+21.0}$
30-й	4420.3 ± 137.1	$\frac{3626.6 \pm 493.9}{18.0}$	$\frac{3213.7 \pm 254.2}{27.3^{**}}$	$\frac{4596.5 \pm 668.4}{+4.0}$
32-й	4587.8 ± 153.0	$\frac{3751.5 \pm 355.7}{18.2}$	$\frac{3467.0 \pm 221.0}{24.4^{**}}$	$\frac{5467.0 \pm 1067.0}{+19.2}$

вило 19.9 % (отличия от контроля статистически не существенны). В результате лечения НАД наибольшее УПЖ при введении НАД однократно в дозе 1/4 ЛД<sub>10</sub>, в течение 5 дней в дозе, равной ЛД<sub>10</sub>, и в течение 20 дней в дозе 1/4 ЛД<sub>10</sub>, но отличия от контроля статистически не значимы.

Итоговая оценка противоопухолевых эффектов различных доз и схем НАД в сравнении с циклофосфаном представлена в табл. 6. Установлено отсутствие линейной зависимости противоопухолевых эффектов НАД от дозы. Максимальное ТРО, продолжительность достоверного ТРО и УПЖ при однократном введении НАД в МПД, 50 и 25 % от МПД были примерно одинаковыми; противоопухолевый эффект НАД в данных дозах можно охарактеризовать как умеренный. При однократном введении НАД в дозах 17, 12 и 10 % от МПД противоопухолевый эффект НАД был слабым, непродолжительным или отсутствовал. Курсовое лечение НАД было более эффективным по сравнению с его однократным введением. Максимальное ТРО, продолжительность достоверного ТРО и УПЖ были наиболее высокими в двух группах: при примене-

ТАБЛИЦА 4

Влияние настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД) на средние объемы карциномы Эрлиха (мм<sup>3</sup>) и торможение роста опухоли (ТРО, %) у мышей самок в 3-й серии экспериментов

День опыта	Группа животных				
	контроль	НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД 1/8 ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД 1/6 ЛД <sub>10</sub> однократно	НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> → > ЛД <sub>10</sub> → < 1/10 ЛД <sub>10</sub>
6-й	226.5 ± 13.4	<u>166.2 ± 9.7</u> 26.6**	<u>214.7 ± 12.8</u> 5.2	<u>180.2 ± 8.8</u> 20.4*	<u>175.1 ± 12.0</u> 22.7**
8-й	500.6 ± 43.1	<u>388.4 ± 30.8</u> 22.4*	<u>428.3 ± 25.5</u> 14.5	<u>436.4 ± 40.3</u> 12.8	<u>273.1 ± 30.1</u> 45.4***
10-й	914.5 ± 78.4	<u>750.0 ± 57.9</u> 18.0	<u>857.0 ± 56.0</u> 6.3	<u>815.5 ± 46.9</u> 10.8	<u>601.0 ± 110.6</u> 34.3*
12-й	1101.8 ± 96.7	<u>1045.5 ± 64.6</u> 5.1	<u>1111.3 ± 55.7</u> +0.9	<u>1014.4 ± 61.6</u> 7.9	<u>741.1 ± 125.3</u> 32.7*
14-й	1309.7 ± 101.8	<u>1335.9 ± 61.2</u> +2.0	<u>1391.1 ± 60.2</u> +6.2	<u>1367.8 ± 96.4</u> +4.4	<u>858.4 ± 146.6</u> 34.5*
16-й	1601.3 ± 110.72	<u>1643.5 ± 66.7</u> +2.6	<u>1814.5 ± 104.6</u> +13.3	<u>1715.5 ± 135.5</u> +7.1	<u>1045.4 ± 175.1</u> 34.7*
17-й	1630.5 ± 114.3	<u>1867.7 ± 101.2</u> +14.5	<u>1895.0 ± 83.3</u> +16.2	<u>1830.5 ± 133.2</u> +12.3	<u>1305.1 ± 250.9</u> 20.0
19-й	1846.5 ± 126.2	<u>2022.5 ± 100.2</u> +9.5	<u>2093.2 ± 81.1</u> +13.4	<u>2227.7 ± 184.1</u> +20.6	<u>1484.7 ± 260.5</u> 19.6
21-й	2035.6 ± 138.5	<u>2246.4 ± 140.5</u> +10.4	<u>2362.1 ± 108.7</u> +16.0	<u>2344.1 ± 147.4</u> +15.2	<u>1695.9 ± 303.5</u> 16.7
23-й	2259.6 ± 159.8	<u>2657.5 ± 118.0</u> +17.6	<u>2581.4 ± 149.5</u> +14.2	<u>2626.7 ± 125.5</u> +16.2	<u>1923.4 ± 314.3</u> 14.9
25-й	2480.0 ± 188.5	<u>2801.0 ± 134.5</u> +12.9	<u>2872.8 ± 162.5</u> +15.8	<u>2923.8 ± 150.8</u> +17.9	<u>2039.1 ± 309.6</u> 17.8
27-й	2763.2 ± 233.9	<u>3044.2 ± 125.7</u> +10.2	<u>3178.6 ± 248.0</u> +15.0	<u>3319.9 ± 175.0</u> +20.1	<u>2181.7 ± 389.5</u> 21.0
29-й	3103.6 ± 249.5	<u>3395.2 ± 142.6</u> +9.4	<u>3355.6 ± 259.2</u> +8.1	<u>3480.6 ± 183.7</u> +12.1	<u>2597.3 ± 552.2</u> 16.3
31-й	3276.8 ± 343.4	<u>3595.6 ± 220.5</u> +9.7	<u>3451.8 ± 179.4</u> +5.3	<u>3610.9 ± 200.8</u> +10.2	<u>2829.2 ± 682.35</u> 13.7

нии НАД в МПД ежедневно в течение 5 дней — 59.1 %, 18 суток и 9.3 % соответственно; а также при применении НАД в 25 % от МПД ежедневно в течение 20 дней (по типу метронормной терапии) — 43.3 %, 28 суток и 9.8 % соответственно. Противоопухолевый эффект НАД в данных группах также можно охарактеризовать как умеренный, но значительно более продолжительный, чем при всех схемах применения НАД. По выраженности противоопухолевой активности НАД уступал препарату сравнения. Однако в двух наиболее эффективных схемах лечения противоопухолевая активность НАД ненамного уступала циклофосфану. В сравнении с циклофосфаном в группе с применением НАД в МПД ежедневно в течение 5 дней максимальное ТРО было меньше на 34.1 %, продолжительность достоверного ТРО — на 25.0 %, УПЖ — на 10.6 %. В сравнении с циклофосфаном в группе с применением НАД в 25 % от МПД ежедневно в течение 20 дней максимальное ТРО было меньше на 51.7 %, однако продолжительность достоверного ТРО была такой же, но УПЖ — меньше на 10.1 %.

ТАБЛИЦА 5  
**Влияние настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД)  
на среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей самок  
с карциномой Эрлиха**

Группа животных	СПЖ, дней	УПЖ, %
Первая серия экспериментов		
Контроль	26.8 ± 1.7	
Циклофосфан	32.1 ± 3.2	19.9
НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> однократно	28.3 ± 3.2	5.7
НАД ЛД <sub>10</sub> однократно	27.4 ± 2.2	2.4
НАД ЛД <sub>10</sub> 5 дней	29.30 ± 3.05	9.3
Вторая серия экспериментов		
Контроль	31.5 ± 1.2	
НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> однократно	34.6 ± 3.0	9.8
НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> 20 дней	34.6 ± 2.0	9.8
НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> 5 дней	29.5 ± 1.2	-6.3
Третья серия экспериментов		
Контроль	31.3 ± 1.2	
НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> однократно	32.1 ± 1.2	2.6
НАД 1/8 ЛД <sub>10</sub> однократно	31.8 ± 1.3	1.6
НАД 1/6 ЛД <sub>10</sub> однократно	31.9 ± 1.3	1.9
НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> → > ЛД <sub>10</sub> → < 1/10 ЛД <sub>10</sub>	32.5 ± 1.4	3.8

Примечание к табл. 5 и 6. УПЖ — увеличение продолжительности жизни.

ТАБЛИЦА 6  
**Оценка противоопухолевых эффектов различных доз  
и схем настойки клубней *Aconitum soongaricum* (НАД)  
в сравнении с циклофосфаном у мышей самок  
с перевитой карциномой Эрлиха**

Группа животных	Максимальное ТРО, %	Продолжительность достоверного ТРО, дней	УПЖ, %
1.5. Циклофосфан	89.7***	24	19.9
1.2. НАД ЛД <sub>10</sub> однократно	45.6**	12	2.4
1.4. НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> однократно	54.2**	4	5.7
2.3. НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> однократно	44.2***	12	9.8
3.2. НАД 1/6 ЛД <sub>10</sub> однократно	20.4*	2	1.9
3.3. НАД 1/8 ЛД <sub>10</sub> однократно	14.5	0	1.6
3.4. НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> однократно	26.6**	4	2.6
1.3. НАД ЛД <sub>10</sub> 5 дней	59.1***	18	9.3
2.2. НАД 1/2 ЛД <sub>10</sub> 5 дней	40.3***	4	-6.3
2.4. НАД 1/4 ЛД <sub>10</sub> 20 дней	43.3***	28	9.8
3.5. НАД 1/10 ЛД <sub>10</sub> → > ЛД <sub>10</sub> → < 1/10 ЛД <sub>10</sub>	45.4***	12	3.8

Примечание. ТРО — торможение роста опухоли. Разница с контролем статистически значима: \* — при  $P < 0.05$ , \*\* — при  $P < 0.01$ , \*\*\* — при  $P < 0.001$ .

Считается, что за противоопухолевую активность экстрактов из аконита джунгарского и других видов аконита отвечают алкалоиды. В исследованиях *in vitro* на культурах раковых клеток установлена противоопухолевая активность отдельных алкалоидов аконита, таких как аконитин (Fraser et al., 2003), ликаконитин (Kim et al., 1998), 8-*O*-азелоил-14-бензоилаконин (Chodoeva et al., 2005), ряд дитерпеноидных (Wada et al., 2007, 2011; Hazawa et al., 2011) и нордитерпеноидных алкалоидов (de Ines et al., 2006). Алкалоиды напеллин и зонгорин проявляли антиметастатический эффект у мышей с перевитой карциномой легких Льюиса (Поветьева и др., 2005). Подземная часть аконита джунгарского содержит 1.23—3.4 % алкалоидов, таких как аконитин, аконифин, зонгорин, ацетилзонгорин, неолин, норзонгорин, ацетилзонгорамин, зонгорамин, напеллин, ацетилнапеллин, караколин, изоболдин, фенил-β-нафтиламин, караколидин (Растительные..., 1985). В настоящее время в клинической практике применяются противоопухолевые препараты — алкалоиды барвинка розового *Vinca rosea* L. винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, которые взаимодействуют с белками микротрубочек, в результате чего происходит остановка метафазы и подавление митоза (Противоопухолевая..., 2011). Учитывая, что по своей химической структуре вышеназванные алкалоиды аконита джунгарского отличаются от применяемых сегодня в клинической практике алкалоидов барвинка розового, перспективным является создание на основе алкалоидов аконита джунгарского новых противоопухолевых препаратов.

НАД и ее отдельные алкалоиды перспективны для клинического изучения и применения в качестве противоопухолевых средств. Если говорить о самой НАД, то, согласно результатам данного исследования, наиболее эффективными являются курсовые введения НАД в виде кратковременных курсов в МПД и длительных курсов в дозах не более 25 % от МПД (по типу метрономной терапии).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настойка клубней аконита джунгарского *Aconitum soongaricum* Stapf (НАД) обладает противоопухолевым действием на рост карциномы Эрлиха, перевитой внутримышечно мышам самкам. Противоопухолевые эффекты НАД при однократном введении в максимально переносимой дозе (МПД), 50 и 25 % от МПД были умеренными, но непродолжительными. При однократном введении НАД в дозах 17, 12 и 10 % от МПД противоопухолевый эффект НАД был слабым, непродолжительным или отсутствовал. Наиболее эффективным было курсовое применение НАД в МПД ежедневно в течение 5 дней: максимальное торможение роста опухоли (ТРО) составляло 59.1 %, продолжительность статистически достоверного ТРО — 18 дней, увеличение продолжительности жизни (УПЖ) — 9.3 %; в 25 % от МПД ежедневно в течение 20 дней: максимальное ТРО — 43.3 %, продолжительность достоверного ТРО — 28 дней, УПЖ — 9.8 %. НАД в наиболее эффективных схемах применения несколько уступала цитостатику циклофосфану лишь по максимальному ТРО (89.7 %), но сравнима по продолжительности противоопухолевого эффекта и УПЖ (продолжительность достоверного ТРО — 24 дня, УПЖ — 19.9 %).

Настойка клубней аконита джунгарского перспективна для дальнейшего изучения с целью клинического применения в качестве противоопухолевого средства.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алефиров А. Н., Тарелкина М. Н., Разумова Н. К. Опыт лечения хронического болевого синдрома препаратом Аконит у онкологических больных IV клинической группы // Паллиативная медицина и реабилитация. 2004. № 3. С. 50—53.
- Амосова Е. Н., Зуева Е. П., Гаман А. В., Дементьева Л. А. Действие экстрактов молочая Палласа, шлемника байкальского, аконита ядовитого и золотого корня на развитие некоторых опухолей животных в эксперименте // Актуал. проблемы соврем. онкологии. 1983. № 2. С. 22—24.
- Вершинина С. Ф., Стуков А. Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб., 2008.
- Ильичев А. В., Мальдов Д. Г., Чубарова Г. Д., Бельков А. П., Арзамасцев Е. В., Малиновская К. И., Лапшина М. А., Болтнева Н. П., Терентьев А. А. Токсичность и противоопухолевое действие настоек аконита // Фармация. 2009. № 2. С. 33—35.
- Поветьева Т. Н., Гайдамович Н. Н., Пашинский В. Г., Семенов А. А., Жапова Ц., Нестерова Ю. В., Жданов В. Н. Противометастатические свойства вытяжек аконита северного (*Aconitum septentrionale* L.) // Сиб. онкол. журн. 2004. № 1. С. 9—11.
- Поветьева Т. Н., Пашинский В. Г., Нестерова Ю. В., Пушкарский С. В., Гайдамович Н. Н., Семенов А. А., Жапова Ц., Погодаева Н. Н. Противометастатические свойства алкалоидов аконита байкальского // Сиб. онкол. журн. 2005. № 4. С. 43—46.
- Поветьева Т. Н., Пашинский В. Г., Семенов А. А., Жапова Ц., Погодаева Н. Н., Хоружая Т. Г. Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств растительных средств из аконита байкальского // Сиб. онкол. журн. 2002. № 3—4. С. 138—141.
- Противоопухолевая химиотерапия: руководство / Под ред. Р. Т. Скила; Пер. с англ. В. С. Покровского. М., 2011.
- Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Magnoliaceae—Limoniaceae*. Л., 1985.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. М., 2005.
- Собецкий В. В., Бойчак М. П., Капралов А. А., Кулик Г. И., Смирнова З. С., Кубасова И. Ю., Серкиз Я. И., Чоботько Г. М., Алефиров А. Н., Цветкова Г. В., Кузовлев Ф. Н., Бутрим А. И. Лекарственные растения в борьбе против рака. Киев, 2004.
- Agrawal S. S., Saraswati S., Mathur R., Pandey M. Cytotoxic and antitumor effects of brucine on Ehrlich ascites tumor and human cancer cell line // Life Sci. 2011. Vol. 89. P. 147—158.
- Chan T. Y. Aconite poisoning // Clin. Toxicol. (Phila). 2009. Vol. 47. P. 279—285.
- Chodoeva A., Bosc J. J., Guillon J., Decendit A., Petraud M., Absalon C., Vitry C., Jarry C., Robert J. 8-O-Azeloyle-14-benzoylaconine: a new alkaloid from the roots of *Aconitum karacolicum* Rapes and its antiproliferative activities // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 6493—6501.
- Das T., Bhattacharya S., Halder B., Biswas A., Das Gupta S., Gomes A., Gomes A. Cytotoxic and antioxidant property of a purified fraction (NN-32) of Indian *Naja naja* venom on Ehrlich ascites carcinoma in BALB/c mice // Toxicol. 2011. Vol. 57. P. 1065—1072.
- Dasyukevich O. I., Solyanik G. I. Comparative study of anticancer efficacy of aconitine-containing agent BC1 against ascite and solid forms of Ehrlich's carcinoma // Exp. Oncol. 2007. Vol. 29, N 4. P. 317—319.

- de Inés C., Reina M., Gavín J. A., González-Coloma A. In vitro cytotoxicity of norditerpenoid alkaloids // *Z. Naturforsch. C*. 2006. Vol. 61. P. 11—18.
- Fraser S. P., Salvador V., Manning E. A., Mizal J., Altun S., Raza M., Berridge R. J., Djamgoz M. B. Contribution of functional voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: I. Lateral motility // *J. Cell Physiol.* 2003. Vol. 195. P. 479—487.
- Hazawa M., Takahashi K., Wada K., Mori T., Kawahara N., Kashiwamura I. Structure-activity relationships between the *Aconitum* C20-diterpenoid alkaloid derivatives and the growth suppressive activities of Non-Hodgkin's lymphoma Raji cells and human hematopoietic stem/progenitor cells // *Invest. New Drugs*. 2011. Vol. 29. P. 1—8.
- Kim D. K., Kwon H. Y., Lee K. R., Rhee D. K., Zee O. P. Isolation of multidrug resistance inhibitor from *Aconitum pseudo-laeve* var. *erectum* // *Arch. Pharm. Res.* 1998. Vol. 21. P. 344—347.
- Petrov A. A. Studies on antineoplastic properties of the hydrochloride salt of Kirghiz *Aconitum* bases and of its alkaloids under experimental conditions // *Sov. Zdravookhr. Kirg.* 1965. N 4. P. 28—33.
- Seligmann I. C., Lima P. D., Cardoso P. C., Khayat A. S., Bahia M. O., Buchi Dde F., Cabral I. R., Burbano R. R. The anticancer homeopathic composite «Canova Method» is not genotoxic for human lymphocytes in vitro // *Genet. Mol. Res.* 2003. Vol. 2. P. 223—228.
- Solyanik G. I., Fedorchuk A. G., Pyaskovskaya O. N., Dasyukevitch O. I., Khranovskaya N. N., Aksenov G. N., Sobetsky V. V. Anticancer activity of aconitine-containing herbal extract BC1 // *Exp. Oncol.* 2004. Vol. 26, N 4. P. 307—311.
- Wada K., Hazawa M., Takahashi K., Mori T., Kawahara N., Kashiwamura I. Inhibitory effects of diterpenoid alkaloids on the growth of A172 human malignant cells // *J. Nat. Prod.* 2007. Vol. 70. P. 1854—1858.
- Wada K., Hazawa M., Takahashi K., Mori T., Kawahara N., Kashiwamura I. Structure-activity relationships and the cytotoxic effects of novel diterpenoid alkaloid derivatives against A549 human lung carcinoma cells // *J. Nat. Med.* 2011. Vol. 65. P. 43—49.
- Yan Z. C., Chen D., Wu X. Z., Xie G. R., Ba Y., Yan Z. Effects of aqueous extracts of *Aconitum carmichaeli*, *Rhizoma bolbostemmatidis*, *Phytolacca acinosa*, *Panax notoginseng* and *Gekko swinhonis* Güenther on Bel-7402 cells // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 2743—2746.

Институт токсикологии ФМБА,  
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития России  
г. Санкт-Петербург

Поступило 25 XII 2011



ANTITUMOR ACTIVITY  
OF *ACONITUM SOONGARICUM* (RANUNCULACEAE) TINCTURE  
IN MODEL OF EHRLICH CARCINOMA

*A. N. Alefirov, V. G. Bepalov, A. N. Stukov, Ya. G. Murazov,  
A. L. Semenov, E. O. Krupskaya*

S U M M A R Y

Antitumor activity of tincture of *Aconitum soongaricum* Stapf tubers administered perorally at various doses and schemes in comparison with cyclophosphamide cytostatic was studied in BALB/c female mice with intramuscular transplantation of Ehrlich carcinoma. The most efficient inhibitions of the Ehrlich carcinoma growth were found under administrations of *A. soongaricum* tincture at a maximal tolerable dose (16.3 ml in dilution of 1 : 10/kg of body weight) daily during 5 days (the maximum inhibition of the tumor growth was 59.1 %) and at a dose of 25 % from the maximal tolerable dose daily during 20 days (the maximum inhibition of the tumor growth was 43.3 %). Antitumoral effects of *A. soongaricum* tincture at these most effective schemes of application were comparable with antitumoral effect of cyclophosphamide.

Key words: antitumor activity, Ehrlich carcinoma, mice, *Aconitum soongaricum*.