

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕСУРСНЫХ ВИДОВ

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НАСТОЙКИ *ACONITUM SOONGARICUM* (RANUNCULACEAE) НА МОДЕЛЯХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ЛЕЙКОЗОВ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

© А. Н. Алефиров,¹ В. Г. Беспалов, А. Н. Стуков, Я. Г. Муразов,
А. Л. Семёнов, Е. Е. Лесиовская

Проведено изучение спектра противоопухолевой активности стандартизованной настойки клубней аконита джунгарского *Aconitum soongaricum* Stapf в сравнении с циклофосфаном на четырех моделях перевиваемых опухолей у 180 мышей самок. Настойка *A. soongaricum*, вводимая перорально в максимально переносимой дозе (МПД), составляющей 16.3 мл/кг в разведении водой очищенной 1:10, ежедневно в течение 5 дней, а также в дозе 25 % от МПД ежедневно в течение 30 дней или 12.5 % от МПД ежедневно до конца жизни, статистически значимо тормозила рост опухолей: увеличивала среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей с лимфоцитарной лейкемией P388 и лимфоидной лейкемией L1210 соответственно на 36 и 33 %. У мышей с эпидермоидной карциномой легкого Льюиса настойка у *A. soongaricum* уменьшала средний объем опухоли с максимальным торможением роста опухоли (ТРО) на 45 %; у мышей с меланомой В16 — объем опухоли с максимальным ТРО на 47 % и увеличивала СПЖ животных на 35 %. Несмотря на то что противоопухолевые эффекты исследованных настоек по своей выраженности уступали циклофосфану, *A. soongaricum* и его отдельные алкалоиды являются перспективными для создания противоопухолевого препарата растительного происхождения новой группы.

Ключевые слова: *Aconitum soongaricum*, настойка, противоопухолевая активность, перевиваемые опухоли, мыши.

В современной онкологии лекарственная терапия является эффективным и перспективным методом и неотъемлемой частью лечения злокачественных новообразований. Сегодня при лечении большинства онкологических больных применяют лекарственную терапию в схемах комплексного лечения, а также как самостоятельный метод. Расширение возможностей лекарственной терапии происходит за счет совершенствования стандартных методик и создания принципиально новых по механизму действия противоопухолевых препаратов. Для увеличения эффективности химиотерапии и снижения ее системного токсического действия ведется поиск как новых более безопасных цитостатиков, так и таргетных препаратов. Помимо этого, остро стоит проблема преодоления резистентности к существующим схемам химиотерапии.

¹ E-mail: aconit2000@mail.ru

В связи с этим в последние годы появился интерес к изучению противоопухолевых эффектов экстрактов и отдельных алкалоидов растений рода *Aconitum* L. (Ильичев и др., 2009; Hazawa et al., 2011; Wada et al., 2011), так как на их основе могут быть созданы новые противоопухолевые препараты. Экстракты из растений рода *Aconitum*, в том числе аконита джунгарского *A. soongaricum* Stapf, давно используются в традиционной медицине Китая и других стран Восточной и Южной Азии для лечения онкологических заболеваний в качестве противовоспалительных и обезболивающих средств (Singhuber et al., 2009). Интересным представляется также то, что экстракты из видов рода *Aconitum* оказывают анальгетическое действие, сравнимое с эффектами морфина, но без развития привыкания (Gutser et al., 1998).

Ранее нами была определена ЛД₁₀ 16.3 мл/кг стандартизованной настойки клубней аконита джунгарского *A. soongaricum* (в разведении водой очищенной 1:10), условно принятая за максимальную переносимую дозу (МПД). Выявлена противоопухолевая активность настойки *A. soongaricum* на модели карциномы Эрлиха, перевиваемой внутримышечно мышам самкам BALB/c (Алефилов и др., 2012). Также установлено, что настойка *A. soongaricum* наиболее эффективно тормозит рост карциномы Эрлиха при введении в МПД однократно или ежедневно в течение 5 дней и в 25 % от МПД (по типу метрономной терапии) ежедневно в течение 20 дней (Алефилов и др., 2012).

Для изучения спектра противоопухолевой активности фармакологических веществ рекомендуются в качестве обязательных перевиваемые опухоли у мышей: лимфоцитарная лейкемия P388, лимфоидная лейкемия L1210, эпидермоидная карцинома легкого Льюиса и меланома B16 (Руководство..., 2005). Противоопухолевая активность извлечений из *A. soongaricum* и других видов рода *Aconitum* мало изучена на данных обязательных моделях перевиваемых опухолей, к тому же сведения, опубликованные в литературе, являются противоречивыми. Экстракт из *A. soongaricum* у мышей с карциномой легкого Льюиса LLC-R9, активно пролиферирующей и слабо метастазирующей, тормозил рост первичной опухоли и метастазов в легкие соответственно на 70 и 88 % (Solyanik et al., 2004). У мышей с перевитой карциномой легкого Льюиса доза экстракта из *A. soongaricum* при пероральном введении, приводящая к 50 % торможению роста опухоли, составила 24 мг/кг массы тела, терапевтический индекс — 5.8; что выше, чем у многих цитотоксических противоопухолевых препаратов (Собецкий и др., 2004). В опытах на мышях *Aconitum baicalense* Turcz. ex S'teud. в различных формах эффективно тормозил рост и метастазирование опухолей: бутанольная фракция и сумма алкалоидов увеличивали продолжительность жизни животных с карциномой легкого Льюиса соответственно на 66 и 65 %. Настойка и сумма алкалоидов ингибировали развитие метастазов меланомы B16 в легкие на 99—100 %. Настойка снижала частоту и множественность метастазов карциномы легкого Льюиса в легкие 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 легкого Льюиса вытяжки из корней *A. septentrionale* Koelle индекс ингибирования метастазирования в легкие составил 59 % (Поветьева и др., 2004). Экстракт из *A. napellus* L. увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей с лимфоидной лейкемией L1210 лишь на 12—17 % (Амосова и др., 1983). Экстракт из *A. soongaricum* у мышей с карциномой легкого Льюиса с низкой пролиферативной активностью и высоким потенциалом метастазирования проявил слабый эффект на рост первичной опухоли и метастазов (Solyanik et al., 2004).

Цель данной работы — изучение спектра противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum*, вводимой перорально в наиболее эффективных дозах и схемах, на моделях лимфоцитарной лейкемии P388, лимфоидной лейкемии L1210, эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16, перевиваемых мышам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по действующим методическим указаниям Фармакологического комитета Минздравсоцразвития РФ по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ (Руководство..., 2005). Настойку *A. soongaricum* вводили зондом в желудок в ранее отработанных эффективных дозах и схемах (Алефиров и др., 2012). Препаратом сравнения был цитостатик циклофосфан, вводимый в средней эффективной дозе.

Мыши самки DBA/2 (97 особей), C57Bl (38 особей) и F1 CBA × C57Bl (45 особей) были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл.). 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» (Москва). Штаммы опухолевых клеток лимфоцитарной лейкемии P388, лимфоидной лейкемии L1210, эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и меланомы B16 получены из Онкологического научного центра РАМН (Москва). Клеточную культуру транспортировали и хранили при температуре жидкого азота. После заморозки штаммы опухолевых клеток предварительно перевивали внутрибрюшинно или внутримышечно трем мышам соответствующей линии. Для проведения опытов опухолевый материал брали от одной мыши и перевивали мышам соответствующей линии. День перевивки опухоли считался днем окончания пассажа и являлся днем исследования «0». После перевивки опухолевых клеток животных рандомизировали и формировали экспериментальные группы. Рандомизацию, формирование экспериментальных групп и нанесение индивидуальных меток животным проводили в день перевивки.

Сырье *A. soongaricum* 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-Санкт-Петербург»). 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 *A. soongaricum* методом перколяции этиловым спиртом была приготовлена настойка. Соотношение сырья к экстрагенту было принято 1 : 10. В результате была получена 10%-ная настойка. Среднекрупный порошок клубней *A. soongaricum* 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%-ного хлористого водорода. Анализ проводили 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, после охлаждения прибавляли 5 г безводного спирта, 70 г эфира и после сильного взбалтывания — 2 мл раствора аммиака. Смесь сильно взбалтывали в течение 15 мин. По отстаивании 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 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 кипяченой и охлажденной воды, несколько капель метилового красного и титровали 0.1 н. раствором соляной кислоты до розового окрашивания. Настойка *A. soongaricum* содержала 0.08 % суммы алкалоидов.

Для опытов экстенпорально приготавливали различные разведения исходной настойки *A. soongaricum*. 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.

Эксперимент I. Изучение противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели лимфоцитарной лейкемии P388 у мышей самок DBA/2.

Асцитическую жидкость, полученную от животного после предварительного пассажа опухолевых клеток лимфоцитарной лейкемии P388, разводили стерильным физиологическим раствором до концентрации 5×10^6 клеток/мл и вводили внутривенно инъекцию суспензии опухолевых клеток 46 мышам самкам DBA/2: доза инокулюма — 10^6 клеток на особь, объем инъекции — 0.2 мл на особь. Мышей рандомизировали на 5 групп. Начало лечения или введение воды в контроле — через 24 ч после перевивки опухоли во всех группах.

Животных разделили на следующие группы.

I.1. 10 мышам вводили перорально дистиллированную воду с добавлением 4%-ного этанола в количестве по 0.4 мл на особь один раз в сутки 5 дней подряд с интервалом 24 ч (контроль).

I.2. Циклофосфан (препарат сравнения) вводили 10 мышам внутримышечно однократно в дозе 150 мг/кг массы тела животных.

I.3. Настойку *A. soongaricum* в МПД вводили 10 мышам в течение 5 дней перорально зондом в желудок в разведении водой очищенной 1:10 в дозе 16.3 мл/кг массы тела животных один раз в сутки с интервалом 24 ч.

I.4. Настойку *A. soongaricum* в 12.5 % от МПД вводили зондом в желудок ежедневно (метрономная терапия) 10 мышам в разведении водой очищенной 1:80 в дозе 2.04 мл/кг массы тела животных один раз в сутки с интервалом 24 ч до конца жизни.

I.5. Настойку *A. soongaricum* в 1/2 от МПД вводили 10 мышам группы животных I.4 зондом в желудок в течение 5 дней + циклофосфан в 1/2 от дозы для оценки возможного аддитивного, синергического или потенцирующего эффекта. Настойка *A. soongaricum* в разведении водой очищенной 1:20 в дозе 8.15 мл/кг массы тела животных один раз в сутки 5 дней подряд с интервалом 24 ч, а также внутримышечно однократно циклофосфан в дозе 75 мг/кг массы тела животных.

Эксперимент II. Изучение противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели лимфоидной лейкемии L1210 у мышей самок DBA/2.

Асцитическую жидкость, полученную от животного после предварительного пассажа опухолевых клеток лимфоидной лейкемии L1210, разводили стерильным физиологическим раствором до концентрации 5×10^5 клеток/мл и вводили внутривентриально инъекцию суспензии опухолевых клеток 45 мышам самкам DBA/2: доза инокулюма — 10^5 клеток/мышь, объем инъекции — 0.2 мл на особь. Мышей рандомизировали на 4 группы. Начало лечения или введение воды в контроле — через 24 ч после перевивки опухоли во всех группах.

Животных разделяли на следующие группы.

II.1. Контроль — 10 мышам вводили перорально воду очищенную с добавлением 4%-ного этанола в количестве по 0.4 мл на особь один раз в сутки в течение 5 дней с интервалом 24 ч.

II.2. Препарат сравнения циклофосфан вводили 10 мышам внутримышечно однократно в дозе 150 мг/кг массы тела животного.

II.3. Настойку *A. soongaricum* в МПД вводили 10 мышам перорально зондом в желудок в течение 5 дней в разведении водой очищенной 1:10 в дозе 16.3 мл/кг массы тела один раз в сутки 5 дней с интервалом 24 ч.

II.4. Настойку *A. soongaricum* в 12.5 % от МПД вводили ежедневно (метрономная терапия) 15 мышам перорально зондом в желудок в разведении водой очищенной 1:80 в дозе 2.04 мл/кг массы тела животных один раз в сутки с интервалом 24 ч до конца жизни.

Эксперимент III. Изучение противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюиса у мышей самок C57Bl.

Эпидермоидная карцинома легкого Льюиса для перевивки экспериментальным группам взята в день достижения опухолью необходимой массы после предварительного пассажа. Опухолевую ткань в стерильных условиях измельчали и смешивали ручным способом в стеклянном тканевом гомогенизаторе, готовили 10%-ную взвесь опухолевых клеток в стерильном физиологическом растворе. Перевивку опухоли осуществляли 35 мышам самкам C57Bl под кожу правого бока по 0.2 мл взвеси опухолевых клеток, содержащую 2×10^6 опухолевых клеток, на особь. Мышей рандомизировали на 5 групп. Начало лечения или введение воды в контроле — через 48 ч после перевивки опухоли во всех группах.

III.1. Контроль — 7 мышам вводили перорально дистиллированную воду с добавлением 4%-ного этанола в количестве по 0.4 мл на особь один раз в сутки 5 дней подряд с интервалом 24 ч.

III.2. Препарат сравнения циклофосфан однократно вводили 7 мышам внутримышечно в дозе 200 мг/кг массы тела.

III.3. Настойку *A. soongaricum* в МПД однократно вводили перорально 7 мышам в разведении водой очищенной 1:10 в дозе 16.3 мл/кг массы тела.

III.4. Настойку *A. soongaricum* в 25 % от МПД вводили однократно 7 мышам перорально зондом в желудок в разведении водой 1:40 в дозе 4.1 мл/кг массы тела.

III.5. Настойку *A. soongaricum* в 25 % от МПД вводили перорально зондом в желудок в течение 30 дней (метрономная терапия) 7 мышам в разведении водой очищенной 1:40 в дозе 4.1 мл/кг массы тела один раз в сутки с интервалом 24 ч в течение 30 дней.

Эксперимент IV. Изучение противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели меланомы B16 у мышей самок F1 CBA \times C57Bl.

Меланома В16 для перевивки экспериментальным группам взята в день достижения опухолью необходимой массы после предварительного пассажа. Опухольевую ткань в стерильных условиях измельчали и смешивали ручным способом в стеклянном тканевом гомогенизаторе, готовили 10%-ную взвесь опухолевых клеток в стерильном физиологическом растворе. Перевивку опухоли осуществляли 42 мышам самкам F1 CBA × C57Bl внутримышечно в мышцу правого бедра по 0.2 мл взвеси опухолевых клеток, содержащую 2×10^6 опухолевых клеток, на особь. Мышей рандомизировали на 4 группы. Начало лечения или введение воды в контроле — через 48 ч после перевивки опухоли во всех группах.

Животных разделяли на следующие группы.

IV.1. Контроль — 10 мышам вводили зондом в желудок перорально воду очищенную с добавлением 4%-ного этанола в количестве по 0.4 мл на особь один раз в сутки 5 дней с интервалом 24 ч.

IV.2. Препарат сравнения циклофосфан вводили внутримышечно однократно 10 мышам в дозе 200 мг/кг массы тела животного.

IV.3. Настойку *A. soongaricum* в МПД 5 дней вводили зондом в желудок перорально 10 мышам в разведении водой очищенной 1:10 в дозе 16.3 мл/кг массы тела один раз в сутки 5 дней с интервалом 24 ч.

IV.4. Настойку *A. soongaricum* в 12.5 % от МПД ежедневно (метрономная терапия) вводили перорально зондом в желудок 12 мышам в разведении водой очищенной 1:80 в дозе 2.04 мл/кг массы тела животного один раз в сутки с интервалом 24 ч до конца жизни.

За животными наблюдали до гибели от опухолевого процесса. Эффект лечения в экспериментах **I**, **II**, **III** и **IV** оценивали по влиянию на показатели выживаемости; в экспериментах **III** и **IV** — по влиянию на опухолевый рост. В каждой группе рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в днях, $M \pm m$. Вычисляли показатель увеличения продолжительности жизни (УПЖ) в % по формуле:

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

В эксперименте **III** на 10, 12, 14, 16, 18 и 20-й день, а в эксперименте **IV** на 7, 12, 14, 18 и 21-й день опыта во всех группах животных проводили измерение большего размера опухоли (длина — a) и перпендикулярного ему меньшего размера (ширина — b) в мм с помощью специального прибора «Tumogimeter» фирмы Cancer Technologies, Inc., США. Объем (V) опухоли (в мм³) рассчитывали по формуле:

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

Рассчитывали средний объем опухоли ($V_{\text{ср.}}$) в мм³ в опытных и контрольной группах на каждый конкретный срок наблюдения. Степень торможения роста опухоли определяли по торможению роста опухоли (ТРО) в %, который вычисляли по формуле:

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

У мышей с лейкозами брали асцитическую жидкость, делали мазок на стекле, подвергали мазок стандартной цитологической обработке и анализу при световой микроскопии. У мышей с солидными опухолями брали опухолевую ткань, подвергали ее стандартной гистологической обработке и анализу при световой микроскопии.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент I. Результаты изучения противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели лимфоцитарной лейкемии P388 у мышей самок DBA/2.

Во всех 5 экспериментальных группах у всех животных лейкемия P388 переносилась успешно. В группе **I.2** наблюдали токсическое действие циклофосфана в виде потери массы тела мышей. Одна мышь из этой группы погибла на 7-й день после перевивки опухоли с признаками миелотоксичности (выраженная гипоплазия селезенки) и была исключена из расчетов результатов эксперимента. Остальные мыши из группы с введением циклофосфана погибли от прогрессирования лейкоза.

Все мыши из групп **I.1**, **I.3**, **I.4** и **I.5** погибли от прогрессирования лейкоза. На основании цитологического анализа клеток асцитической жидкости поставлен диагноз лимфоцитарной лейкемии (рис. 1). В группе **I.3** сразу после введения настойки *A. soongaricum* у части мышей наблюдали признаки острой токсичности: заторможенность или возбуждение, двигательные нарушения, учащение дыхания, слюноотделение. Видимых токсических эффектов настойки *A. soongaricum* в группе **I.4**, а также комбинации настойки *A. soongaricum* с циклофосфаном в группе **I.5** не зарегистрировано.

В табл. 1 приведены средняя продолжительность жизни и другие показатели выживаемости мышей с перевитой лимфоцитарной лейкемией P388 и подвергавшихся воздействию настойки *A. soongaricum*, циклофосфана и комбинации настойки *A. soongaricum* с циклофосфаном. По сравнению с контролем в группе **I.2** с воздействием циклофосфана УПЖ составило 152 % ($P < 0.001$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 109, 143 и 350 % соответственно.

Настойка *A. soongaricum*, вводимая в МПД 5 дней, оказала статистически значимое противоопухолевое действие на лейкемию P388 у мышей: по сравнению с контролем в группе **I.3** УПЖ составило 36 % ($P < 0.001$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 36, 57 и 33.0 % соответственно (табл. 1). Однако настойка *A. soongaricum* по своей противоопухолевой активности уступала циклофосфану. Настойка *A. soongaricum*, вводимая ежедневно в дозе 12.5 % от МПД (метрономная терапия), не оказала значимого противоопухолевого действия на лейкемию P388 у мышей; можно только отметить увеличение максимальной продолжительности жизни в группе **I.4** на 33 % по сравнению с контролем. Аддитивный эффект настойки *A. soongaricum* в комбинации с циклофосфаном в группе **I.5** в данной схеме эксперимента не был получен. Противоопухолевый эффект комбинации настойки *A. soongaricum* и циклофосфана, вводимых в половинных дозах, по

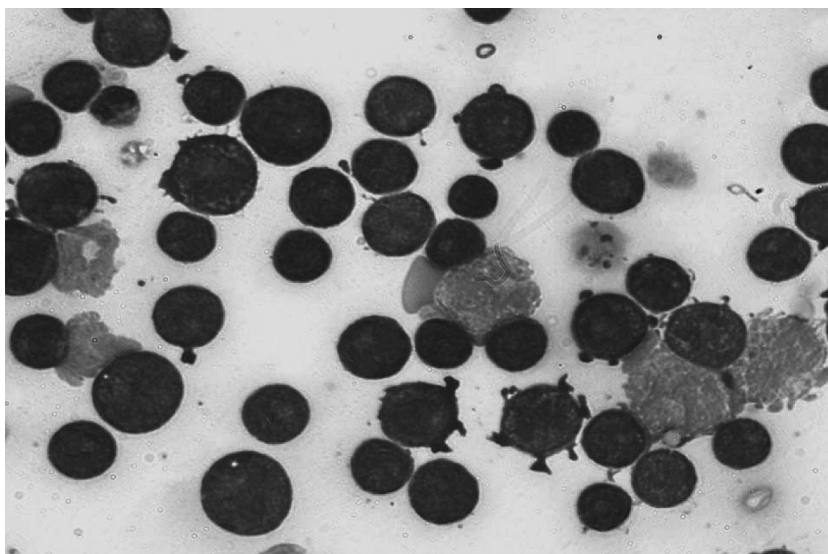


Рис. 1. Цитологическая картина лимфоцитарной лейкемии P388 у мыши DBA/2 (мазок асцитической жидкости), окраска по Лейшману, $\times 150$.

ТАБЛИЦА 1

Влияние настойки *Aconitum soongaricum*, циклофосфана и комбинации настойки *A. soongaricum* с циклофосфаном на выживаемость мышей после перевивки лимфоцитарной лейкемии P388

Группа животных	N	СПЖ, дни	УПЖ, %	Продолжительность жизни, дни		
				медиана	минимальная	максимальная
I.1. Контроль	10	10.7 \pm 0.5		11	7	12
I.2. Циклофосфан (150 мг/кг)	9	27.0 \pm 3.9***	152	23	17	54
I.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД 5 дней	10	14.6 \pm 0.5***	36	15	11	16
I.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 12.5 % от МПД ежедневно	10	11.4 \pm 0.7	6	11	7	16
I.5. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 1/2 от МПД 5 дней + циклофосфан 75 мг/кг	6	22.3 \pm 1.7***	109	21	16	29

Примечание. К табл. 1—6. N — число эффективных животных, т. е. погибших от опухолевого процесса, а не от токсического действия препаратов. СПЖ — средняя продолжительность жизни, $M \pm m$. УПЖ — увеличение продолжительности жизни по сравнению с контролем. МПД — максимально переносимая доза. Разница с контролем статистически значима: * — при $P < 0.05$, ** — при $P < 0.01$, *** — при $P < 0.001$.

всем показателям был выше, чем у настойки *A. soongaricum*, вводимой в МПД, но меньше, чем у циклофосфана, вводимого в дозе 150 мг/кг (табл. 1).

Эксперимент II. Результаты изучения противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели лимфоидной лейкемии L1210 у мышей самок DBA/2.

Во всех 4 экспериментальных группах животных лейкемия L1210 перевилась успешно. Все мыши во всех четырех группах погибли от прогрессирования лейкоза. В группе **II.2** наблюдали токсическое действие циклофосфана в виде потери массы тела мышей. На основании цитологического анализа клеток асцитической жидкости поставлен диагноз лимфоидной лейкемии. В группе **II.3** сразу после введения настойки *A. soongaricum* в МПД у части мышей наблюдали признаки острой токсичности: заторможенность или возбуждение, двигательные нарушения, учащение дыхания, слюноотделение. Видимых токсических эффектов настойки *A. soongaricum* в группе **II.4** не зарегистрировано.

В табл. 2 приведены средняя продолжительность жизни и другие показатели выживаемости мышей с перевитой лимфоидной лейкемией L1210 и подвергавшихся воздействию настойки *A. soongaricum* и циклофосфана. По сравнению с контролем в группе **II.2** с воздействием циклофосфана УПЖ составило 271 % ($P < 0.001$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 271, 186 и 244 % соответственно.

Настойка *A. soongaricum*, вводимая в МПД 5 дней, оказала статистически значимое противоопухолевое действие на лейкемию L1210 у мышей: по сравнению с контролем в группе **II.3** УПЖ составило 33 % ($P < 0.001$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 29, 14 и 56 % соответственно (табл. 2). Однако настойка *A. soongaricum* по своей противоопухолевой активности уступала циклофосфану. Настойка *A. soongaricum* в группе **II.4**, вводимая ежедневно в дозе 12.5 % от МПД (метрономная терапия), не оказала значимого противоопухолевого действия на лейкемию L1210 у мышей (табл. 2).

Эксперимент III. Результаты изучения противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюиса у мышей самок C57Bl.

Во всех 5 экспериментальных группах у всех животных карцинома легкого Льюиса перевилась успешно. В группах **III.2**, **III.3** и **III.4** погибли соответ-

ТАБЛИЦА 2

Влияние настойки *Aconitum soongaricum* и циклофосфана на выживаемость мышей после перевивки лимфоидной лейкемии L1210

Группа животных	N	СПЖ, дни	УПЖ, %	Продолжительность жизни, дни		
				медиана	минимальная	максимальная
II.1. Контроль	10	8.4 ± 0.22		8.5	7	9
II.2. Циклофосфан 150 мг/кг	10	31.2 ± 2.51***	271	31.5	20	40
II.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД 5 дней	10	11.2 ± 0.71***	33	11	8	14
II.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 12.5 % от МПД ежедневно	15	8.1 ± 0.19		8	7	9

ственно 2, 2 и 1 мышь от токсических эффектов вводимых препаратов. Все остальные мыши погибли от прогрессирования опухолевого процесса. При гистологическом исследовании образцов подкожных опухолей, перевитых животным, выявлена картина низкодифференцированной эпидермоидной карциномы легкого (рис. 2).

Результаты изучения влияния настойки *A. soongaricum* и циклофосфана на рост карциномы легкого Льюиса представлены в табл. 3. По сравнению с контролем в группе **III.2** в результате лечения циклофосфаном ТРО было статистически значимым во все сроки после перевивки карциномы легкого Льюиса и составляло от 67 до 81 %.

Настойка *A. soongaricum* тормозила рост карциномы легкого Льюиса только в группе **III.5** при введении в дозе 25 % от МПД ежедневно в течение 30 дней (метрономная терапия). По сравнению с контролем в группе **III.5** ТРО было статистически значимым на 7-й и 9-й день после перевивки опухоли и составило соответственно 41 и 45 %; на 14-й и 18-й день отмечена тенденция к увеличению ТРО (соответственно 21 и 18 %, $P > 0.05$). Однако противоопухолевое действие препарата сравнения было сильнее. Настойка *A. soongaricum* при введении в МПД однократно (группа **III.3**) и в 25 % от МПД однократно (группа **III.4**) не тормозила рост карциномы легкого Льюиса, наоборот, выявлена тенденция к увеличению средних объемов опухоли. Средние объемы опухоли в различные дни после перевивки были больше на 12—34 % по сравнению с контролем, но ни в одном случае разница не была статистически значимой ($P > 0.05$, табл. 3).

В табл. 4 приведены средняя продолжительность жизни и другие показатели выживаемости мышей с перевитой карциномой легкого Льюиса и подвергавшихся воздействию настойки *A. soongaricum* и циклофосфана. Препарат сравнения циклофосфан значительно увеличивал выживаемость мышей по сравнению с контролем, в группе **III.2** УПЖ составило 101 %, медиана, мини-



Рис. 2. Гистологическая картина эпидермоидной карциномы легкого Льюиса у мыши С57В1, окраска гематоксилин/эозином, $\times 150$.

ТАБЛИЦА 3

Влияние настойки *Aconitum soongaricum* и циклофосфана на средний объем карциномы легкого Льюиса (мм³) в различные дни после перевивки у мышей самок

День опыта	Группа животных				
	III.1. Контроль	III.2. Циклофосфан 200 мг/кг	III.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД однократно	III.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 25 % от МПД однократно	III.5. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 25% от МПД 30 дней
	Число эффективных животных				
	7	5	7	5	6
10-й	297 ± 30	<u>58 ± 8***</u> 81	<u>331 ± 116</u> +12	<u>318 ± 83</u> +7	<u>174 ± 19**</u> 41
12-й	498 ± 85	<u>131 ± 11***</u> 74	<u>515 ± 187</u> +3	<u>620 ± 138</u> +24	<u>272 ± 18*</u> 45
14-й	556 ± 53	<u>176 ± 31***</u> 68	<u>506 ± 146</u> 9	<u>716 ± 126</u> +29	<u>438 ± 67</u> 21
16-й	627 ± 44	<u>204 ± 21***</u> 67	<u>761 ± 133</u> +21	<u>831 ± 111</u> +32	<u>621 ± 72</u> 1
18-й	1085 ± 195	<u>339 ± 30***</u> 69	<u>1459 ± 487</u> +34	<u>1457 ± 289</u> +34	<u>894 ± 150</u> 18
20-й	2508 ± 493	<u>721 ± 56***</u> 71	<u>2970 ± 633</u> +18	<u>2453 ± 869</u> 2	<u>2458 ± 147</u> 2

Примечание. К табл. 3 и 5. 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.

мальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 83, 100 и 189 % соответственно (табл. 4).

По всем показателям настойка *A. soongaricum* при всех дозах и схемах введения не влияла на выживаемость мышей с перевитой карциномой легкого Льюиса. Можно только отметить тенденцию к увеличению выживаемости при

ТАБЛИЦА 4

Влияние настойки *Aconitum soongaricum* и циклофосфана на выживаемость мышей после перевивки эпидермоидной карциномы легкого Льюиса

Группа животных	N	СПЖ, дни	УПЖ, %	Продолжительность жизни, дни		
				медиана	минимальная	максимальная
III.1. Контроль	7	26.6 ± 3.7		32	13	36
III.2. Циклофосфан 200 мг/кг	6	53.3 ± 6.3***	101	58.5	26	68
III.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД однократно	5	23.7 ± 3		23	14	34
III.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 25 % от МПД однократно	7	24 ± 4.2		19	14	43
III.5. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 25 % от МПД 30 дней	5	29.2 ± 3.7	10	29	18	39

введении настойки *A. soongaricum* в 25 % от МПД в виде метрономной терапии: по сравнению с контролем в группе III.5 УПЖ составило 10 %, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились соответственно на 38 и 8 %.

Эксперимент IV. Результаты изучения противоопухолевой активности настойки *A. soongaricum* на модели меланомы B16 у мышей самок F1 CBA × C57Bl.

Во всех 4 экспериментальных группах у всех животных меланома B16 перевилась успешно. В контрольной группе 1 мышь погибла на ранних сроках в результате неудачной манипуляции, остальные мыши погибли от прогрессирования меланомы. При гистологическом исследовании образцов подкожных опухолей, перевитых животным, выявлена картина низкодифференцированной меланомы (рис. 3). В группе IV.4 с введением настойки *A. soongaricum* по типу метрономной терапии токсических эффектов не зарегистрировано. В группе IV.3 сразу после введения настойки *A. soongaricum* в МПД у части мышей наблюдали признаки острой токсичности: заторможенность или возбуждение, двигательные нарушения, учащение дыхания, слюноотделение; 2 мыши погибли через короткое время после введения настойки от токсического эффекта.

Результаты изучения влияния настойки *A. soongaricum* и циклофосфана на рост меланомы B16 представлены в табл. 5. По сравнению с контролем в группе IV.2 в результате лечения циклофосфаном ТРО было статистически значимым во все сроки после перевивки меланомы B16 и составляло от 70 до 81 %.

По сравнению с контролем в группе IV.3 настойка *A. soongaricum*, вводимая в МПД пятикратно, статистически значимо тормозила рост меланомы с 7-го по 18-й день после перевивки опухоли, максимальное ТРО было отмечено на 7-й день и составило 41 %. Противоопухолевые эффекты настойки *A. soongaricum*, вводимой в 12.5 % от МПД в виде метрономной терапии, были

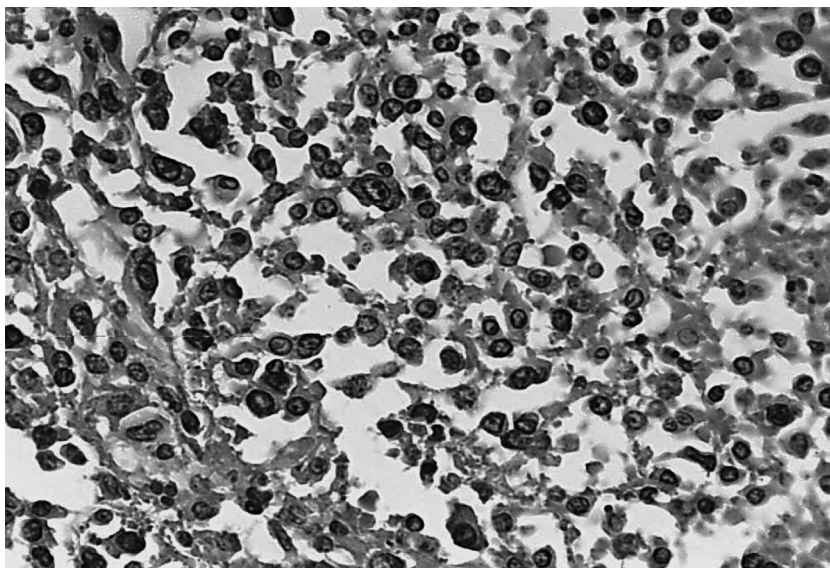


Рис. 3. Гистологическая картина меланомы B16 у мыши F1 CBA × C57Bl, окраска гематоксилин/эозином, × 150.

ТАБЛИЦА 5

Влияние настойки *Aconitum soongaricum* и циклофосфана на средний объем меланомы В16 (мм³) в различные дни после перевивки у мышей самок

День опыта	Группа животных			
	IV.1. Контроль	IV.2. Циклофосфан 200 мг/кг	IV.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД 5 дней	IV.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 12.5 % от МПД ежедневно
	Число эффективных животных			
	9	12	10	8
7-й	108 ± 12	<u>20 ± 6***</u> 81	<u>64 ± 8*</u> 41	<u>57 ± 5***</u> 47
12-й	1479 ± 86	<u>355 ± 34***</u> 76	<u>1063 ± 69*</u> 28	<u>1266 ± 160</u> 14
14-й	1759 ± 93	<u>474 ± 37***</u> 73	<u>1203 ± 97**</u> 32	<u>1496 ± 207</u> 9
18-й	3254 ± 167	<u>813 ± 45***</u> 75	<u>2484 ± 264*</u> 24	<u>2741 ± 481</u> 16
21-й	5809 ± 414	<u>1743 ± 110***</u> 70	<u>6008 ± 902</u> +3	<u>4692 ± 805</u> 19

слабее: по сравнению с контролем в группе IV.4 на 7-й день после перевивки опухоли ТРО было статистически значимым и максимальным и составило 47 %, в остальные дни после перевивки опухоли ТРО было статистически незначимым и составляло от 9 до 19 %. Однако противоопухолевое действие препарата сравнения было сильнее.

В табл. 6 приведены средняя продолжительность жизни и другие показатели выживаемости мышей с перевитой меланомой В16 и подвергавшихся воздействию настойки *A. soongaricum* и циклофосфана. По сравнению с контролем в группе IV.2 с воздействием циклофосфана УПЖ составило 51 % ($P < 0.01$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 33, 27 и 89 % соответственно.

Настойка *A. soongaricum*, вводимая в МПД пятикратно, увеличивала выживаемость мышей: по сравнению с контролем в группе IV.3 УПЖ составило 35 % ($P < 0.01$), медиана, минимальная и максимальная продолжительность жизни увеличились на 23, 14 и 57 % соответственно. Однако препарат сравнения увеличивал выживаемость мышей несколько сильнее. Настойка *A. soongaricum* в группе IV.4, вводимая в 12.5 % от МПД в виде метронормной терапии, существенно не влияла на выживаемость мышей.

Таким образом, настойка *A. soongaricum*, вводимая в ранее установленных наиболее эффективных дозах и схемах (Алефилов и др., 2012), статистически значимо тормозила рост опухолей во всех четырех изученных перевиваемых штаммах: увеличивала СПЖ мышей с лимфоцитарной лейкемией Р388 и лимфоидной лейкемией L1210 соответственно на 36 и 33 %; у мышей с карциномой легкого Льюиса уменьшала средний объем опухоли с максимальным ТРО 45 %; у мышей с меланомой В16 уменьшала средний объем опухоли с максимальным ТРО 47 % и увеличивала СПЖ животных на 35 % (табл. 1—6). С учетом выявленной ранее способности настойки *A. soongaricum* тормозить рост карциномы Эрлиха у мышей (Алефилов и др., 2012) можно полагать, что

ТАБЛИЦА 6

Влияние настойки *Aconitum soongaricum* и циклофосфана на выживаемость мышей после перевивки меланомы В16

Группа животных	N	СПЖ, дни	УПЖ, %	Продолжительность жизни, дни		
				медиана	мини-мальная	макси-мальная
IV.1. Контроль	9	24.3 ± 0.7		24	22	28
IV.2. Циклофосфан 200 мг/кг	10	36.7 ± 3.4**	51	32	28	53
IV.3. Настойка <i>A. soongaricum</i> в МПД 5 дней	8	32.8 ± 2.7**	35	29.5	25	44
IV.4. Настойка <i>A. soongaricum</i> в 12.5 % от МПД ежедневно	12	22.6 ± 1.4		22	17	33

она тормозит рост опухолей как минимум пяти различных гистологических типов, т. е. обладает достаточно широким спектром противоопухолевой активности. Наиболее выраженные противоопухолевые эффекты на изученных моделях проявились при введении настойки *A. soongaricum* в МПД ежедневно курсом в течение 5 дней.

Интересно отметить, что и при введении настойки *A. soongaricum* по типу метрономной терапии на некоторых моделях достигнут статистически значимый противоопухолевый эффект. В последнее время метрономная терапия рассматривается как один из новых путей химиотерапии, позволяющий существенно снизить токсичность противоопухолевых препаратов без значительного уменьшения их эффективности (Моисеенко, Чубенко, 2009). Принцип метрономной терапии заключается в том, что противоопухолевый препарат применяется в дозе, заведомо ниже максимально эффективной, но в течение длительного времени. Настойка *A. soongaricum* при применении в дозе 25 % от МПД ежедневно в течение 30 дней оказывает противоопухолевое действие на карциному легкого Льюиса у мышей с максимальным ТРО 45 %, а при применении ее в дозе 12.5 % от МПД ежедневно до конца жизни мышей оказывает противоопухолевое действие на меланому В16 с максимальным ТРО 47 %. В то же время настойка *A. soongaricum*, вводимая в дозе 12.5 % от МПД ежедневно до конца жизни мышей, не оказывает противоопухолевого действия на лимфоцитарную лейкемию Р388 и лимфоидную лейкемию L1210. По-видимому, оптимальные ежедневные дозы настойки *A. soongaricum* для метрономной терапии находятся в пределах от 12.5 до 25 % от максимальной эффективной дозы (в нашем случае это МПД), но метрономная терапия с помощью настойки может быть эффективной только для опухолей некоторых гистологических типов. Полученные экспериментальные результаты позволяют предположить, что метрономная терапия настойкой *A. soongaricum* будет неэффективной при лейкозах, но может быть эффективной при солидных опухолях.

Клубни *A. soongaricum* содержат 1.2—3.4 % алкалоидов, таких как аконитин, аконифин, зонгорин, ацетилзонгорин, неолин, норзонгорин, ацетилзонгорамин, зонгорамин, напеллин, ацетилнапеллин, караколин, изоболдин, фенил-β-нафтиламин, караколидин (Растительные..., 1985). Считается, что за противоопухолевую активность экстрактов из *A. soongaricum* и других видов *Aconitum* отвечают алкалоиды. В исследованиях *in vitro* на культурах раковых

клеток установлена противоопухолевая активность отдельных алкалоидов растений рода *Aconitum*, таких как аконитин (Fraser et al., 2003), ликаконитин (Kim et al., 1998), других дитерпеноидных (Hazawa et al., 2011; Wada et al., 2007, 2011) и нордитерпеноидных алкалоидов (de Inés et al., 2006). Среди применяемых сегодня в клинике противоопухолевых препаратов имеются средства растительного происхождения, действующими веществами которых являются алкалоиды из барвинка розового *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (винбластин, виндезин, винкрестин, винорелбин) и алкалоиды из коры тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia* Nutt. (таксол, доцетаксел), которые взаимодействуют с белками микротрубочек, в результате чего происходит остановка метафазы и подавление митоза опухолевых клеток (Стуков и др., 2012). Однако алкалоиды *A. soongaricum* по своей химической структуре отличаются от алкалоидов *C. roseus* и *T. brevifolia*. О возможных механизмах противоопухолевого действия алкалоидов *A. soongaricum* в литературе сведений мало, но имеющиеся данные позволяют предположить, что механизмы противоопухолевого действия алкалоидов этого растения могут быть принципиально иными, чем у алкалоидов *C. roseus* и *T. brevifolia*. Так, аконитин влияет на функциональную экспрессию клеточных натриевых каналов, что ассоциируется с гибелью клеток рака предстательной железы (Fraser et al., 2003). Ликаконитин угнетает функцию гена MDR-1, высокая экспрессия которого связана с развитием резистентности раковых клеток к цитостатикам (Kim et al., 1998). Поэтому, несмотря на то что на всех четырех изученных нами моделях противоопухолевая активность настойки *A. soongaricum* уступала противоопухолевой активности препарата сравнения циклофосфана, *A. soongaricum* и его отдельные алкалоиды являются перспективными для создания принципиально нового противоопухолевого препарата растительного происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартизованная настойка клубней аконита джунгарского *Aconitum soongaricum* Stapf обладает широким спектром противоопухолевой активности и способна тормозить рост перевиваемых опухолей различных штаммов у мышей. Наиболее выраженные противоопухолевые эффекты настойки *A. soongaricum* проявляются при ее пероральном курсовом применении в максимально переносимой дозе (МПД), составляющей 16.3 мл/кг массы тела в разведении водой очищенной 1:10, ежедневно в течение 5 дней. Настойка *A. soongaricum*, вводимая в МПД в течение 5 дней, оказывает противоопухолевое действие на лимфоцитарную лейкемию P388 и лимфоидную лейкемию L1210, перевитых внутрибрюшинно мышам самкам DBA/2: увеличение продолжительности жизни (УПЖ) составляет соответственно 36 и 33 %; а также — на меланому B16, перевитую внутримышечно мышам самкам F1 CBA × C57Bl: максимальное торможение роста опухоли (ТРО) составляет 41 %, УПЖ — 35 %. Настойка *A. soongaricum* проявляет также противоопухолевое действие на солидные опухоли при пероральном применении по типу метронормной терапии. Настойка *A. soongaricum* при введении в дозе 25 % от МПД ежедневно в течение 30 дней оказывает противоопухолевое действие на эпидермоидную карциному легкого Льюиса, перевитую подкожно мышам самкам C57Bl: максимальное ТРО составляет 45 %; а при введении в дозе 12.5 % от МПД ежедневно до конца жизни оказывает противоопухолевое действие на меланому B16, перевитую внутримышечно мышам самкам F1 CBA × C57Bl: максимальное ТРО составляет 47 %.

Противоопухолевые эффекты настойки *A. soongaricum* по своей выраженности уступают препарату сравнения цитостатику циклофосфану, вводимому мышам внутримышечно однократно в дозе 150 или 200 мг/кг массы тела. Однако алкалоиды, содержащиеся в настойке *A. soongaricum*, по своей химической структуре и механизмам действия отличаются от применяемых в клинической практике препаратов на основе алкалоидов из барвинка розового и тихоокеанского тиса, поэтому *A. soongaricum* и его отдельные алкалоиды являются перспективными для создания нового противоопухолевого препарата растительного происхождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алефиров А. Н., Беспалов В. Г., Стуков А. Н., Муразов Я. Г., Семёнов А. Л., Крупская Е. О. Противоопухолевая активность настойки *Aconitum soongaricum* (*Ranunculaceae*) на модели карциномы Эрлиха // Раст. ресурсы. 2012. Т. 48, вып. 3. С. 428—442.
- 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 // Актуальные пробл. соврем. онкологии. 1983. № 2. С. 22—24.
- 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.
- Моисеенко В. М., Чубенко В. А. Экспериментально-клиническое обоснование применения метронимной терапии у больных с диссеминированными солидными новообразованиями // Вопр. онкологии. 2009. Т. 55, № 3. С. 327—334.
- 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* Koelle) // 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.
- 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.
- Стуков А. Н., Гершанович М. Л., Беспалов В. Г., Махнова Е. В., Филатова Л. В., Семиглазова Т. Ю., Вершинина С. Ф., Бланк М. А., Бланк О. А. Классификация противоопухолевых препаратов // Медлайн экспресс. 2012. № 2. С. 20—24.

- 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⁺ 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.
- Gutser U. T., Friese J., Heubach J. F., Matthiesen T., Selve N., Wilffert B., Gleitz J. Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of *Aconitum spec.* // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 1998. Vol. 357. P. 39—48.
- Hazawa M., Takahashi K., Wada K., Mori T., Kawahara N., Kashiwakura 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.
- Singhuber J., Zhu M., Prinz S., Kopp B. *Aconitum* in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk? // *J. Ethnopharmacol*. 2009. Vol. 126. P. 18—30.
- 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., Kashiwakura 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., Kashiwakura 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.

Институт токсикологии ФМБА,
Научно-исследовательский институт
онкологии им. Н. Н. Петрова
г. Санкт-Петербург

Поступило 6 XII 2012

ANTITUMOR ACTIVITY OF *ACONITUM SOONGARICUM*
(*RANUNCULACEAE*) TINCTURE IN MODELS OF TRANSPLANTED
LEUKEMIAS AND SOLID TUMORS

A. N. Alefirov, V. G. Bepalov, A. N. Stukov, Ya. G. Murazov,
A. L. Semenov, E. E. Lesiovskaya

SUMMARY

Spectrum of antitumor activity of standardised tincture from tubers of *Aconitum soongaricum* Stapf in comparison with cyclophosphamide was studied in four models of transplanted tumors in 180 female mice. *A. soongaricum* tincture administered perorally at a maximal tolerable dose (MTD) 16.3 ml/kg of body weight in dilution by the distilled water 1:10 daily within 5 days and also at a dose of 25 % from MTD daily within 30 days or 12.5 % from MTD daily till the end of a life significantly inhibited growth of the tumors: increased average life span of mice with lymphocytic leukemia P388 and lymphoid leukemia L1210 by 36 and 33 %, accordingly; reduced tumor average volume with the 45 % maximum tumor growth inhibition in mice with epidermoid Lewis lung carcinoma; reduced tumor average volume with the 47 % maximum tumor growth inhibition in mice with melanoma B16 and increased average life span of the animals by 35 %. In spite of the fact that the antitumor effects of *A. soongaricum* tincture was weaker compared with cyclophosphamide administered intramuscularly at a single dose of 150 or 200 mg/kg of body weight *A. soongaricum* and its separate alkaloids are perspective for creation of plant origin antitumor drug of new group.

Key words: *Aconitum soongaricum*, tincture, antitumor activity, transplanted tumors, mice.

Раст. ресурсы, вып. 3, 2013

**АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ЭКСТРАКТОВ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ ВЬЕТНАМА**

© *В. Т. Т. Чан, Н. П. Мищенко,¹ С. А. Федорев, Х. М. Н. Во,*
В. Н. Х. Чан, Л. М. Буй

Впервые проведено сравнительное изучение антиоксидантных и антирадикальных свойств этанольных экстрактов из 28 видов бурых (Phaeophyta), шести видов красных (Rhodophyta) и пяти видов зеленых (Chlorophyta) морских водорослей, собранных у побережья центрального Вьетнама, и определено суммарное содержание в них фенольных соединений.

Экстракты из бурых водорослей обладают антиоксидантной активностью и высокой способностью восстанавливать трехвалентное железо. Экстракты из зеленых водорослей обладают высокой антирадикальной активностью. Только для изученных

¹ E-mail: mischenkonp@mail.ru