

активністю цитотоксину були стійкі до ампіциліну, ампіциліну / сульбактаму, цефотаксиму, цефтазідіму, ципрофлоксацину, тикарциліну і гентаміцину. Однак ізоляти з низькою активністю цитотоксину були стійкі до невеликої кількості антибіотиків, включаючи ампіцилін, амоксицилін і тикарцилін. Цитотоксичність *Kl. oxytoca* була вище в дитячій популяції (до 15 років).

**Висновки.** Таким чином, стійкість *Kl. oxytoca* до антибіотиків, що мають дуже широке застосування в реальній практиці, створює передумови щодо формування надмірної щільності популяції таких штамів в умовах дисбіозної реакції в порівнянні зі станом еубіозу. А виявлений взаємозв'язок між формуванням стійкості до антибіотиків і активною продукцією цитотоксину розкриває ще один механізм реалізації патогенного потенціалу такими штамми. Цей механізм асоціюється з наявністю у *Kl. oxytoca* всіх генів адгезії і більшою цитотоксичністю, що повинно бути враховано при призначенні хіміотерапевтичних засобів.

## **ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕКТИНІВ ОМЕЛИ БІЛОЇ (*VISCUM ALBUM*)**

**Кузнєцова В.Ю., Кравченко В.М., Сенюк І.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*Kuznetsova.victoria@ukr.net*

**Вступ.** Серед різноманітних засобів, що використовуються у лікарській альтернативній терапії онкологічних захворювань, особливу увагу привертає ряд препаратів, що мають стійкий попит протягом десятиліть, до теперішнього часу широко застосовуються для лікування раку, але, тим не менш, не увійшли до числа конвенціональних лікарських засобів (ЛЗ). Ймовірно, це обумовлено рядом факторів. По-перше, ці препарати природного походження, мають складний композиційний склад і, як наслідок, їх важко стандартизувати. Їх активність і токсичність залежить від технології отримання вихідної сировини, технології приготування лікарських форм різними виробниками. По-друге, протягом тривалого часу спроби експериментально обґрунтувати протипухлинну активність таких препаратів, як правило, були не надто переконливими. Можливо, що до таких препаратів взагалі не можуть розглядатися стандартні моделі скринінгу речовин на протипухлинну активність, які застосовуються при вивченні класичних протипухлинних препаратів. Слід додати, що механізми дії цих препаратів залишалися тривалий час невідомими, так як у той час наявними методами їх було неможливо встановити. Як наслідок, не проводилися

масштабні клінічні випробування, які з достатнім ступенем впевненості могли б підтвердити або відхилити доцільність практичного застосування цих препаратів для лікування онкологічних хворих.

Ситуація почала змінюватися в останні 10-15 років. Застосування нових методів молекулярно-біологічних досліджень дозволило виявити деякі особливості дії ряду препаратів лікарської альтернативної терапії раку, які, як виявилось, багато у чому схожі з дією сучасних таргетних препаратів.

Вдалося встановити фітохімічний склад цих комплексних препаратів, виділити найбільш активні складові, що виявляють найбільший протипухлинний ефект. І, нарешті, розвиток генної інженерії та медичної хімії надало змогу виділити «чисті» сполуки, що дозволяє отримувати стандартизовані препарати для всебічного експериментального та клінічного вивчення.

Серед таких засобів лікарської альтернативної терапії раку слід зазначити препарати, одержані з рослини омели білої (*Viscum album L.*) у вигляді екстрактів, їх окремих компонентів (лектин, агглютинін), а останнім часом у вигляді рекомбінантного препарату. Екстракти омели здавна (понад півстоліття) використовуються в альтернативній терапії, особливо у таких країнах Західної Європи, як Швейцарія, Німеччина, Франція, Австрія.

Аналіз літературних даних свідчить що у країнах Європи й у даний час до 40% хворих злюкисними пухлинами на тому чи іншому етапі захворювання звертаються до препаратів омели білої.

Отже, пошук альтернативної терапії онкологічних захворювань на основі рослинних ЛЗ вкрай актуальний та направлений на вирішення питань фармакокорекції зазначеної розповсюдженої патології.

**Метою дослідження** став аналіз накопичених наукових даних щодо різних ЛЗ з омели білої, які потенційно можуть стати основою для створення нового ефективного протипухлинного препарату.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження слугували експериментальні та клінічні наукові статті з англійських медичних журналів. Для досягнення поставленої мети були використані методи дискурсивного, текстового та порівняльного аналізу.

**Результати та обговорення.** Омела біла відноситься до роду напівпаразитарних рослин, уявляє собою невеликий чагарник або траву, що росте на гілках дерев. Омела паразитує на листяних (дуб, яблуня, груша, тополь, клен) і хвойних (ялища, сосна, модрина) деревах. Для приготування ЛЗ використовуються екстракти, які отримують з молодих гілок і листя. Слід зазначити, що у стародавніх кельтів омела вважалася священною рослиною.

У 1981 році Н. Franza повідомив про виділення з екстракту омели лектина *ML-I*, який з того часу став розглядатися як основна діюча речовина екстрактів омели білої. Лектини - це широко поширені у природі рослинні білки, які специфічно і зворотно зв'язують функціональні групи вуглеводів у складі глікопротеїнів і гліколіпідів клітинних мембран, у тому числі пухлинних клітин. Лектини омели білої відносяться до рослинних білків, інактиваторів рибосом II типу. Лектини омели білої (*Viscum lectin*) належать до підгрупи токсичних інактиваторів рибосом поряд з рицином, абрієном, волкезіном. Для прояви цитотоксичної дії лектинів омели (індукції апоптозу), тобто для протипухлинного ефекту, необхідна як ензиматичний ланцюг *A*, так і здатність ланцюга *B* зв'язуватися з вуглеводами. Здатність лектинів індукувати апоптоз дала підставу для висунення гіпотези, згідно з якою ендogenous лектини є філогенетично раннім механізмом для елімінації з організму клітин зі зміненою структурою вуглеводів у клітинній мембрані. Значення лектина *ML-I* в біологічній активності препаратів омели встановлена у досліджах *in vivo* з очищеним *ML-I*. Доведено, що у результаті введення очищеного лектину кроликам, у крові тварин достовірно збільшується цитотоксичність натуральних кілерів, зростає кількість крупних гранулярних лімфоцитів, посилюється фагоцитарна активність гранулоцитів. Аналогічні зміни спостерігалися у хворих на рак молочної залози, які отримували лікування екстрактом омели білої. Ці результати розцінюються як експериментальне підтвердження зв'язку імуномодулюючої дії екстракту з наявністю у ньому лектину *ML-I*.

Окрім лектинів екстракти омели білої містять віскотоксин, пептиди Куттата, полісахариди, алкалоїди, вісцин і везікл, але їх роль у біологічних ефектах екстрактів омели білої ще невивчені. З початку 2000-х років для практичного застосування і дослідження використовують екстракти, стандартизовані за змістом лектинів. У Європі протягом майже семи десятиліть для онкологічних хворих і практикуючих лікарів став популярний запатентований препарат Іскадор, що уявляє собою ферментований, отриманий за спеціальною технологією водний екстракт з листя омели білої.

Модифікаціями Іскадора є препарати Іскадор *QU*, який створюється шляхом ферментації водного екстракту омели, що росте на дубі, Іскадор *M*, сировиною для якого служить омела біла, зростаюча на яблунях, Іскадор *P*, що готується з омели, що росте на сосні, Іскадор *A* є екстрактом омели білої, яка паразитує на ялиці. Відзначається, що препарати Іскадора, отримані з різної сировини, можуть відрізнятися за імуномодулюючою і протипухлинною активністю. Порівняльні дослідження цитотоксичності різних екстрактів на

клітинах раку сечового міхура і раку молочної залози виявили значні відмінності в їх активності у залежності від дерева-господаря.

Протипухлинні властивості лектинів омели досліджені в умовах *in vitro* і *in vivo*, причому в останньому випадку використовувалися різні шляхи введення препаратів, як системні (підшкірно, внутрішньовенно, перорально), так і місцеві (інтратуморально, інтраперетонеально). Дослідження *in vitro* проводилися з використанням різноманітних клітинних ліній пухлин людини (меланома, множинна мієлома, рак товстої кишки, пухлини центральної нервової системи, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак матки, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легкого, гепатоцелюлярний рак, рак сечового міхура, злоякісні лімфоми, гострий лейкоз). Значне число досліджень *in vitro* виконувалося на стандартних пухлинних клітинних лініях (меланома *B16*, рак товстої кишки *COLO*, рак молочної залози *MAXE401LL*, епідермальний рак *A253*, *HELA*, *MILT-4*, *MEM-223* та ін.). На усіх вивчених моделях виявлено дозозалежне пригнічення проліферації пухлинних клітин, у багатьох дослідженнях що поєднується з появою ознак, які вказують на індукцію апоптозу у пухлинних клітинах. На 6 різних лініях клітин множинної мієломи людини показано, що екстракт омели білої інгібує проліферацію клітин усіх ліній і збільшує кількість апоптичних клітин. Цитотоксична активність екстрактів омели білою виявлена на клітинах пухлин мозку. На 4 лініях медуллобластоми дітей виявлено, що під впливом цих препаратів знижується мітохондріальна активність і посилюється апоптоз пухлинних клітин. Порівняння 8 типів екстрактів, триманих з омели, що росте на різних деревах, показало, що усі екстракти діють на клітини усіх 4 ліній, але вираженість ефекту корелювала з вмістом у них лектинів.

У більшості випадків дослідження різних екстрактів омели білої показало, що цитотоксична активність препаратів досить корелювала з вмістом у них лектину *ML-I*, хоча є дані, що вказують на можливу роль у цьому ефекті і інших лектинів омели білої.

Дослідження *in vivo* проводилися як на пухлинних моделях пухлин різних штамів, так і на ксенографтах пухлин людини, трансплантованих імунодефіцитним мишам. Результати більшості експериментів вказують на наявність істотної протипухлинної активності у препаратів омели. Зафіксовані ефекти включали гальмування росту пухлин, їх часткову або повну регресію, продовження життя онкохворих піддослідних тварин. Експерименти на пухлинах виконувалися на різних пухлинних штаммах (меланома *B16*, рак молочної залози *BT474*, гострий лімфобластний лейкоз *NALV-6*, рак товстої кишки *COLO*, неходжкінські лімфоми *NMR*, *L5178Y-ML25*, рак яєчників *SOT3*, саркоми *RAW-117D*, *L1*). Одноразове внутрішньоочеревинне введення одного з препаратів екстракту омели (*Isorel*)

мишам з перевитою меланомою *B16F10* приводило до зменшення розмірів пухлини на тлі численних вогнищ некрозу з супутніми запальними реакціями навколо пухлинної тканини. Протипухлинна дія препаратів омели може проявлятися як при системному, так і при місцевому веденні, при цьому місцеве введення вважають ефективнішим. В якості доказу наводяться результати експериментів, в яких мишам з трансплантованими в обидва стегна клітинами раку молочної залози вводили Isorel підшкірно в одну кінцівку дистальніше за пухлину. Відмічено значне уповільнення росту пухлини, а у декількох тварин майже повна регресія патологічного процесу кінцівці. У пухлині, що росте на протилежній кінцівці, також реєструвався протипухлинний ефект, але істотно слабкіший.

**Висновки.** Значна кількість хворих на онкологічні захворювання, які отримують хіміотерапію, не досягають повноцінного результату лікування, та не отримують бажаної тривалої ремісії. У той же час традиційне лікування, особливо новітніми сучасними препаратами достатньо недешево. Тому застосування засобів альтернативної терапії на основі субстанцій рослинного походження є перспективним напрямком у реалізації дієвих прийомів при лікуванні онкологічних патологій. Звичайно, при цьому необхідно чітко відокремити препарати альтернативної терапії, для яких є наукові та експериментальні дані щодо терапевтичного впливу на пухлинний процес, а також клінічні відомості про можливість отримання позитивної динаміки у хворих, від «шарлатанських» і «знахарських» способів лікування раку, які недопустимі у медичному співтоваристві.

