

НОВЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АЮРВЕДИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ С ЦИТОТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Н.В. Великая, кандидат мед. наук, ²В.Н. Залесский, кандидат мед. наук

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

²Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Резюме. У роботі наведено огляд нових протизапальних сполук Аюрведичної медицини з цитотоксичною дією для профілактики і лікування хронічних, зокрема онкологічних захворювань. Відомо, що надмірна активація білків прозапальної мережі або експресія NF-kB асоціюються з багатьма патологічними станами. Біоактивні компоненти аюрведичної рослинної сировини гальмували проліферацію пухлинних клітин і викликали їх апоптоз шляхом модуляції NF-kB сигналізації та супресії NF-kB регульованої експресії генів.

Ключові слова: Аюрведична медицина, протизапальні засоби, онкологічні захворювання, NF-kB

Резюме. В работе приведен обзор новых противовоспалительных соединений Аюрведической медицины с цитотоксическим действием для профилактики и лечения хронических, в том числе онкологических заболеваний. Известно, что избыточная активация белков провоспалительной сети или экспрессия NF-kB ассоциируются со многими патологическими состояниями. Биоактивные компоненты аюрведического растительного сырья тормозили пролиферацию опухолевых клеток и вызывали их апоптоз путем модуляции NF-kB сигнализации и супрессии NF-kB регулируемой экспрессии генов.

Ключевые слова: Аюрведическая медицина, противовоспалительные средства, онкологические заболевания, NF-kB

Summary. The review of new anti-phlogistics drugs of Ayurvedic medicine with cytotoxic effect for chronic (and cancer) diseases prophylactic and therapy is presented in this articles. Abnormal activation proteins of proinflammatory network or expression of NF-kB is clearly associated with a wide variety of pathologic condition. Bioactive compounds of Ayurvedic plants inhibit cancer cell proliferation and apoptosis through the modulation of NF-kB signaling pathway and suppression of NF-kB regulated gene expression.

Key words: Ayurvedic medicine, anti-phlogistics drugs, cancer diseases, NF-kB

Введение. Создание безопасных и эффективных лекарственных средств — основная задача современной фармакологии. Около 74% всех лекарств, одобренных FDA для лечения и профилактики рака, основаны на натуральных продуктах. Традиционная Аюрведическая медицина на протяжении почти 6 тысячелетий успешно продвигает концепцию физического и психического здоровья, древнейшие принципы жизни и долголетия эмпирическим путем [67]. В последние десятилетия, благодаря развитию методов молекулярно-генетической диагностики воспалительного ответа, целостный подход Аюрведической медицины получил научное обоснование при лечении многих мультифакторальных хронических заболеваний человека, вклю-

чая состояния, связанные с опухолевым процессом [10, 43, 56]. Большинство активных биокомпонентов аюрведических продуктов растительного происхождения способны модулировать воспалительные сигнальные каскады в клетке, связанные с вялотекущими хроническими заболеваниями [63]. Это способствовало появлению так называемой «реверсивной» фармакологии [64], развитие которой инициировало производство безопасных и эффективных аюрведических фитонутрицевтиков с противовоспалительными свойствами.

Как известно, центральным звеном воспалительных событий является ядерный фактор транскрипции NF-kB. NF-kB активируется многими сигналами, включающими провоспалительные цито-

кины (TNF- α , IL-1), а также Т- В-клеточные митогены, бактерии, вирусы, вирусные белки, липополисахариды (LPS), двухцепочечная РНК, физические и химические стрессоры [2]. Клеточные стресс-факторы, включающие ионизирующую радиацию и химиотерапевтические соединения, также активируют NF- κ B. Хотя NF- κ B был впервые открыт еще в 1986 году [2], тонкие механизмы его активации не полностью изучены до настоящего времени. В свете современных представлений, избыточная активация воспалительной сети или экспрессия NF- κ B ассоциируется со многими патологическими состояниями (рис. 3.2.1).

Аюрведические лекарственные травы и растения, их биоактивные компоненты и молекулы-мишени. Противовоспалительные свойства характерны для многих аюрведических продуктов растительного происхождения. Ниже приведено специфическое описание в соответствии с алфавитом этих лекарственных растений, биоактивных компонентов и молекулярных мишеней.

Abies pindrow. A. pindrow известно как «talasapratra» (санскрит) или «moginda» (синди), произрастающее в лесистой части Гималаев. Листья этого растения применяются при лихорадке, воспалении легких. Известно его антидиабетическое, анальгетическое, противовоспалительное, антиульцерогенное действие, а также наличие гипотензивного влияния и антистрессовой активности [52]. Пинитол (3-О-метил-хироинозитол), биокомпонент A. Pindrow, супрессирует активацию NF- κ B во многих опухолевых клетках, благодаря торможению активности I κ B киназы с последующей супрессией I κ B α , фосфорилирования, ядерной

транслокацией p65 и NF- κ B-зависимой экспрессией репортерного гена. Ингибирование NF- κ B активации способствует сверхрегуляции генных продуктов, связанных с воспалительным ответом (циклооксигеназа-2, Cox-2), пролиферацией (циклин D1), инвазией (MMP-9), ангиогенезом (VEGF) и клеточной выживаемостью (cIAP, XIAP, Bcl-2 и Bcl-xL). Супрессия этих генных продуктов пинитолом усиливала апоптоз, индуцированный TNF- α и противоопухолевыми антибиотиками, а также приводила к торможению TNF-инициированной инвазии опухолевых клеток [51].

Abrus precatorius. Листья, корни и семена этого растения (под названиями Индийский лакричник или крабий глаз, а также маленькая роза) используются для приготовления отваров с целью лечения симптомов лихорадки и кашля. Аброквиноны — изофлаванквиноны, изолированные из корня растения, обладают выраженной противовоспалительной и антиаллергической активностью [65] благодаря супрессии выхода медиаторов мастоцитов.

Abutilon indicum. В традиционной Аюрведической медицине экстракт A. indicum употребляется как болеутоляющее, слабительное, противовоспалительное и седативное средство. Водный экстракт растения обладает антидиабетическим действием и стимулирует секрецию инсулина [23].

Acacia arabica. Камедь A. arabica является источником биоактивных компонентов с противовоспалительной активностью и используется для лечения гингивитов и инициации высвобождения инсулина из бета-клеток островков поджелудочной железы у кроликов [66].

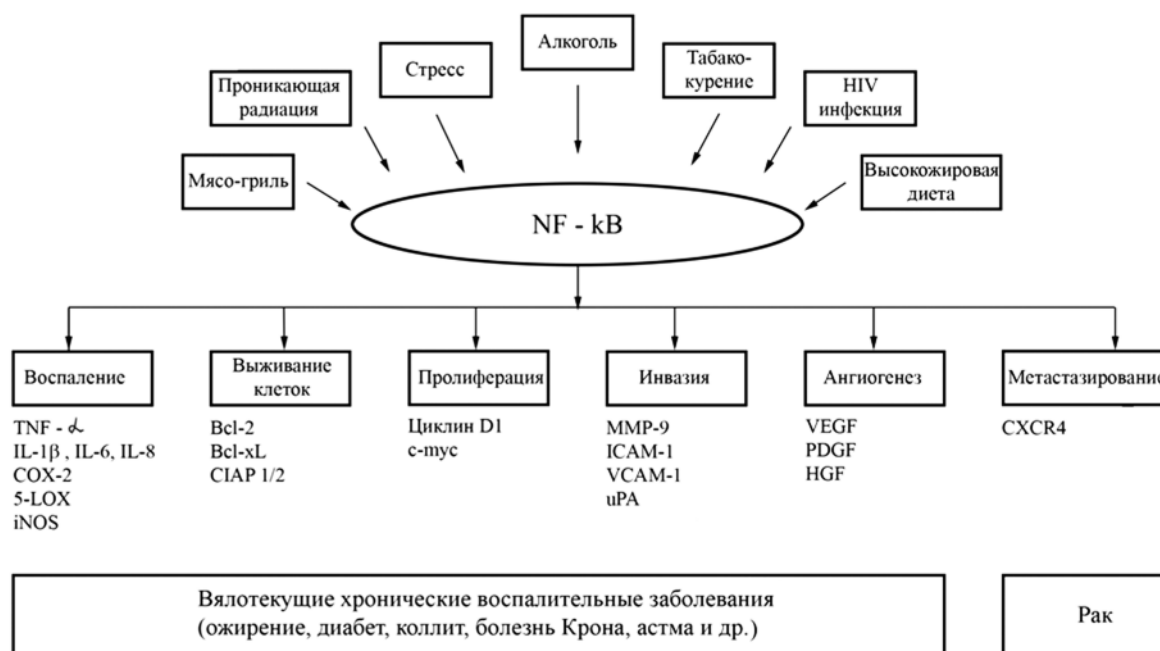


Рис. 3.2.1. Активация воспалительной сети внешнесредовыми факторами и их участие в развитии хронических воспалительных заболеваний человека [2].

Acacia catechu. В работе [6] отмечено противовоспалительное действие флавококсида из смеси *A. catechu*, содержащей также баикалин и катехин, эффективные в качестве двойного ингибитора ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы на фоне индукции NO синтетазы, экспрессии iNOS в LPS-стимулированных перитонеальных макрофагах у грызунов.

Acacia fatesiana. Плоды и цветы этого растения содержат биоактивные компоненты (акациан, фарнезиан А и фарнезиан В, дитерпены, тритерпены, флавоноиды и бетулиновую кислоту), которые отличаются умеренно выраженными противовоспалительными свойствами в культуре опухолевых клеток [32].

Achillea millefolium. Обладая противовоспалительным действием, этот растительный продукт нашел применение при циррозах, хронических гепатитах и сахарном диабете 2 типа. Показано, что биоактивный компонент *A. millefolium* («achimillic acid») проявлял цитостатическую активность против лейкозных клеток (линия P-388) у мышей *in vivo* [62].

Achyranthes aspera. Выявлен гипогликемический эффект биоактивных компонентов *A. aspera*, а также противовоспалительное их влияние при каррагенин-индуцированном отеке у крыс [13] и антиканцерогенный эффект при кожном канцерогенезе у мышей [9].

Acorus calamus. Растение является эффективным ароматическим стимулятором и мягким тонизирующим средством, а также обладает антидиабетической и гипополидемической активностью [68]. Противовоспалительное действие *A. calamus* медируется супрессией NF-kB и интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF-3) [25].

Aegle marmelos. Биоактивные компоненты *A. marmelos* (6-метил-4-хроманон и другие) ингибировали активацию IL-8 в клетках (линия IB-3-1 CF) *in vitro* [40]. Карденолид, периплогенид, изолированные из листьев *A. marmelos* защищали от доксорубин-индуцированной кардиомиотоксичности и перекисления липидов у животных-опухоленосителей путем повышения содержания в сыворотке крови креатин-киназы, глутаматпируваттрансаминазы и тканевого LPO [41]. Мармелин, содержащийся в этиловой фракции *A. marmelos*, супрессировал TNF- α -медируемую активацию и транслокацию NF-kB, ингибируя процессы AKT и ERK фосфорилирования в клетках пересаженной опухолевой ткани [55].

Allium sativum. Тиакремонон — серосодержащий биокомпонент *A. sativum* ингибировал активацию NF-kB, взаимодействуя с сульфгидрильными группами молекул NF-kB, и оказался довольно эффективным в лечении воспалительных суставных процессов. Другой биоактивный компонент *A. sativum* (1,2-винилдитиин) редуцировал избыточ-

ную массу тела, устраняя признаки хронического воспаления низких градаций в преадипоцитах человека и являясь, по существу, новым нутрицевтиком в борьбе с ожирением у человека [24].

Aloe vera. Эмодин — биоактивный компонент *A. vera* вызывает противовоспалительный эффект. Эмодин дозозависимо супрессировал активацию NF-kB в эндотелии пупочной вены человека. Он ингибировал деградацию IкВ на фоне торможения модуляции молекул адгезии (ICAM, VCAM и ELAM-1), содержащих промоторные участки мест присоединения к ним NF-kB в эндотелиальных клетках [28].

Alpinia galanga. Растение семейства имбириевых. Экстракт *A. galanga* замедляет активацию моноцитарных (THP-1) клеток человека, обусловленную различными провоспалительными сигналами, и редуцирует экспрессию воспаление-ассоциированных генов (NFKB1, IL-1 β , COX-2, MIP- α , MCP-1, IP-10) [14]. Биоактивный компонент имбиря (1'-ацетилсиксавикол, АСА) участвует в торможении индуцированного форболовым эфиром канцерогенеза кожи и слизистых оболочек [18] путем супрессии активации NF-kB. Супрессия оказалась не клеточно-специфическим процессом, так как активация и индуцибельной и конститутивной NF-kB блокировалась 1'-ацетилсиксавиколом. Этот биоактивный компонент имбиря ингибировал экспрессию NF-kB-ассоциированных репортерных генов, активированных TNFR-1, TNFR-связанных белковых доменов клеточной гибели (TRADD) и IкВ киназ. АСА также способствовал торможению индукции остеокластогенеза опухолевыми клетками человека, миеломными и эпителиальными раковыми клетками кожи у животных [19].

Azadirachta indica. Фитосоединение, выделенное из *A. indica*, обладало иммуномодулирующим, противовоспалительным, антибактериальным, антимутagenным и антиканцерогенным действием [61]. В частности, биоактивный компонент *A. indica* (азадирактин) вызывал противоопухолевый эффект через NF-kB-ассоциированные молекулы-мишени. Другой фитоконпонент из листьев *A. indica* (нимболид) также обуславливал выраженное противоопухолевое действие, тормозя пролиферацию и индуцируя апоптоз бластомных клеток [16].

Bauhinia variegata. Этанольный экстракт из корня растения *B. variegata*, вместе с главным его биоактивным компонентом (розеозидом), обладал антиканцерогенной и антимутагенной активностью у мышей (линия Швейцарских альбиносов), а также отличался защитным действием против развития N-нитрозодиэтиламинового канцерогенеза [44].

Berberis aristata. Фитоконпонент *B. aristata* (берберин) устранял NF-kB активацию, индуцированную многими провоспалительными сигналами и канцерогенами. Этот алкалоид также супресси-

ровал активацию конститутивной NF-κB опухолевых клеток [42]. Супрессия продуктов антиапоптотических генов вызывала берберин-ассоциированное усиление апоптоза, индуцированного TNF и химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами [42].

Boerhaavia diffusa. Алкалоид (пунарнавин) из растения *B. diffusa* эффективно редуцировал метастазирование меланомы B16F-10 путем усиления иммунновоспалительного ответа против метастатического прогрессирующего роста клеток меланомы [38].

Boswellia serrata. Экстракт измельченного корня растения *B. serrata* содержит бета-босвеллиевую кислоту, пентациклический тритерпен и камедь. Бета-босвеллиевая кислота ингибировала биосинтез лейкотриенов из эндогенной арахидоновой кислоты в интактных периферических мононуклеарных нейтрофилах благодаря торможению 5-LOX [46]. Биоактивный компонент *B. serrata* тормозил рост клеток злокачественной глиомы [12], рака толстого кишечника [35, 36], лейкемии [8], меланомы [69], гепатомы [34] и опухоли предстательной железы [57]. Проапоптотический эффект корня растения *B. serrata* на глиомных клетках медирировался с помощью механизма торможения топоизомеразы I и II без ингибирования фрагментации ДНК [12] и снижения регуляции циклина D₁, Bcl-2 и Bcl-xL. Клетки гепатомы апоптотировали согласно механизму активации каспазы-8 [36]. Экстракт корня *B. serrata* способствовал супрессии секреции и активации матриксных металлопротеиназ в клетках фибросаркомы (линия HT-1080) человека [69]. Антипролиферативный и противовоспалительный эффекты *B. serrata* также медирировались путем супрессии NF-κB [59] и STAT-3 [29] сигнальных каскадов. Микрочиповый анализ фиксировал модуляцию биоактивным компонентом *B. serrata* 113 из 552 генов, экспрессируемых TNF-α в эндотелиоцитах человека [45].

Commiphora wightii. Гуггулстерон [4,17(20)-прегнадиен-3,16-дион] — биоактивный компонент, выделенный из коры *C. wightii*, медирировал экспрессию генов путем регуляции главных факторов транскрипции, в том числе NF-κB [53], STAT-3 [5]. Гуггулстерон снижал регуляцию NF-κB активации и потенцировал развитие апоптоза, индуцированной TNF, таксоллом, доксорубицином в опухолевых клетках миеломы у человека [53], а также супрессировал активацию конститутивных молекул NF-κB, экспрессированных многими бластомными клетками. Путем ингибирования активации IκBα киназы этот стероид блокировал процессы фосфорилирования и деградации IκBα, приводя к супрессии p65 фосфорилирования и ядерной транслокации [53]. Гуггулстерон также тормозил остеокластогенез, индуцированный NF-κB лигандом (RANKL) и опухолевыми клетками [21].

Dysoxylum binectariferum. Плоды этого растения обладают противовоспалительной, диуретической и антидепрессантной активностью. Кора *D. binectariferum* содержит алкалоид рохитукин, который имеет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Производным рохитукина является синтетический флавопиридол. Флавопиридол ингибировал экспрессию TNF-индуцированной регуляции с помощью NF-κB генных продуктов, в частности, циклина D₁, COX-2, MMP-9 [58]. Флавопиридол также тормозил TNF-индуцированную активацию AP-1 («activator protein-1») путем супрессии белков всей линии митоген-активированных протеинкиназ (c-Jun, JNK, MARK и p44/p42 MARK) [60].

Embelia ribes. Плоды растения *E. ribes* содержат биоактивный компонент эмбелин, обладающий противоопухолевым, противовоспалительным и анальгетическим свойствами [39]. Эмбелин последовательно ингибирует TNF-индуцированную активацию IκB киназы, IκBα фосфорилирование, IκBα деградацию, а также p65 фосфорилирование и ядерную транслокацию [4]. Более того, эмбелин обеспечивает снижение регуляции генных продуктов, участвующих в контроле клеточного цикла, выживания, а также пролиферации, инвазии бластомных клеток и метастазирования опухолей.

Emblica officinalis. Представитель семейства («Euphorbiaceae») растение *E. officinalis* содержит танины и флавоноиды с выраженными антиоксидантными свойствами. Поэтому экстракт листьев *E. officinalis* широко применяется в качестве антиинфламмагенного, противоопухолевого, антибактериального, радиопротективного и дислипидемического средства [22].

Ferula assafoetida. Растение *F. assafoetida* известно как противоопухолевое, противовоспалительное, антимутогенное и противовирусное средство [30]. Содержащийся в *F. assafoetida* фарнезиферол С является терпеновым производным кумарина. Фарнезиферол С тормозит пролиферацию и ангиогенез, экспрессируя CD34 и VEGF соответственно, замедляя рост сосудистой стромы бластом и супрессируя рост опухолевых клеток.

Indigofera tinctoria. Тропическое растение из семейства бобовых *I. tinctoria* является источником индиго-соединений в листьях. Индирубин — биоактивный компонент *I. tinctoria* характеризуется противовоспалительными свойствами, которые реализуются благодаря супрессии фактора транскрипции NF-κB [50].

Mandifera indica. Плоды мангового дерева содержат такие фитонутриенты, как витамины А, С, В₆, К и Е, а также полифенолы, омега 3,6-полиненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды. Манго содержит люпеол (тритерпен), отличаю-

щийся выраженной противоопухолевой активностью, благодаря индукции остановки клеточного цикла в фазе G2/M [47].

Picrorhiza kurroa. Экстракт корневища этого растения содержит биоактивный компонент пикролиив — гликозид, который блокирует TNF-индуцированную активацию NF- κ B путем ингибирования I κ B киназы, что приводит к торможению фосфорилирования и деградации I κ B α [3]. Блокирование активации NF- κ B пикролиивом приводит к супрессии NF- κ B-регулируемых белков, участвующих в процессах клеточной выживаемости, пролиферации, ангиогенеза и инвазивного опухолевого роста. Супрессия этих белков обуславливает развитие апоптоза опухолевых клеток, индуцированного TNF α .

Plumbago reyanica. Корень растения *P. reyanica* является основным источником биоактивного соединения плюмбагина, обладающего противоопухолевой и антипролиферативной активностью *in vitro* и *in vivo* [48]. Противоопухолевый эффект плюмбагина обусловлен не только супрессией процесса инвазии, но и торможением ангиогенеза, а также инфламмагенеза в опухолевой ткани путем ингибирования NF- κ B и STAT-3 сигнализации в клетке [49].

Punica granatum. Сок и кожица плодов гранатового дерева содержат биоактивные компоненты (эллагитаннины, пуникалагин), обладающие противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Эти соединения тормозили пролиферацию опухолевых клеток и вызывали апоптоз путем модуляции NF- κ B сигнализации и супрессии NF- κ B-регулируемой генной экспрессии [1].

Rubia cordifolia. Соцветия растения *R. cordifolia* семейства Rubiaceae содержат биоактивное соединение (моллюгин), нормализующее TNF-индуцированную экспрессию провоспалительных молекул, участвующих в активации NF- κ B в клетках рака толстого кишечника [26].

Sesamin indicum. Кунжутное семя растения *S. indicum* содержит сезамин — лиганд, который замедляет пролиферативный рост многих бластомных клеток [15]. Он также потенцирует TNF-индуцированный апоптоз, что коррелирует с супрессией генных продуктов, ответственных за процессы воспаления (COX-2), клеточную выживаемость (Bcl-2), пролиферацию (циклин D1) и инвазию (MMP-9, ICAM-1) опухолевых клеток.

Solanum indicum. Гликозиды из плодов этого растения обуславливают антигипертензивное действие [7] и противоопухолевый эффект [37].

Trigonella foenum-graecum. Диосгенин —

сапонин, присутствующий в бобовой мелкосеменной культуре *T. foenum-graecum*, супрессирует воспалительный ответ, ингибирует пролиферативный клеточный рост и индуцирует апоптоз опухолевых клеток [31, 54]. Диосгенин снижает регуляцию TNF-индуцированной экспрессии NF- κ B-зависимых генных продуктов, ответственных за антиапоптотические реакции и инвазивный рост [54]. Он ингибирует STAT-3-зависимую сигнализацию, супрессируя чувствительность бластомных клеток к противоопухолевым антибиотикам [54].

Viola odorata. Листья растения *V. odorata*, содержащие биоактивный компонент циклотид, издавна используются для лечения опухолей. Циклотид оказывает цитотоксическое действие против лекарственно-устойчивых опухолевых клеток [33].

Vitex negundo. Витексин из растения *V. negundo* обуславливает цитотоксическое действие на клетки бластом и отличается противоопухолевой активностью у животных с пересаженным раком печени, предстательной железы и шейки матки [70].

Withania somnifera. Известное как Индийский женьшень растение *W. somnifera* содержит биоактивный компонент витанолид, который супрессирует активацию NF- κ B, индуцируемую провоспалительными и канцерогенными стимулами (TNF- α , IL-1 β , доксорубин, конденсат сигаретного дыма). Витанолид супрессирует экспрессию TNF α -индуцированной NF- κ B-зависимой регуляции генных продуктов (IAP-1, Bfl-1, FADD, COX-2, ICAM-1) [20], а также обеспечивает противоопухолевое действие благодаря торможению Notch-1 сигнализации [27].

Заключение. Перед будущей фармакологией открываются существенные перспективы исследования и создания новых безопасных и эффективных лекарственных соединений на основе растительного сырьевого продукта. Проведение многоцентровых исследований на основе принципов доказательной медицины может позволить усилить клинический потенциал применения фитонутрицевтиков [11, 17]. Ожидается, что это направление не будет отличаться существенной дороговизной для пациентов при создании безопасных лекарственных средств. Создание так называемых монополярных фитолечебных форм, то есть уход от комплексной структуры препаратов растительного происхождения, может оказаться полезным начинанием в оценке селективности их действия на основе учета механизмов таргетного взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells / L.S. Adams, N.P. Seeram, B.B. Aggarwal [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* —2006. —54(3). —P. 980–985.

2. Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappa B: the enemy within / B.B. Aggarwal // *Cancer Cell*. –2004. –6(3). –P. 203–208.
3. Modification of cysteine residue in p65 subunit of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) by picroliv suppresses NF-kappaB-regulated gene products and potentiates apoptosis / P. Anand, A.B. Kunnumakkara, K.B. Harikumar [et al.] // *Cancer Res*. –2008. –68(21). –P. 8861–8870.
4. Ahn K.S. Embelin, an inhibitor of X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein, blocks nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) signaling pathway leading to suppression of NF-kappa B-regulated antiapoptotic and metastatic gene products / K.S. Ahn, G. Sethi, B.B. Aggarwal // *Mol. Pharmacol*. –2007. –71(1). –P. 209–219.
5. Guggulsterone, a farnesoid X receptor antagonist, inhibits constitutive and inducible STAT3 activation through induction of a protein tyrosine phosphatase SHP-1 / K.S. Ahn, G. Sethi, B. Sung [et al.] // *Cancer Res*. –2008. –68(11). –P4406–4415.
6. Flavocoxid, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, blunts pro-inflammatory phenotype activation in endotoxin-stimulated macrophages / D. Altavilla, F. Squadrito, A. Bitto [et al.] // *Br. J. Pharmacol*. –2009. –157(8). –P. 1410–1418.
7. Solanum indicum ssp. distichum extract is effective against L-NAME-induced hypertension in rats / A. Bahgat, H. Abdel-Aziz, M. Raafat [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol*. –2008. –22(6). –P. 693–699.
8. A triterpenediol from *Boswellia serrata* induces apoptosis through both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human leukemia HL-60 cells / S. Bhushan, A. Kumar, F. Malik [et al.] // *Apoptosis*. –2007. –12(10). –P. 1911–1926.
9. Cancer chemopreventive activity of *Achyranthes aspera* leaves on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis / A. Chakraborty, A. Brantner, T. Mukainaka [et al.] // *Cancer Lett*. –2002. –177(1). –P. 1–5.
10. Chiurciu V. Chronic inflammatory disorders and their redox control: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / V. Chiurciu, M. Maccarrone // *Antioxid. Redox. Signal*. –2011. –15(9). –P. 2605–2641.
11. NutriTRAILomics in prostate cancer: time to have two strings to one's bow / A.A. Farooqi, A. Rana, A.M. Riaz [et al.] // *Mol. Biol. Rep*. –2012. –39(4). –P. 4909–4914.
12. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity / T. Glaser, S. Winter, P. Groscurth [et al.] // *Br. J. Cancer*. –1999. –80(5/6). –P. 756–765.
13. Preliminary evaluation of anti-inflammatory and anti-arthritic activity of *S. lappa*, *A. speciosa* and *A. aspera* / A.B. Gokhale, A.S. Damre, K.R. Kulkarni, M.N. Saraf // *Phytomedicine*. –2002. –9(5). –P. 433–437.
14. Ginger extract inhibits beta-amyloid peptide-induced cytokine and chemokine expression in cultured THP-1 monocytes / R. Grzanna, P. Phan, A. Polotsky [et al.] // *J. Altern. Complement. Med*. –2004. –10(6). –P. 1009–1013.
15. Sesamin manifests chemopreventive effects through the suppression of NF-kappa B-regulated cell survival, proliferation, invasion, and angiogenic gene products / K.B. Harikumar, B. Sung, S.T. Tharakan [et al.] // *Mol. Cancer Res*. –2010. –8(5). –P. 751–761.
16. The neem limonoids azadirachtin and nimbolide inhibit cell proliferation and induce apoptosis in an animal model of oral oncogenesis / G. Harish Kumar, R. Vidya Priyadarsini, G. Vinodhini [et al.] // *Invest. New Drugs*. –2010. –28(4). –P. 392–401.
17. 'Local Food-Nutraceuticals': bridging the gap between local knowledge and global needs / M. Heinrich, S. Nebel, M. Leonti [et al.] // *Forum Nutr*. –2006. –59. –P. 1–17.
18. Aggarwal BB. Identification of a novel blocker of I kappa B alpha kinase that enhances cellular apoptosis and inhibits cellular invasion through suppression of NF-kappa B-regulated gene products / H. Ichikawa, Y. Takada, A. Murakami [et al.] // *J. Immunol*. –2005. –174(11). –P. 7383–7392.
19. Ichikawa H. 1'-Acetoxychavicol acetate inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation of RAW 264.7 monocytic cells by suppressing nuclear factor-kappaB activation / H. Ichikawa, A. Murakami, B.B. Aggarwal // *Mol. Cancer Res*. –2006. –4(4). –P. 275–281.
20. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) activation and NF-kappa B-regulated gene expression / H. Ichikawa, Y. Takada, S. Shishodia [et al.] // *Mol. Cancer Res*. –2006. –5(6). –P. 1434–1445.
21. Ichikawa H. Guggulsterone inhibits osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and by tumor cells by suppressing nuclear factor-kappa B activation / H. Ichikawa, B.B. Aggarwal // *Clin. Cancer Res*. –2006. –12(2). –P. 662–668.
22. Protective effect of an extract of *Embilca integralis* against radiation-induced damage in mice / [A. Jindal, D. Soyak, A. Sharma, P.K. Goyal] // *Integr. Cancer Ther*. –2009. –8(1). –P. 98–105.
23. Aqueous extract of *Abutilon indicum* Sweet inhibits glucose absorption and stimulates insulin secretion in rodents / [C. Krisanapun, P. Peungvicha, R. Temsiririrakkul, Y. Wongkrajang] // *Nutr. Res*. –2009. –29(8). –P. 579–587.
24. 1,2-vinyldithiin from garlic inhibits differentiation and inflammation of human preadipocytes / M. Keophiphath, F. Priem, I. Jacquemond-Collet [et al.] // *J. Nutr*. –2009. –139(11). –P. 2055–2060.
25. Kim H. Anti-inflammatory activity of a water extract of *Acorus calamus* L. leaves on keratinocyte HaCaT

- cells / H. Kim, T.H. Han, S.G. Lee // *J. Ethnopharmacol.* –2009. –122(1). –P. 149–156.
26. Anti-inflammatory action of mollugin and its synthetic derivatives in HT-29 human colonic epithelial cells is mediated through inhibition of NF-kappa B activation / K.J. Kim, J.S. Lee, M.K. Kwak [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* –2009. –622(1/3). –P. 52–57.
 27. Notch-1 inhibition by Withaferin-A: a therapeutic target against colon carcinogenesis / S. Koduru, R. Kumar, S. Srinivasan [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* –2010. –9(1). –P. 202–210.
 28. Kumar A. Emodin (3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone) inhibits TNF-induced NF-kappa B activation, Ikappa B degradation, and expression of cell surface adhesion proteins in human vascular endothelial cells / A. Kumar, S. Dhawan, B.B. Aggarwal // *Oncogene.* –1998. –17(7). –P. 913–918.
 29. Boswellic acid blocks signal transducers and activators of transcription 3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase SHP-1 / A.B. Kunnumakkara, A.S. Nair, B. Sung [et al.] // *Mol. Cancer Res.* –2009. –7(1). –P. 118–128.
 30. Herbal compound farnesiferol C exerts antiangiogenic and antitumor activity and targets multiple aspects of VEGFR1 (Flt1) or VEGFR2 (Flk1) signaling cascades / J.H. Lee, S. Choi, Y. Lee [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* –2010. –9(2). –P. 389–399.
 31. Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits STAT3 signaling pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human hepatocellular carcinoma cells / F. Li, P.P. Fernandez, P. Rajendran [et al.] // *Cancer Lett.* –2010. –292(2). –P. 197–207.
 32. Acasiane A and B and farnesirane A and B, diterpene derivatives from the roots of *Acacia farnesiana* / A.S. Lin, C.R. Lin, Y.C. Du [et al.] // *Planta Med.* –2009. –75(3). –P. 256–261.
 33. Cyclotides: a novel type of cytotoxic agents / P. Lindholm, U. Gåransson, S. Johansson [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* –2002. –1(6). –P. 365–369.
 34. Keto- and acetyl-keto-boswellic acids inhibit proliferation and induce apoptosis in Hep G2 cells via a caspase-8 dependent pathway / J.J. Liu, A. Nilsson, S. Oredsson [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* –2002. –10(4). –P. 501–505.
 35. Liu J.J. Acetyl-keto-beta-boswellic acid inhibits cellular proliferation through a p21-dependent pathway in colon cancer cells / J.J. Liu, B. Huang, S.C. Hooi // *Br. J. Pharmacol.* –2006. –148(8). –P. 1099–1107.
 36. Boswellic acids trigger apoptosis via a pathway dependent on caspase-8 activation but independent on Fas/Fas ligand interaction in colon cancer HT-29 cells / J.J. Liu, A. Nilsson, S. Oredsson [et al.] // *Carcinogenesis.* –2002. –23(12). –P. 2087–2093.
 37. Inducement effect of synthetic indiosides from *Solanum indicum* L. on apoptosis of human hepatocarcinoma cell line Bel-7402 and its mechanism / P. Ma, T.T. Cao, G.F. Gu [et al.] // *Ai Zheng.* –2006. –25(4). –P. 438–442.
 38. Manu K.A. Effect of Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa*, on cell-mediated immune responses and TIMP-1 in B16F-10 metastatic melanoma-bearing mice / K.A. Manu, G. Kuttan // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* –2007. –29(3/4). –P. 569–586.
 39. Discovery of embelin as a cell-permeable, small-molecular weight inhibitor of XIAP through structure-based computational screening of a traditional herbal medicine three-dimensional structure database / Z. Nikolovska-Coleska, L. Xu, Z. Hu [et al.] // *J. Med. Chem.* –2004. –47(10). –P. 2430–2440.
 40. Modulation of expression of IL-8 gene in bronchial epithelial cells by 5-methoxypsoralen / E. Nicolis, I. Lampronti, M.C. Dechecchi [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* –2009. –9(12). –P. 1411–1422.
 41. Panda S. Periplogenin-3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-cymaropyranoside, isolated from *Aegle marmelos* protects doxorubicin induced cardiovascular problems and hepatotoxicity in rats / S. Panda, A. Kar // *Cardiovasc. Ther.* –2009. –27(2). –P. 108–116.
 42. Berberine modifies cysteine 179 of IkappaB α kinase, suppresses nuclear factor-kappa B-regulated antiapoptotic gene products, and potentiates apoptosis / M.K. Pandey, B. Sung, A.B. Kunnumakkara [et al.] // *Cancer Res.* –2008. –68(13). –P. 5370–5379.
 43. Pole S. (Ed.). *Ayurvedic Medicine: The Principles of Traditional Practice* / S. Pole –London : Singing Dragon, 2012. –400 p.
 44. Chemoprevention and cytotoxic effect of *Bauhinia variegata* against N-nitrosodiethylamine induced liver tumors and human cancer cell lines / [B. Raj Kapoor, B. Jayakar, N. Muruges, D. Sakthisekaran] // *J. Ethnopharmacol.* –2006. –104(3). –P. 407–409.
 45. Human genome screen to identify the genetic basis of the anti-inflammatory effects of *Boswellia* in microvascular endothelial cells / S. Roy, S. Khanna, H. Shah [et al.] // *DNA Cell Biol.* –2005. –24(4). –P. 244–255.
 46. Safayhi H. Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto-beta-boswellic acid / H. Safayhi, E.R. Sailer, H.P. Ammon // *Mol. Pharmacol.* –1995. –47(6). –P. 1212–1216.
 47. Lupeol triterpene, a novel diet-based microtubule targeting agent: disrupts survivin/cFLIP activation in prostate cancer cells / M. Saleem, I. Murtaza, O. Witkowsky [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* –2009. –388(3). –P. 576–582.
 48. Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) suppresses NF-kappa B activation and NF-kappa B-regulated gene products through modulation of p65 and Ikappa B α kinase activation, leading to potentiation of apoptosis induced by cytokine and chemotherapeutic agents / S.K. Sandur, H. Ichikawa, G.

- Sethi [et al.]// J. Biol. Chem. –2006. –281(25). –P. 17023–17033.
49. 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone, a vitamin K₃ analogue, suppresses STAT3 activation pathway through induction of protein tyrosine phosphatase, SHP-1: potential role in chemosensitization / [S.K. Sandur, M.K. Pandey, B. Sung, B.B. Aggarwal] // Mol. Cancer Res. –2010. –8(1). –P. 107–118.
 50. Indirubin enhances tumor necrosis factor-induced apoptosis through modulation of nuclear factor-kappa B signaling pathway / G. Sethi, K.S. Ahn, S.K. Sandur [et al.]// J. Biol. Chem. –2006. –281(33). –P. 23425–23435.
 51. Pinitol targets nuclear factor-kappa B activation pathway leading to inhibition of gene products associated with proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis / [G. Sethi, K.S. Ahn, B. Sung, B.B. Aggarwal]// Mol. Cancer Ther. –2008. –7(6). –P. 1604–1614.
 52. Anti-inflammatory effect of (+)-pinitol / [R.K. Singh, B.L. Pandey, M. Tripathi, V.B. Pandey]// Fitoterapia. –2001. –72(2). –P. 168–170.
 53. Shishodia S. Guggulsterone inhibits NF-kappa B and Ikappa Balpha kinase activation, suppresses expression of anti-apoptotic gene products, and enhances apoptosis / S. Shishodia, B.B. Aggarwal // J. Biol. Chem. –2004. –279(45). –P. 47148–47158.
 54. Shishodia S. Diosgenin inhibits osteoclastogenesis, invasion, and proliferation through the downregulation of Akt, I kappa B kinase activation and NF-kappa B-regulated gene expression / S. Shishodia, B.B. Aggarwal // Oncogene. –2006. –25(10). –P. 1463–1473.
 55. Activation of apoptosis by 1-hydroxy-5,7-dimethoxy-2-naphthalene-carboxaldehyde, a novel compound from *Aegle marmelos* / D. Subramaniam, P. Giridharan, N. Murmu [et al.]// Cancer Res. –2008. –68(20). –P. 8573–8581.
 56. Surh Y.J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals / Y.J. Surh // Nat. Rev. Cancer. –2003. –3(10). –P. 768–780.
 57. Inhibition of Ikappa B kinase activity by acetyl-boswellic acids promotes apoptosis in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells in vitro and in vivo / T. Syrovets, J.E. Gschwend, B. Вьchele [et al.]// J. Biol. Chem. –2005. –280(7). –P. 6170–6180.
 58. Takada Y. Flavopiridol inhibits NF-kappa B activation induced by various carcinogens and inflammatory agents through inhibition of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation: abrogation of cyclin D1, cyclooxygenase-2, and matrix metalloproteinase-9 / Y. Takada, B.B. Aggarwal // J. Biol. Chem. –2004. –279(6). –P. 4750–4759.
 59. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-kappa B and NF-kappa B-regulated gene expression / [Y. Takada, H. Ichikawa, V. Badmaev, B.B. Aggarwal]// J. Immunol. –2006. –176(5). –P. 3127–3140.
 60. Flavopiridol suppresses tumor necrosis factor-induced activation of activator protein-1, c-Jun N-terminal kinase, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), p44/p42 MAPK, and Akt, inhibits expression of anti-apoptotic gene products, and enhances apoptosis through cytochrome c release and caspase activation in human myeloid cells / [Y. Takada, G. Sethi, B. Sung, B.B. Aggarwal]// Mol. Pharmacol. –2008. –73(5). –P. 1549–1557.
 61. Azadirachtin interacts with the tumor necrosis factor (TNF) binding domain of its receptors and inhibits TNF-induced biological responses / [M. Thoh, P. Kumar, H.A. Nagarajaram, S.K. Manna]// J. Biol. Chem. –2010. –285(8). –P. 5888–5895.
 62. Novel antitumor sesquiterpenoids in *Achillea millefolium* / T. Tozyo, Y. Yoshimura, K. Sakurai [et al.]// Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). –1994. –42(5). –P. 1096–1100.
 63. Tyler V.E. *Ayurvedic Herbs: A Clinical Guide to the Healing Plants of Traditional Indian Medicine* Routledge / V.E. Tyler, M.S. Premila. 2012. –404 p.
 64. Vaidya A. Reverse pharmacological correlates of ayurvedic drug actions / A. Vaidya // Indian J. Pharmacol. –2006. –38. –311–315.
 65. Inhibition of plasma extravasation by abruquinone A, a natural isoflavanquinone isolated from *Abrus precatorius* / J.P. Wang, M.F. Hsu, L.C. Chang [et al.]// Eur. J. Pharmacol. –1995. –273(1/2). –P. 73–81.
 66. Wadood A. Effects of *Acacia arabica* and *Caralluma edulis* on blood glucose levels of normal and alloxan diabetic rabbits / A. Wadood, N. Wadood, S.A. Shah // J. Pak. Med. Assoc. –1989. –39(8). –P. 208–212.
 67. Warrior G. *Ayurveda: The Ancient Indian Medical System, Focusing on the Prevention of Disease through Diet, Life Style and Herbalism* / G. Warrior. –Carlton Books, 2013. –128 p.
 68. Insulin sensitizing activity of ethyl acetate fraction of *Acorus calamus* L. in vitro and in vivo / H.S. Wu, D.F. Zhu, C.X. Zhou [et al.]// J. Ethnopharmacol. –2009. –123(2). –P. 288–292.
 69. Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in highly metastatic melanoma and fibrosarcoma cells / W. Zhao, F. Entschladen, H. Liu [et al.]// Cancer Detect. Prev. –2003. –27(1). –P. 67–75.
 70. Vitexins, nature-derived lignan compounds, induce apoptosis and suppress tumor growth / Y. Zhou, Y.E. Liu, J. Cao [et al.]// Clin. Cancer Res. –2009. –15(16). –P. 5161–5169.

Надійшла до редакції 19.03.2013 р.