

УДК 616.006:615.277.3+547.918

■ Ю.И. Губин, к.фарм.н., доц. каф. управл. качеством
И.Ф. Макаревич, д.фарм.н., проф. каф. управл. качеством
С.Ю. Повстенко, соискатель каф. управл. качеством
Е.М. Безчаснюк, к.фарм.н., зав. Учеб.-науч. технол. лаб. лек. форм

■ Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ КАРДИОСТЕРОИДЫ (обзор литературы)

Более 200 лет (с 1785 г. W. Withering) сердечные гликозиды карденолиды и буфадиенолиды применяются в медицине в качестве эффективных специфических кардиотонических лекарственных средств. Известно, что это сильные яды. И только использование в очень малых дозах делает их относительно безопасными.

Долгие годы обычные для сердечных гликозидов дозировки (от 0,25 до 1-3 мг на приём), казались непреодолимым препятствием для применения их при других заболеваниях, в частности, в качестве противоопухолевых средств.

Говоря об истории применения кардиостероидов в качестве цитотоксических средств, отметим, что имеются указания о том, что ещё в восьмом веке арабские врачи применяли против рака растения, которые, как позже стало известно, содержали сердечные гликозиды [34]. Научную оценку действию кардиостероидов против рака дали более 40 лет назад Хартвел, Ширатори и соав. [42]. Но идея не получила развития в последующие около 40 лет из-за боязни токсичности сердечных гликозидов.

Устоявшаяся боязнь токсичности кардиостероидов и до настоящего времени сдерживает широкое применение их в онкологии. Медленно, но новое направление все же пробивает себе дорогу. Миятович и соав. [30] так и назвали свою работу «Кардиотонические стероиды на пути к терапии рака». В Соединённых Штатах Америки запатентованы два препарата под названием Anvirzel (экстракт из олеандра *Nerium oleander*, содержит олеандрин и другие сердечные гликозиды) и PBI-05204 (CO₂ экстракт из того же растения), которые с успехом прошли клинические испытания и разрешены к применению в качестве противораковых средств [48].

Несколько слов о препарате Chan'Su, который чаще других кардиостероидов используется как противораковое средство. Это древнее, традиционное китайское лекарственное средство [34], получаемое из яда жаб – *Duttaphrynus melanostictus* *Bufo gargarizans*. Наиболее качественный препарат получают тот, который получают из центрально китайской жабы *Bufo gargarizans*. Chan'Su – это либо высушенный яд жаб, либо высушенная и измельчённая кожа жаб. В Китае и других азиатских странах препарат принимают внутрь или местно, нанося на поражённое место для лечения опухолей, снятия боли. Доза в капсулах и порошках для перорального применения составляет 10-30 мг. Летальная доза LD₅₀ (доза, при которой 50% экспериментальных животных погибают) составляет 41,0 мг/кг. Препарат получил

клиническое одобрение при лечении таких видов злокачественных опухолей, как рак желудка [53], печени [19], лимфы [16, 19], меланомы [53], и других видов (табл. 1). Это средство имеет давнюю историю применения и при различных заболеваниях. Помимо пероральной лекарственной формы разработана также инъекционная форма препарата Chan'Su. С 1991 года препарат официально разрешён для лечения рака в Китае [53], а с 2007 года этот препарат имеется в продаже и в США [53]. Противораковое действие препарата обусловлено главным образом наличием в нём ряда буфадиенолидов: циннобуфагина, циннобуфагин-глутароил-L-аргининового эфира, резинбуфогенина, буфалина, буфоталина, циннобуфоталина, маринобуфагина, гамабуфоталина, гамабуфоталиксина и мн. других.

В 1979 году Стенквист и соав. [44] обратили внимание на то, что дигиталис оказывал лечебное действие при раке груди у женщин. Прошло ещё около 15 лет, прежде чем исследователи убедились в том, что сердечные гликозиды могут быть использованы в онкологии в тех же малых дозах, что и в кардиологии. В работе [2] сердечные гликозиды отнесены к суперцитостатикам и суперцитотоксинам.

За последние 5-7 лет опубликовано много научных работ, которые показывают, что сердечные гликозиды оказывают выраженное противораковое действие в тех же малых или даже меньших дозах, в которых они применяются в кардиологии [39, 28]. Для онкологии это имеет принципиальное значение, показывающее, что проблемы дозы практически нет. Стало ясно, что многие традиционно существующие в кардиологии препараты, созданные на основе сердечных гликозидов, можно применять и в онкологии (в тех же или несколько меньших дозах).

Особое значение имеет наблюдаемая многими исследователями избирательная чувствительность раковых клеток по отношению к кардиостероидам и гибель их под влиянием этих веществ, тогда как нормальные клетки организма в этих условиях не изменяются. Выявлено и выраженное отличие в цитотоксичности между сердечными гликозидами и обычно применяемыми противораковыми средствами, как по силе, так и по селективности цитотоксического действия [18].

Кроме того, выяснилось, что сердечные гликозиды не только избирательно действуют на раковые клетки, вызывая гибель их, но и повышают чувствительность раковых клеток, но не нормальных, к иррадиации. Тем самым открывается возможность лечить раковые органы с помощью облучения их в

сочетании с приемом кардиостероидов [34].

К настоящему времени первое поколение кардиотонических препаратов прошли или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых средств [36].

Из табл. 1 видно, что для каждого вида злокачественной опухоли имеется «свой» предпочтительный кардиостероид или группа кардиостероидов. Так, для лечения рака кожи рекомендуется олеандрин (из *Nerium oleander*), для лечения рака печени - буфалин, кардиогликозиды из *Saussure astella*, китайское лекарственное средство Chan'Su [47, 34, 19], при раке простаты показано применение дигитоксина, дигоксина (из *Digitalis*) [8, 48], периплоцина, периплоцимарина (из *Periploka graeca*) [43], при раке костной ткани - буфалин [56], при раке крови - периплоцин, периплоцимарин [8], буфадиенолиды из яда жаб [13]. В табл. 1 представлены многие виды рака и групповая «принадлежность» к ним кардиостероидов.

Прослеживается тенденция, что наибольшей противораковой активностью обладают малополярные кардиостероиды: буфалин, олеандрин, периплоцин, периплоцимарин, дигитоксин. Эти гликозиды растворимы в липидах, хорошо и полно всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в отличие от

токсина, дигоксина (из *Digitalis*) [8, 48], периплоцина, периплоцимарина (из *Periploka graeca*) [43], при раке костной ткани - буфалин [56], при раке крови - периплоцин, периплоцимарин [8], буфадиенолиды из яда жаб [13]. В табл. 1 представлены многие виды рака и групповая «принадлежность» к ним кардиостероидов.

Таблица 1

Противоопухолевые кардиостероиды

Тип опухоли, поражённые органы	Кардиотонические стероиды	Литература	
Раковые клетки человека (без указания органов поражения и шифра опухоли)	Препараты Anvirzel и PBI-05204	[14]	
	Первое поколение препаратов, содержащих сердечные гликозиды	[39]	
	Олеандрин	[34]	
	Дигитоксин, дигоксин	[18]	
	Дигитоксигенин, убаин, лантозид С	[18]	
	Берсеногенин, берсиплогенин, 3-эпи-берсиплогенин	[32]	
	3-О-Ацетил-15β-гидроксибуфоталин	[57]	
	Биотрансформированный буфалин	[55]	
	Каланхоиды из <i>Kalanchoe gracilis</i>	[50]	
	Карденолид-гликозиды 1 и 2 из <i>Pergularia tomentosa</i>	[35]	
	Яды жаб - китайской, индийской, формозской	[15]	
	Буфадиенолиды китайского препарата Chan'Su	[38]	
	Карденолиды из <i>Pentopetia androsaeifolia</i>	[3]	
	Буфадиенолиды из <i>Helleborus thibetanus</i>	[52]	
	Токсикариозид D	[17]	
	Галакинозид	[28]	
	Бриофиллины А, Б и бриотоксины В и С	[32]	
Сердечные гликозиды из <i>Antiaris toxicaria</i>	[11]		
Сердечные гликозиды из <i>Vallisneria spiralis</i>	[5]		
Сердечные гликозиды из <i>Biondia hemsleyana</i>	[45]		
Раковые клетки KB	Карденолиды из <i>Crossopetalum gaudieri</i>	[6]	
Раковые клетки A549	Карденолиды из <i>Streptocaulon griffithii</i>	[58]	
Раковые клетки MCF	Карденолиды из <i>Streptocaulon griffithii</i>	[58]	
Раковые клетки MCF-7	Каланхоиды из <i>Kalanchoe hybrida</i>	[23]	
Раковые клетки HeLa	Буфадиенолиды китайского лекарственного препарата Chan'Su	[38]	
	7β, 12β-Дигидроксибуфоталин	[39]	
	Биотрансформированный пинобуфалин	[40]	
Раковые клетки HIF-1	Сердечные гликозиды из <i>Crossosoma Bigelovii</i>	[22]	
	Кардиостероиды из <i>Asclepias curassavica</i>	[27]	
Раковые клетки HepG2	Яды жаб	[19]	
Раковые клетки груди женщины	MCF	Каланхоиды А-С, олеандрин, дигитоксин, дигоксин, убаин	[34, 48, 49]
	KB	Буфадиенолиды из китайского Chan'Su, карденолиды из <i>Brivophyllum pinnatum</i> , карденолиды из <i>Cryptostegia grandiflora</i>	[51]
	BC	Карденолиды из <i>Cerbera manghas</i> и <i>C. odollam</i> , 7,8-дегидроцерберин, тангинин, дезацетил-тангинин, церберин, 17α- и 17β-нериифоллины, каланхоиды А-С	[25]
	MDA-MB-231	Трансформированные дигоксин и убаин	[49]
	A-549	Берсальегенин-1,3,5-ортоацетат	[51]
	NSCLC	Карденолид UNBS 1450	[29]
	MCF-7, MDA-MD-435	Дигитоксин, дигоксин, процилларидин А, убаин, дигитоксин, дигитоксигенин, гитоксин, гитоксигенин	[37]

Эпидермальная карцинома KB		Тангинин, дезацетилтангинин, 7,8-дегидроперберин, 17 α - и 17 β -нерифоллины, карденолид-гликозиды из <i>Calotropis gigantea</i>	[25, 26]
Рак шеи – <i>cervix carcinoma</i>		Трансформированный цинобуфагин	[54, 27]
Рак желудка		Тевефоллин	[31]
HGC-27		Карденолиды из <i>Streptocaulon griffithii</i>	[58]
		Карденолиды из <i>Saussurea stella</i>	[47]
PANC-1		Олеандрин, китайский препарат Chan'Su	[34, 37]
BEL-7402		Буфалин	[34]
BGC-823		Трансформированный цинобуфагин	[54]
Рак лёгкого		Карденолид UNBS 1450	[29]
NCCLC		Карденолиды из <i>Beauveria brevimb</i>	[26]
NCI-H187		Карденолид-гликозиды из <i>Calotropis gigantea</i> , карденолид-гликозиды из <i>Cerbera manghas</i> , дезацетилтангинин, 7,8-дегидроперберин, тангинин, перберин, 17 α - и 17 β -нерифоллины	[26]
Раковые клетки прямой кишки Col2, Ishikawa		(-)-14-гидрокси-3 β -(3-О-метил-6-деокси- α -L-рамнозил)-11 α ,12 α -эпокси-(5 β ,14 β ,17 β H)-кард-20(22)-енолид, (-)-14-гидрокси-3 β -(3-О-метил-6-деокси- α -L-глюкопиранозил)-11 α , 12 α -эпокси-(5 β ,14 β ,17 β H)-кард-20(22)-енид и (-)-17 β -нерифоллин	[10]
Карцинома Льюиса		Карденолиды из <i>Streptocaulon juvenas</i>	[46]
Рак крови		Кардиостероиды из <i>Euphorbia Alatus</i>	[8]
Лейкемия U937		Периплоимарин, периплоин, яды жаб	[8]
Лейкемия K562и H-60		Яды китайской и индийской жабы	[12]
Лейкемия HL60, U-937, CCRF-CEM, CEM-VM-1		Буфалин, олеандрин, дигитоксин, просцилларидин А, убаин	[37]
Рак яичников		Элеодендрозиды Т и U	[16]
A2780		Бовинозиды 1-6 из <i>Roupellina boivinii</i>	[21]
Рак костной ткани U-20S		Буфалин	[56]
Раковые клетки	K562, SGC-7901	Токсикариозиды F, G, H	[11, 12]
	SMMC-7721	Родексин А	[11, 12]
	NCI-4460, SF-268	Калангибрины из <i>Kalanchoe hybrida</i>	[23]
	HL-60, P388	Буфалинолиды из Chan'Su	[19]
Рак почки		Ингибиторы Na ⁺ K ⁺ -ATPase	[41]
TK-10, ACHN		Дигитоксин, дигоксин, дигитоксигенин, просцилларидин А, убаин	[37]
Рак простаты		Периплоин, периплоимарин, дигитоксин, дигоксин, олеандрин, полусинтетические сердечные гликозиды	[8, 24, 43, 48]
PC-3 и Du145		Периплоин, периплоимарин	[8]
PC-3, LNCaP, DU145		Олеандрин, убаин, дигоксин, буфалин, цинобуфогенин	[49]
Рак лимфы U937		Кардиогликозиды из <i>Elaeodendron alluadiatum</i>	[16]
		Яд китайской и индийской жабы	[19]
Ретинобластома RB355		Убаин	[7]
Нейробластома SH-SY5Y, Neuro-2a		Дигоксин, убаин	[37]
Аденокарцинома почки TK-10		Убаин, дигитоксин, дигоксин	[49]
Меланома UACC-62, BRO		Буфалинолиды яды китайской жабы, Олеандрин, дигитоксин, убаин, дигоксин, просцилларидин А, дигитонин	[37, 49, 53]
Миелома 8226-S, 8226-LR5,8226-DOX-40		Дигитоксин, дигоксин, просцилларидин А, дигитоксигенин, убаин, дигитонин, ланатозид С	[37]
Гепатома	Hep3B	Буфалинолиды яды китайской жабы	[53]
	Bel-7402	Трансформированный цинобуфагин	[54]
	Colon HT29	Олеандрин, конваллятоксин, яд китайской жабы	[53]
Рак кожи		Олеандрин	[4]
Рак печени		Буфалин, карденолиды из <i>Saussurea Stella</i>	[34, 47]
PLC/PRF/5		Буфалинолиды китайского Chan'Su	[19]
Рак Potato disk		Гликозиды C-I, C-II, C-III из <i>Leptadenia pyrotechnica</i>	[33]
Раковые клетки A2780 Ovarian		Карденолиды из <i>Elaeodendron</i>	[9]
Рак легкого A549, NCI-H-358, Calul, Skul, NCI-H6, H69AR		Дигитоксин, дигоксин, убаин, UNBS1450, олеандрин	[37]

Медицина

полярных веществ. Из полярных (водорастворимых) гликозидов предлагается в качестве противоракового средства, похоже, один — убаин. По силе действия он явно уступает малополярным [8] и, кроме того, применение его возможно лишь в инъекционной лекарственной форме, так как из ЖКТ он не всасывается.

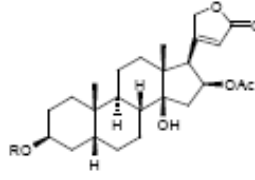
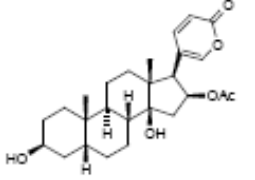
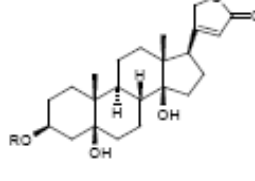
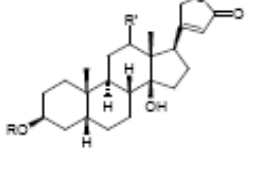
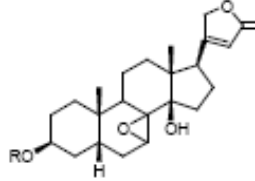
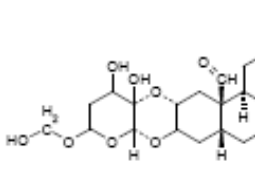
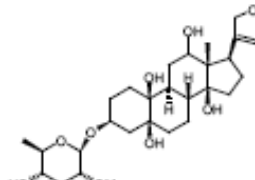
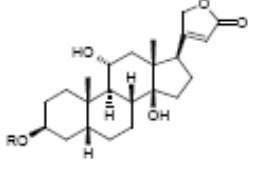
Обращает на себя внимание то положение, что нет универсального кардиостероида, который был бы одинаково активен против всех видов рака. И всё же чаще других применяются буфалин, олеандрин, дигитоксин, дигоксин, буфадиенолиды китайского лекарственного средства Chan'Su. Есть и представи

тель, например просцилларидин А, который совершенно не проявляет избирательной противораковой активности [18]. Этот гликозид является сравнительно доступным, содержится в морском луке *Urginea maritima* [1], в растениях рода харибдис *Charibdis*, рода *Drimia*. В числе немногих гликозидов он является эндогенным, т.е. вырабатывается в организме и содержится в тканях надпочечников, в гипоталамусе. В химическом отношении он отличается отсутствием функциональной группы при С 5 и наличием изолированной двойной С—С связи в положении 4:5.

Просцилларидин А применяется в кардио

Таблица 2

Наиболее активные цитотоксические кардиостероиды

 <p>1. R=H. <i>Олеандригенин</i> 2. R=α-L-Олеандроза. <i>Олеандрин</i></p>	 <p>3. <i>Буфалин</i></p>
 <p>4. R=H. <i>Периплогенин</i> 5. R=β-D-Цимароза. <i>Периплоцимарин</i> 6. R=β-D-Цимароза-β-D-Glc. <i>Периплоцин</i></p>	 <p>7. R=R'=H. <i>Дигитоксигенин</i> 8. R=(β-D-дигитоксоза)3, R'=H. <i>Дигитоксин</i> 9. R=(β-D-дигитоксоза)3, R'=OH. <i>Дигоксин</i> 10. R=α-L-(2-O-Ac)-теветоза, R'=H. <i>Церберин</i></p>
 <p>11. R=H. <i>Тангинигенин</i> 12. R=α-L-(ацетил)-теветоза. <i>Тангинин</i></p>	 <p>13. <i>Галакинозид</i></p>
 <p>14. <i>Токсикариозид Н</i></p>	 <p>15. R=H. <i>Сарментогенин</i> 16. R=α-L-Rha. <i>Родексин А</i></p>

логии как пероральное кардиотоническое средство, а также в синтезе ряда биологически активных производных [1].

Учеными из Японии и США было исследовано более 80 ти буфадиенолидов, включая природные и полусинтетические продукты. Они были проверены на наличие цитостатического эффекта на клетках карциномы печени PLC/PRF/5, и изучена взаимосвязь их структуры с цитотоксической активностью. Предсказание их действия было ими

получено из анализа CoMFA. В этой работе показано, что наибольшей цитотоксической активностью обладает буфалин и его производные [20].

Из прошедших проверку кардиостероидов наибольшей цитотоксической активностью обладают: олеандрин (2), буфалин (3), периплоцимарин (5), периплоцин (6), дигитоксин (8), дигоксин (9), церберин (10), тангинин (12), галакинозид (13), токсикариозид Н (14), родексин А (16) (табл. 2).

Выводы

1. Изучена и обобщена информация о применении сердечных гликозидов - карденолидов и буфадиенолидов в качестве противоопухолевых средств, а также механизм их действия.

2. Сведена в таблицы информация о групповой принадлежности сердечных гликозидов в отношении различных видов рака, а также о кардиостероидах, обладающих наибольшей цитотоксической активностью.

Литература

1. Макаревич И.Ф. Кардиотонические стероиды / И.Ф. Макаревич, Н.В. Козганко, И.С. Чекман и др. - Х.: Основа, 2009. - 687 с.
2. Семёнов Ф.А. Суперцитостатики и суперцитотоксины / Ф.А. Семёнов // Химия природ. соед. - 1982. - № 4. - С. 409-422.
3. Adou E. Antiproliferative cardenolides from *Pentopetia* and *rosaeifolia* Decne / E. Adou, J.A. Miller, F. Rotovson et al. // *Indian J. of Experim. Biol.* - 2010. - Vol. 48. - P. 248-257.
4. Afag F. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate - induced tumor promotion markers in CD-1 mouse skin by oleandrin / F. Afag, M. Saleem, M.H. Aziz et al. // *Tox. Applied Pharmacol.* - 2004. - Vol. 195. - P. 361-396.
5. Ahmed F. Glycosides from *Vallisneria spiralis* with TRIAL - resistance - overcoming activity / F. Ahmed, S.K. Sadhu, T. Ohtsuki et al. // *Heterocycles*. - 2010. - Vol. 80. - P. 477-488.
6. Ankli A. Cytotoxic cardenolides and antibacterial terpenoids from *Crossopetalum gaurneri* / A. Ankli, J. Heilmann, M. Heinrich et al. // *Phytochem.* - 2000. - Vol. 54. - P. 531-537.
7. Antczak C. Revising old drugs as novel agents for retinoblastoma; in vitro and in vivo antitumor activity of cardenolides / C. Antczak, C. Kloepping, C. Radu et al. // *Investig. Ophthalmol. and Visual Scie.* - 2009. - Vol. 50. - P. 3065-3073.
8. Bloise E. Proapoptotic and cytostatic activity of naturally occurring cardenolides / E. Bloise, A. Braca, N. De Tommasi et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 64. - P. 793-802.
9. Cao S. Antiproliferative Cardenolides of an *Elaeodendron* sp. from the Madagascar Rain Forest / S. Cao, P.J. Brodie, J.S. Miller et al. // *J. Nat. Prod.* - 2007. - Vol. 70. - P. 1064-1067.
10. Chang L.C. Activity-guided isolation of constituents of *Cerbera manghas* with antiproliferative and antiestrogenic activities / L.C. Chang, J.J. Gills, K.P.L. Bhat et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* - 2000. - Vol. 10. - P. 2431-2434.
11. Dai H.-F. Two new cytotoxic cardenolides from the

latex of *Antiaris toxicaria* / H.-F. Dai, Y.-J. Gan, D.-M. Que et al. // *J. Asian Nat. Prod. Res.* - 2009. - Vol. 11. - P. 832-837.

12. Dai H.-F. A new Cytotoxic 19-Nor-cardenolide from latex of *Antiaris toxicaria* / H.-F. Dai, Y.-J. Gan, D.-M. Que et al. // *Molecules*. - 2009. - Vol. 14. - P. 3694-3699.

13. Enomoto A. Inhibitory effects of bufadienolides on interleukin-6 in MIP-60 cells / A. Enomoto, M.-C. Rho, K. Komigawa et al. // *J. Nat. Prod.* - 2004. - Vol. 67. - P. 2070-2072.

14. Gan Y.J. A new cytotoxic cardenolide from the latex of *Antiaris toxicaria* / Y.J. Gan, W.L. Mei, Y.X. Zhao et al. // *Quid. Chem. Lett.* - 2009. - Vol. 20. - P. 450-452.

15. Gomes A. Anticancer potential of animal venoms and toxins / A. Gomes, P. Bhattacharjee, R. Mishra et al. // *Ind. J. of Experim. Biol.* - 2010. - Vol. 48. - P. 93-103.

16. Hou Y. Antiproliferative cardenolide glycosides of *Elaeodendron alluaudianum* from the Madagascar Rainforest / Y. Hou, S. Cao, P. Brodie et al. // *Bioorg. and Med. Chem.* - 2009. - Vol. 17. - P. 2215-2218.

17. Jiang M.-M. Cardenolides from *Antiaris toxicaria* as potent selective Nur77 modulators / M.-M. Jiang, Y. Dai, H. Gao et al. // *Chem. Pharm. Bull.* - 2008. - Vol. 56. - P. 1005.

18. Johansson S. Cytotoxicity of digitoxin and related cardiac glycosides in human tumor cells / S. Johansson, P. Lindholm, J. Gullbo et al. // *Anti-Cancer Drugs*. - 2001. - Vol. 12. - P. 474-483.

19. Kamano Y. Structure-Biological Activity Relationship for the toad poison bufadienolides / Y. Kamano, A. Kotake // *Nippon Kagakai Koen Yokoshu*. - 1999. - Vol. 76. - P. 690.

20. Kamano Y. Structure-Cytotoxic Activity Relationship for the Toad Poison Bufadienolides / Y. Kamano, A. Kotake, H. Hashima // *Bioorg. & Med. Chem.* - 1998. - Vol. 6. - P. 1103-1115.

21. Karkare S. Cytotoxic cardenolide glycosides of *Roupellina boivinii* from the Madagascar rainforest / S. Karkare, E. Adou // *J. Nat. Prod.* - 2007. - Vol. 70. - P. 1766-1770.

22. Klausmeyer P. Cytotoxic and HIF-1a inhibitory compounds from *Crossoma bigelovii* / P. Klausmeyer, Q. Zhou, D.A. Scudiero et al. // *J. Nat. Prod.* - 2009. - Vol. 72. - P. 805-812.

23. Kuo P.-C. Cytotoxic principles and apyrone - opening derivatives of bufadienolides from *Kalanchoe hybrida* / P.-C. Kuo, T.-F. Kuo, C.-R. Su // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol. 64. - P. 3392-3396.

24. Langenhan J.M. Enhancing the anticancer properties of cardiac glycosides by neoglycosandomization / J.M. Langenhan, N.R. Peters, A. Guzei et al. // *PNAS*. - 2005. - Vol. 105. - P. 12305-12310.

25. Laphookhieo S. Cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera odollam* / S. Laphookhieo, S. Cheempracha, C. Karali et al. // *Phytochem.* - 2004. - Vol. 65. - P. 507-510.

26. Lhinhatrakool T. 19-Nor- and 18, 20-epoxy-cardenolides from the leaves of *Calotropis gigantea* / T. Lhinhatrakool, S. Sathivaiyakit // *J. Natur. Prod.* - 2006. - Vol. 69. - P. 1249-1251.
27. Li J.-Z. Cytotoxicity of cardenolides and cardenolide glycosides from *Asclepias curassavica* / J.-Z. Li, C. Qing, C.-X. Chen et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* - 2009. - Vol. 19. - P. 1956-1959.
28. Mansour S.A.-S. Ghalakinoside, a cytotoxic cardiac glycoside from *Pergularia tomentosa* / S.A.-S. Mansour, S. Mohamed, A. Hifnawy et al. // *Phytochem.* - 1988. - Vol. 27. - P. 3245-3250.
29. Mijatovic T. The cardenolide UNBS1450 is able to deactivate nuclear factor κ B-mediated cytoprotective effect in human non-small cell lung cancer cells / T. Mijatovic, A.O.D. Beeck, E.V. Quaquebeke et al. // *Mol. Cancer Ther.* - 2006. - Vol. 5. - P. 391-399.
30. Mijatovic T. Cardiotonic steroids on the road to anticancer therapy / T. Mijatovic, E.V. Quaquebeke, B. Delest et al. // *Biochem. et Biophys. Acta.* - 2007. - Vol. 1776. - P. 32-57.
31. Miyagawa T. Cardenolide glycosides of *Thevetia peruviana* and triterpenoid saponins of *Sapindus emarginatus* as trail Resistance-Overcoming Compounds / T. Miyagawa, T. Ohtsuki, T. Koyano et al. // *J. Nat. Prod.* - 2009. - Vol. 72. - P. 1507-1511.
32. Morris K.S. Tumor inhibitors. LXV. Bersenogenin, berscillogenin and 3-epi-bersenogenin / K.S. Morris, J.L. Moniot, C.W. Sigel et al. // *J. Org. Chem.* - 1971. - Vol. 36. - P. 2611-2616.
33. Moustafa A.M.Y. Structural elucidation and evaluation of toxicity and antitumor activity of cardiac glycosides isolated from *Leptadenia pyrotechnica* / A.M.Y. Moustafa, A.I. Khodair, M.A. Saleh // *Pharm. Biol.* - 2009. - Vol. 47. - P. 826.
34. Newman R.A. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents / R.A. Newman, P. Yang, A.D. Pawlus et al. // *Molec. Intervent.* - 2008. - Vol. 8. - P. 36-49.
35. Piacente S. Cardenolides from *Pergularia tomentosa* display cytotoxic activity / S. Piacente, M. Mazullo, N. De Neve et al. // *J. Nat. Prod.* - 2009. - Vol. 72. - P. 1087.
36. Prassas I. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides / I. Prassas, E.P. Diamandis // *Nature Reviews Drug Discovery.* - 2008. - Vol. 7. - P. 926-935.
37. Prassas I. High-throughput screening identifies cardiac glycosides as potent inhibitors of human tissue kallikrein expression: implications for cancer therapies / I. Prassas, M. Paliouras, A. Datti et al. // *Clin. Cancer Res.* - 2008. - № 14 (18). - P. 5778-5784.
38. Qiao L. One new bufadienolide from Chinese drug *Chan Su* / L. Qiao, Y.F. Huang, J.Q. Cao et al. // *J. of Asian Natur. Prod. Research.* - 2008. - Vol. 10. - P. 233-237.
39. Qiao L. One new bufadienolide biotransformed from cinobufagin by *Cunninghamella elegans* / L. Qiao, Y.Z. Zhou, H. Chen et al. // *Chin. Chem. Lett.* - 2008. - Vol. 19. - P. 299-301.
40. Qiao L. Biotransformation of cinobufagin by *Cunninghamella elegans* / L. Qiao, Y.-Z. Zhou, X.-E. Qi // *J. of Antibiot.* - 2007. - Vol. 60. - P. 261-264.
41. Radjasekaran S.A. Reduced expression of beta-subunit of Na⁺, K⁺ - ATPase in human clear cell renal carcinoma / S.A. Radjasekaran, J. Ball, N.H. Bander et al. // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 162. - P. 574-580.
42. Shiratori O. Growth inhibitory effect of cardiac glycosides and aglycones on neoplastic cells: *In vitro* and *in vivo* studies / O. Shiratori // *Gann.* - 1967. - Vol. 58. - P. 521.
43. Spera D. Antiproliferative cardenolides from *Periploca graeca* / D. Spera, T. Siciliano, N. De Tommasi et al. // *Planta Med.* - 2007. - Vol. 73. - P. 384-387.
44. Stenkvist B. Cardiac glycosides and breast cancer / B. Stenkvist, E. Bengtsson, O. Eriksson // *Lancet.* - 1979. - Vol. 10. - P. 563.
45. Tan X.Y. Two new cardenolide glycosides from *Biondia hemsleyana* / X.Y. Tan, X.R. Zhang, U.K. Wang et al. // *Chin. Chem. Lett.* - 2002. - Vol. 13. - P. 547-548.
46. Veda J. Antiproliferative activity of cardenolides isolated from *Streptocaulon junventas* / J. Veda, Y. Tezuka, A.M. Banskota et al. // *Biol. & Pharmac. Bull.* - 2003. - Vol. 26. - P. 1431.
47. Wang T.-M. Cardenolides from *Saussurea stella* with cytotoxicity toward cancer cells / T.-M. Wang, F.-X. Ran, R.-F. Wang // *J. Nat. Prod.* - 2007. - Vol. 79. - P. 1429-1433.
48. Winnicka K. Cardiac glycosides in cancer research and cancer therapy / K. Winnicka, K. Bielawski, A. Bielawska // *Acta Polon. Pharmac.* - 2006. - Vol. 63. - P. 109-115.
49. Winnicka K. Antiproliferative activity of derivatives of ouabain, digoxin and poscillaridin A / K. Winnicka, K. Bielawski, A. Bielawska // *Biol. and Pharmac. Bull.* - 2008. - Vol. 31. - P. 1131-1140.
50. Wu P.-L. Kalamchoides A-C, new cytotoxic bufadienolides from the aerial parts of *Kalanchoe gracilis* / P.-L. Wu, Y.-L. Lisu, T.-S. Wu et al. // *Org. Letters.* - 2006. - Vol. 8. - P. 5207-5210.
51. Xiuzhen Y. Isolation and identification of cytotoxic components from *Bryophyllum pinnatum* / Y. Xiuzhen, L. Kuohsiung, Y. Takashi // *Chin. J. of Cancer Res.* - 2008. - Vol. 4. - P. 1-3.
52. Yang J. Two new bufadienolides from the rhizomes of *Helleborus thibetanus* Franch / J. Yang, Y.H. Zhang, F. Miao et al. // *Fitoterapia.* - 2010. - Vol. 81 (6). - P. 636-639.
53. Yang P. Antiproliferative activity of Huachansu, a Bufo toad skin extract, against human malignant melanoma cells / P. Yang, D. Chan, M. Vijaywarapu et al. // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* - 2006. - Vol. 47.
54. Ye M. Specific 12 beta-hydroxylation of cinobufagin by filamentous fungi / M. Ye, G. Qu, H. Guo // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2004. - Vol. 70. - P. 3521-3527.
55. Ye M. Novel cytotoxic bufadienolides derived from bufalin by microbial hydroxylation and their structure-activity relationships / M. Ye, G. Qu, H. Guo // *J. of Ster. Biochem. and Molec. Biol.* - 2004. - Vol. 91. - P. 87-98.
56. Yin J. Bufalin in human osteosarcoma U-20S methotrexate 300-resistant cell lines / J. Yin, J. Shen, W. Su et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* - 2007. - Vol. 28. - P. 712-720.
57. Zhang J. Microbial transformation of three bufadienolides / J. Zhang, Y. Sun, J.-H. Liu et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* - 2007. - Vol. 17. - P. 6062-6065.
58. Zhang X.-H. Cytotoxic cardenolides from *Streptocaulon griffithii* / X.-H. Zhang, H.-L. Zhu, Q. Yu et al. // *Chem. and Biodiv.* - 2007. - Vol. 4. - P. 998-1002.

Поступила в редакцию 22.10.2010

УДК:616.006:615.277.3+547.918

Ю.І. Губін, І.Ф. Макаревич, С.Ю. Повстенко, О.М. Безчасник

ЦИТОТОКСИЧНІ КАРДІОСТЕРОЇДИ**Ключові слова:** кардіотонічні стероїди, пухлини, цитотоксична активність

Наданий огляд досліджень в області протиракових кардіотонічних стероїдів, їх цитотоксичності, початку і перспектив застосування в онкології. Наведено дію кардіостероїдів на різні види пухлин і штамів онкологічних клітин.

Ю.И. Губин, И.Ф. Макаревич, С.Ю. Повстенко, Е.М. Безчасник

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ КАРДИОСТЕРОИДЫ**Ключевые слова:** кардиотонические стероиды, опухоли, цитотоксическая активность

Представлен обзор исследований в области противораковых кардиотонических стероидов, их цитотоксичности, начала и перспектив применения в онкологии. Приведено действие кардиостероидов на различные виды опухолей и штаммов онкологических клеток.

Yu.I. Gubin, I.F. Makarevich, S.Yu. Povstenko, E.M. Beschasnyuk

CYTOTOXIC CARDIOSTEROIDES**Key words:** cardiotonic steroids, tumors, cytotoxic activity

The review focuses on the field of antitumor cardiotonic steroids, their cytotoxicity, origin and perspectives of application. The effect of cardiosteroids on different kinds of tumors and strains of on-cologic cells is shown.

