

PRODUCTS OF PLANT ORIGIN WITH CYTOTOXIC ACTIVITY

Borjanka Veselinova

Goce Delchev University – Stip, Republic of North Macedonia, borjanka.veselinova@ugd.edu.mk

Abstract: Cancer is the leading killer in developed countries, with billions of dollars being spent on developing all kinds of treatments for it. These treatments must be developed in order to help patients who suffering from this disease. Cancer is one of the most specific human diseases that has aroused the interest of science to discover new anti-tumor agents from natural products. Systemic therapy with cytotoxic drugs is the basis of more effective treatments for different types of cancer. However, the tumor response to various chemotherapists varies. Side effects are common due to the development of drug resistance.

Certain species of terrestrial flora as well as marine fauna and flora produce anticancer drugs. But of narrower interest in this paper will be terrestrial plant species, i.e. herbs that contain the necessary components for the production of such drugs. Herbs are the basis for the treatment of diseases in traditional medicine but play a major role in primary health care. Their use in the treatment of diseases is as old as humanity. Plant materials have been used for centuries in the treatment of malignant diseases. Research is focused on a variety of natural products that possess antitumor properties that result in the discovery of effective antitumor agents. There are a number of plants that possess cytotoxic activity, including: garlic, onions, tomatoes, soybeans, flaxseed, watermelon, green tea, white mistletoe, turmeric rhizome and others.

The essential oils obtained from these plants and their components are becoming increasingly popular as natural bioactive agents and are increasingly used in the treatment of cancer. Such oils are created by using various methods as well as mechanisms for processing plants. The oils obtained in this way help in the treatment of patients with various types of cancer.

In recent years, pharmaceutical companies and science in general, which directly or indirectly deals with such research, is constantly developing ways to screen and detect new anticancer compounds from herbs. Continuation of this research trend will only increase the way to create more efficient compounds with greater power to act against cancer cells. Therefore, detailed knowledge of the various mechanisms by which proliferation is controlled will bring a number of therapeutic agents based on antitumor activity. The fact that several antitumor drugs (etoposide, vincristine, taxol) are derived from herbs underscores the importance of plants in the prevention and treatment of cancer.

Keywords: cancer, herbs, drug, medicine.

ПРОИЗВОДИ ОД РАСТИТЕЛНО ПОТЕКЛО СО ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНОСТ

Борјанка Веселинова

Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Република Северна Македонија,
borjanka.veselinova@ugd.edu.mk

Резиме: Ракот е водечки убиец во развиените земји, притоа милијарда долари се трошат за развој на сите видови третмани за истиот. Ваквите третмани мора да се развијат со цел да се помогне на заболените од оваа болест. Ракот претставува една од најспецифичните болести на луѓето што предизвика интерес кај науката за откривање нови антитуморски агенси од природни производи. Системската терапија со цитотоксични лекови е основа на повеќе ефективни третмани кај различни видови на канцер. Како и да е реакцијата на туморот на разни хемотерапевтици се разликува. Несаканите ефекти се чести поради појава на резистенција кон лековите.

Од одредени видови од копнената флора како и морската фауна и флора се создаваат антиканцерогени лекови. Но од потесен интерес на овој труд ќе претствауваат копнените видови на растенија т.е. билките кои за содавање на ваквите лекови ги содржат потребните компоненти. Билките се основа за лекување на болести во традиционалната медицина но имаат главна улога во примарната здравствена заштита. Нивната употреба во лекувањето на болестите е стара колку и човештвото. Растителните материјали се користени со векови во лекување на малигните заболувања. Истражувањето е насочено кон различни природни производи кои поседуваат антитуморски својства што резултира со откривање на ефикасни антитуморски агенси. Постојат голем број на растенија кои поседуваат цитотоксична активност меѓу кои спаѓаат: лукот, кромидот, доматот, сојата, лененото семе, лубеница, зелениот чај, бела имела, ризом од куркума и др.

Етеричните масла добиени од овие растенија и нивните компоненти стануваат се повеќе популарни како природни биоактивни агенси и се повеќе се користат во третман на рак. Ваквите масла се создаваат преку користење на разни методи како и механизми за обработка на растенијата. На тој начин добиените масла помагаат во третманот на пациентите заболни разни видови на рак.

Последните години фармацевтските компании но и воопшто науката која директно или индиректно се занимава со ваквите истражувања постојано развива начини за скрининг и откривање на нови антиканцер соединенија од билките. Продолжувањето на ваквиот истражувачки тренд само ќе го зголеми начинот на создавање поефикасни соединенија со поголема моќ на дејствување против канцерогените клетки. Затоа дерталното познавање на разните механизми со кои се врши контрола на пролиферацијата ќе донесе и голем број на лековити средства на база на антитуморска активност. Самиот факт дека неколку антитуморски лекови (етопозид, винкристин, таксол) се добиени од билки ја истакнува важноста на растенијата во превенцијата и третманот на ракот.

Клучни зборови: рак, билки, лек, медицина.

1. ВОВЕД

Ракот е водечки убиец во развиените земји, притоа милијарда долари се трошат за развој на сите видови третмани за рак. Третманот мора да се развие со цел да се помогне на заболените од рак. Тој претставува една од најзначајните болести на луѓето кој го поттикнува интересот за откривање нови антитуморски агенси од природни производи.

Системската терапија со цитотоксични лекови е основа на повеќе ефективни третмани кај различни видови на рак. Како и да е реакцијата на туморот на разни хемотерапевтици се разликува. Несаканите ефекти се чести поради појава на резистенција кон лековите.

Билките се основа за лекување на болести во традиционалната медицина и понатаму играат главна улога во примарната здравствена заштита. Нивната употреба во лекувањето на болестите е стара колку и човештвото. Растителните материјали се користени со векови во лекување на малигните заболувања. Истражувањето е насочено кон различни природни производи кои поседуваат антитуморски својства и тоа доведе до откривање на ефикасни антитуморски агенси. Постојат голем број на растенија кои поседуваат цитотоксична активност меѓу кои спаѓаат: лукот, кромидот, доматот, сојата, лененото семе, лубеница, зелениот чај, бела имела, ризом од куркума и др.

2. ХРАНАТА И НАЧИНОТ НА ИСХРАНА КАКО ЛЕК

Ако направиме краток осврт кон исхраната и начинот на исхрана и анализа кој од производите се составен дел на исхраната доаѓаме до податоци кои зборуваат дека конзумирањето на одредени производи резултираат со антинеопластично дејство.

2.1. Лукот и кромидот како лековити растенија

Лукот (*Allium sativum*) е примарно кулинарско растение но има голем број на хемиски компоненти како што се алицин, ајоен и S-алилцистеин кои се истражени заради нивните антинеопластични активности. Голем број од епидемиолошки студии покажуваат дека лукот го намалува ризикот од некои видови на рак.¹ Овие студии покажуваат дека можностите за појава на рак на желудникот и дебелото црево се помалку вообичаени кај луѓе кои помалку конзумираат лук.

Во некои од тие студии се покажало дека кромидот (*Allium sera*) го намалува ризикот од карцином на ГИТ. Кромидот е главен извор на флавоноидот кверцитин соединение кое не е значајно во лукот. Поголемиот внес на храна богата со кверцитин е поврзана со намалена смртност од болести на срцето, атеросклеротични проблеми со кои се соочуваат многу пациенти кои имаат рак.

Испитани се и ефектите на маслото од лук и кромид врз промиелоцитните леукемични клетки, HL-60. Инкубацијата на HL-60 со масло од лук и кромид предизвикува супресија на пролиферацијата на HL-60.

¹ Yong, Z., Wen, Z., Wen, H., Guan-Jian, H., Tai-Xiang, W. & Xiao-Ting, W. (2011). "[Consumption of large amounts of allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis](#)", *Gastroenterology*, 80–89; Wargovich, M. J., Uda, N., Woods, C., Velasco, M. & McKee, K. (1996) Allium vegetables: their role in the prevention of cancer. *Bioact. Compounds Foods* 24: 811 – 813.

2.2. Каротеноиди

Поголем внес на домот (Lycopersicon esculentum) и производи на база на домот го намалуваат ризикот од развој на рак на простата.² Ова се должи на високата содржина на каротеноиди, а посебно на ликопенот кој е одговорен за ова дејство. Дневна доза од 6 милиграми ликопен може да направи значајно влијание врз развој на малиген тумор.

Поголем внес на бетакаротен од храната како и поголем внес во серум штити од болести на бели дробови и рак на желудник. Изолиран природен бетакаротен (50% 9 цис форми и 50% сите транс форми) покажува одредени антинеопластични ефекти во клиничките испитувања.

2.3. Индоли

Различни растенија од фамилијата Brassicaceae вклучувајќи Brassica oleraceae (брокула, карфиол, зелка) и Brassica nigra (црн синап) содржат антиканцерогени компоненти означени како индоли, материји кои ги деактивираат естрогените кои пак го поттикнуваат растот на туморите.³ Семките на црниот синап се богати со селен кој превентивно делува против развојот на туморите, но и го забавува растот на веќе постоечките тумор клетки, па со право се смета за природен антиканцероген.

Индол-3-карбинол (I3C) и други индоли во брокулата имаат интригантен механизам на делување. Тие индуцираат неколку цитохром P450 ензими во црниот дроб посебно CYP3A4 и 3A5.

Меѓутоа брокулата содржи и поголемо количество на витамин Ц, глюкозинолати, изотиоцијанати, диететски влакна, кумарини и феноли кои имаат директно или индиректно дејство при што можат да го намалат формирањето или активноста на клетките на ракот.

2.4. Лигнани

Храна која се користи за спречување на ракот исто така вклучува и ленено семе (Linum usitatissimum), соја (Glycine max), и зелениот чај (Camellia sinensis).⁴

Лененото семе содржи антиканцерогени и фитоестрогени лигнани. Пр. Жени кои имаат рак на дојката и кои земаат дневно 25 грама ленено семе имаат промена во растот на туморот споредена со оние кои земаат тамоксифен. Многу студии покажуваат дека жените со високо ниво на лигнани имаат мали шанси за појава на рак на дојки.

Осум начини на кои лигнаните ги штитат жените од рак на дојка:

- Помага во намалувањето на продукцијата на естроген;
- Ги блокира естрогените рецептори слично на тамоксифен;
- Создава повеќе од “добар” протективен тип на естроген;
- Им помага на ткивата да бидат поотпорни на штетните ефекти на токсините од животната средина;
- Помага во спречувањето на растот на тумор клетките;
- Ги намалува шансите за појава на метастази;
- Може да го блокира новиот раст на крвниот сад во тумор;
- Го продолжува менструалниот циклус.

2.5. Изофлавоени

Сојата содржи потполно различна класа на антиканцерогени компоненти познати како изофлавоени вклучувајќи диадзеин и генистеин. Поголемо конзумирање на соја го редуцира ризикот од канцер на дојката како и ризикот од појава на канцер на простата.⁵

Поновите студии укажуваат на тоа дека жените кои конзумираат диадзеин имаат помала шанса да заболат од рак на дојката. Голем број на студии го покажуваат директното заштитно дејство на изофлавоените од сојата врз ракот на дојка во in vitro клиничките испитувања.

² Etminan, M., Takkouche, B. & Caamaño-Isorna F. (2004). The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13(3):340-5.

³ Mandrich, L. & Caputo, E. (2020). *Brassicaceae-Derived Anticancer Agents: Towards a Green Approach to Beat Cancer*, *Nutrients* v.12(3): 868; Melchini A., Traka M.H. (2010) Biological profile of cruciferous vegetables. *Toxins* 2:593–612.

⁴ Zhang, Q., Feng, H. & Qluwakemi, B. (2017). [Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiologic studies](#). *Int J Food Sci Nutr.*, 68:28-42.

⁵ Ziaei, S. & Halaby, R. (2017). Dietary Isoflavones and Breast Cancer Risk. *Medicines (Basel)* v.4(2), 18; Applegate, C., Rowles, J., Ranard, K., Jeon, S. & Erdman, J. (2018). Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* v10(1), 40.

2.6. Катехини

Разни танини од зелениот чај (*Camelia sinensis*) се антиканцерогени. Епидемиолошките студии покажуваат дека со редовно конзумирање на зелен чај се намалува ризикот од рак на панкреас, рак на желудник и дебело црево и евентуално рак на кожата.⁶

Антиканцерогените ефекти на зелениот чај се должат на катехините а посебно на епигалокатехин галат (EGCG).⁷

EGCG индуцира апоптоза на определени линии малигни клетки. EGCG ја спечуваат и ангиогенезата. EGCG ја инхибираат пролиферацијата на тирозин киназата на рецепторот тирозин киназа PDGF-R beta со цел да се инхибира трансформацијата на хуманите глиобластома клетки. Катехините кои имаат галат група во нивната структура ја имаат оваа активност.

Поради нивната можна активност во спречување на малигни трансформации инхибиција на раст на тумори катехините на зелениот чај може да имаат и антиметастватски потенцијал. Во тој случај утврдено е дека EGCG го инхибира протеолитичкиот ензим урокиназа. Урокиназата е ензим кој ги напаѓа нормалните ткива и формира метастази. EGCG ги инхибираат металопроотеиназа-2 (ММП-2) и металопроотеиназа-9 (МПП-9). Овие ензими играат важна улога во инвазивноста на туморот и метастазите.

2.7. Елагна киселина

Претставува природен полифенолен конституент кој што се наоѓа во најразлични плодови како што се ореви, грозје, црвена малина, боровница. Елагната киселина го спречува врзувањето на канцерогените за DNA. Елагната киселина има способност да ја инхибира мутацијата во DNA клетките и поради тоа се смета за инхибитор на ракот кој може да предизвика апоптоза или клеточна смрт во нормалните клетки на ракот.⁸

Елагната киселина се комбинира со глукоза поради сигурност дека тумор клетките ќе земат поголема доза од елагна киселина отколку нормалните клетки бидејќи тумор клетките земаат околу 15 пати повеќе глукоза од нормалните клетки. Ова значи дека тумор клетките земаат многу повеќе елагна киселина од нормалните клетки.

Иако елагната киселина е биоактивниот агенс кој овозможува заштита, генерално фитохемиски се зема друг биохемиски агенс означен како елаготанин.⁹ Помали количини на елаготанини од природни извори може да бидат повеќе ефективни во исхраната отколку големи дози на прочистена елагна киселина.

3. ЗАКЛУЧОК

Секој човек во своето тело има канцер клетки. Поголем број на луѓе не знаат дека имаат канцер клетки бидејќи нивниот имунолошки систем безбедно и лесно ги уништува канцер клетките. Се додека постои рамнотежа помеѓу новите канцер клетки и јачината на имуниот систем тие нема да заболат од рак.

Лекувањето на ракот со природни производи е познато и како “алтернативно лекување на рак” и вклучува:

- Безбедно ослободување од канцер клетките со нивно уништување;
- Го зајакнуваат имунолошкиот систем;
- Го подобруваат “внатрешниот терен” на телото за отстранување на канцер клетките.

Горенаведените примери ни укажуваат на нови достигнувања во областа на нови антиканцер соединенија од лековити билки како и некои нови природни производи. Комбинацијата на нови структури и некои нови механизми на делување е преведување на нови методи со кои ќе се третира карциномот и во крајна линија подобрување на резултатите, особено за пациенти со тумори на белите дробови, дојката, дебело црево или рак на простата.

Фактот дека неколку анти tumorски лекови (етопозид, винкристин, таксол) потекнуваат од растенија ја истакнува потенцијалната корист од растенијата за превенција или третман на ракот.

⁶ [Esghaei, M., Ghaffari, H., Rahimi, B. & Tapeh, Z. \(2018\). Camellia sinensis in the Caco-2 colorectal cancer cell line, *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 19\(6\), 1697-1701.](#)

⁷ [Filippini, T., Malavolti, M., Borrelli, F., Izzo, AA., Fairweather-Tait, SJ., Horneber, M. & Vinceti, M.\(2020\). "Green tea \(*Camellia sinensis*\) for the prevention of cancer". *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3](#)

⁸ Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, DP., Li, S., Chen, YM. & Li, HB.(2016) Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients* v 8, 515.

⁹ Kuštrak, D. (2005) Farmakognozija - *Fitofarmacija*. Zagreb, 270-290.

КОРИСТЕНИ ИЗВОРИ

- Applegate, C., Rowles, J., Ranard, K., Jeon, S. & Erdman, J. (2018). Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* v10(1).
- Esghaei, M., Ghaffari, H., Rahimi, B. & Tapeh, Z. (2018). Camellia sinensis in the Caco-2 colorectal cancer cell line, *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 19(6).
- Etminan, M., Takkouche, B. & Caamaño-Isorna F. (2004). The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13(3).
- Filippini, T., Malavolti, M., Borrelli, F., Izzo, AA., Fairweather-Tait, SJ., Horneber, M. & Vinceti, M (2020). "Green tea (Camellia sinensis) for the prevention of cancer". *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 3
- Kuštrak, D. (2005) Farmakognozija - *Fitofarmacija*. Zagreb.
- Mandrich, L. & Caputo, E. (2020). Brassicaceae-Derived Anticancer Agents: Towards a Green Approach to Beat Cancer, *Nutrients* v.12(3).
- Melchini A., & Traka M.H. (2010) Biological profile of erucin: A new promising anticancer agent from cruciferous vegetables. *Toxins* 2.
- Yong, Z., Wen, Z., Wen, H., Guan-Jian, H., Tai-Xiang, W. & Xiao-Ting, W. (2011). "Consumption of large amounts of *allium* vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis", *Gastroenterology*.
- Wargovich, M. J., Uda, N., Woods, C., Velasco, M. & McKee, K. (1996) Allium vegetables: their role in the prevention of cancer. *Bioact. Compounds Foods* 24.
- Zhang, Q., Feng, H. & Qluwakemi, B. (2017). Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Food Sci Nutr.*
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, DP., Li, S., Chen, YM. & Li, HB. (2016) Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients* v 8.
- Ziaei, S. & Halaby, R. (2017). Dietary Isoflavones and Breast Cancer Risk. *Medicines (Basel)* v.4(2).