

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-006-085.277.3:616.13/16:615.322

*Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Абрамов М.Е., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р.***ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ***РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва***Контактная информация:***Соломко Элисо Шаликовна, научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей***адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(495)324-10-65;**e-mail:** e_stepanova@nm.ru

Статья поступила: 16.09.2010, принята к печати 03.11.2010.

Резюме

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает проблема поиска новых антиангиогенных препаратов растительного происхождения. Программы скрининга существуют в США, Южной Америке, Китае и других странах. В обзоре обобщены данные о наиболее перспективных веществах, выделенных из растений и обладающих антиангиогенными свойствами.

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, противоопухолевая терапия, вещества растительного происхождения, полифенолы.

*E.Sh. Solomko, E.V. Stepanova, M.E. Abramov, A.Yu. Baryshnikov, M.R. Lichinitser***ANGIOGENESIS INHIBITORS FROM PLANTS ORIGIN:
PERSPECTIVE FOR CLINICAL USAGE***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

At present, screening for agents derived from plants that inhibit tumor angiogenesis becomes one of the promising approaches to treat tumor. The program of plant' anti-angiogenic activity screening exists in USA, South America and other countries. In this review we discuss the data accumulated of plant origin' agents with high anti-angiogenic activity.

Key words: angiogenesis inhibitors, antitumor therapy, agents derived from plants, polyphenols.

Введение

В течение последних 50 лет был создан определенный арсенал эффективных противоопухолевых препаратов [91; 11], что позволило достигнуть значительных успехов в лечении злокачественных опухолей человека [40]. Однако большинство новообразований являются/становятся резистентными к проводимой противоопухолевой химиотерапии [23; 91], ограничивая эффективность лечения [91; 11]. Требуется разработка новых современных высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

Одной из причин редкого появления новых противоопухолевых препаратов в онкологической практике и их высокой стоимости называется несбалансированность показателя «цена – успех» традиционной методологии поиска и усовершенствования новых лекарств. В настоящее время основной методологией является проведение химического синтеза большого количества химически подобных веществ и скрининга высокой плотности [31]. Используя комбинаторный химический подход, синтезируется большое количество структурно связанных веществ [19; 34], которые затем исследуются на противоопухолевую биологическую активность с помощью скрининга высокой плотности. С

помощью данного подхода были синтезированы и исследованы многочисленные библиотеки потенциально биоактивных пептидов, олигонуклеотидов и небольших органических молекул [61].

Однако результаты, полученные с помощью данной методологии, часто не оправдывают всех ожиданий. Большинство полученных пептидов и олигонуклеотидов не имеют полезных фармакологических свойств, тогда как химическое разнообразие органических соединений, которые по физико-химическим свойствам пригодны для создания лекарств, было меньше, чем ожидалось [61].

В последнее время возрос интерес к другому часто используемому подходу – скринингу веществ природного происхождения [16; 31], преимущество которого в том, что вещества-кандидаты уже обладают некоторыми свойствами, необходимыми для лекарств (например, абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и метаболизмом), а также высоким химическим разнообразием, необходимым для изучения коррелирующей активность–структура [31]. Выделенные из природных источников вещества могут быть использованы в скрининге высокой плотности, и лидерное соединение может быть оптимизировано с помощью методов комбинаторной химии или других подходов современной клинической химии [15].

Однако стратегия создания новых противоопухолевых препаратов, основанная на использовании веществ растительного происхождения, имеет ряд сложностей, которые не возникают при использовании методов рационального синтеза, которые связаны с получением полной коллекции растений, произрастающих на определенной территории, трудностями изоляции и получения фармакологически активных веществ и правами на интеллектуальную собственность. Даже с учетом всех сложностей, скрининг природных веществ может быть более эффективен, чем таковой рационально созданных соединений.

В настоящее время во многих странах – США, Южной Америке, Китае и других – имеются программы, направленные на разработку противоопухолевых препаратов на основе веществ, полученных из природных источников [54; 56; 62].

Вещества природного происхождения как противоопухолевые препараты

Соединения, впервые полученные из растений, активно используются в современной онкологии (табл. 1). Все из них были впервые обнаружены при изучении противоопухолевых свойств различных фракций, выделенных из растений, затем, в большинстве случаев, путем химической модификации исходного активного вещества получены его полусинтетические высокоэффективные аналоги.

Винкаалкалоиды – структурно родственные вещества, в химической структуре которых присутствуют две полициклические единицы – виндолин и катарантин. К винкаалкалоидам относятся винбластин и винкристин – алкалоиды, выделенные из растения барвинок розовый (*Vinca rosea L.*), а также виндезин и винорельбин – полусинтетические производные винбластина. Винорельбин отличается по структуре от других алкалоидов барвинка наличием 8-членного кольца катарантина (вместо 9-членного). Противоопухолевое действие этих алкалоидов обусловлено влиянием на клетки в М-фазе клеточного цикла. Использование винкаалкалоидов впервые позволило достигнуть высокого эффекта в лечении ряда злокачественных заболеваний – саркомы Капоши, меланомы, рака носоглотки, рака молочной железы, почки, мочевого пузыря и других [1; 18].

К противоопухолевым средствам растительного происхождения также относят подофиллин (смесь природных веществ, выделяемая из корневищ подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum L.*) семейства барбарисовых (*Berberidaceae*)). Подофиллин содержит не менее 40 % подофиллотоксина, α - и β -пельтатины. В клинической практике широко используются полусинтетические производные подофиллотоксина – **эпиподофиллотоксин** (этопозид и тенипозид), относящиеся по механизму действия к ингибиторам топоизомеразы II. Комбинации с использованием этопозида в настоящее время широко используются для лечения рака яичка, мочевого пузыря, мелкоклеточного рака легкого, гематосаркомы, нейроblastомы и медуллобластомы [1].

Разработанные в 1990-х гг. **таксаны** произвели настоящую революцию, позволившую достигнуть значительных результатов в лечении солидных опухолей. Таксаны – первое производное таксана с противоопухолевой активностью, был выделен в 1967 г. из коры тиса тихоокеанского (*Taxus brevifolia*), в 1971 г. была расшифрована его химическая структура (является дитерпеноидным таксаном). В настоящее время паклитаксел получают также полусинтетическим и синтетическим путем. Доцетаксел, близкий к паклитакселу по структуре и механизму действия,

получают путем химического синтеза из природного сырья – игл тиса европейского (*Taxus baccata*). Таксаны относятся к классу препаратов, действующих на микротрубочки. Они одобрены для лечения больных раком яичников, молочной железы, немелкоклеточного рака легких и опухолей головы и шеи [1; 29].

Полусинтетические производные алкалоида **камптотецина**, выделенного из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata*, представлены Иринотеканом и Топотеканом. В соответствии с механизмом действия они относятся к группе ингибиторов топоизомеразы I. Иринотекан и топотекан одобрены для лечения больных колоректальным раком и как 2 линия химиотерапии для больных раком яичников [1]. Эти препараты также активны против других солидных злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, легких, шейки матки и яичников [1; 30].

Поиск природных веществ, обладающих противоопухолевым действием, продолжается и в настоящее время. Некоторые перспективные препараты находятся в клинических испытаниях.

Среди них флавопиридол – синтетический флавоноид, полученный из растительного алкалоида рохитукина (*rohitukine*), выделенного из листьев и стеблей *Amoora rohituka* и позже из *Dysoxylum binectariferum* (*Maliaceae*) [1]. Он является одним из наиболее многообещающих соединений, выделенным из растений. Механизмы действия флавопиридола связывают с фосфорилированием циклин-зависимых киназ, которые блокируют клеточную пролиферацию в фазах G₁ и G₂, и индукцией апоптоза путем повышения содержания белка E2F1 и инактивации белка Mcl-1. [1]. В первой фазе клинических исследований флавопиридол [1] проявил дозозимитирующую токсичность и показал высокую эффективность при лечении различных солидных и гематологических новообразований. Эти результаты позволили начать II фазу клинических испытаний у больных колоректальным раком, раком простаты, немелкоклеточным раком легких, почки, неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом.

Синтетическое соединение росковитин (*roscovitine*), полученное из природного вещества оломуцина (*olomucine*), выделенного из дайкона *Raphanus sativus L.* (*Brassicaceae*), в настоящее время также проходит II фазу клинических испытаний в Европе [14; 58]. Этот препарат также является ингибитором циклин-зависимых киназ.

Вещества природного происхождения как ингибиторы опухолевого ангиогенеза

Вещества, которые мы получаем с пищей, могут влиять на ангиогенную активность различных типов клеток организма. В ряде случаев, это влияние косвенное через различные патолофизиологические изменения организма. Так, соблюдение определенной диеты приводит к снижению количества холестерина в крови, что может снижать синтез VEGF в различных (макрофагах, гладкомышечных клетках и других) клетках [37; 38; 73]. Длительные изменения в составе липидов крови, которые являются результатом неправильной диеты, могут влиять на ангиогенез и быть частью патогенеза сердечно-сосудистой болезни у больного. Возможность использования составляющих пищи для успешного модулирования ангиогенеза человека еще до конца не доказана, хотя экспериментальные данные свидетельствуют, что это возможно. Существует множество съедобных растений, которые с давних времен используются человеком для предотвращения и/или лечения онкологических заболеваний. Однако их эффективность в большинстве случаев не доказана и часто очень сложна для оценки, поэтому их использование в онкологии должно обсуждаться с некоторым скептицизмом [14].

Так исследования показывают, что регулярное употребление некоторых фруктов и овощей может снизить статистический риск возникновения определенных типов опухолей [14]. Эффект данных растений связан с определенными соединениями, которые находят в них. Среди них наиболее активными являются ресвератрол, катехины, генистейн, куркумин. Активно изучают и другие вещества, такие как диаллил сульфид, S-аллил цистеин, аллицин, ликопен, капсаицин, 6-джинджерол, эллаговая кислота, урсалиевая кислота, силимарин, анетол и евгенол [3; 20]. Они, как показано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, блокируют пролиферацию клеток, ингибируют сигнальные пути ростовых факторов, индуцируют апоптоз [20].

Считается, что первое антиангиогенное вещество растительного происхождения было выделено в 1990 г. Ингбером и соавторами, которые сообщили об антиангиогенных свойствах фумагилина, секретлируемого антибиотика гриба *Aspergillus fumigatus* [36].

Различные про- и антиангиогенные вещества растительного происхождения с недавнего времени тестируются для потенциального клинического использования [21]. В табл. 2 приведены соединения,

изолированные из различных растений и обладающие антиангиогенной активностью. Однако стоит помнить, что у большей части описанных веществ активность подтверждена только в предварительных исследованиях *in vitro* и требуется больше данных для подтверждения перспектив их использования в клинической практике. Необходима тщательная и аккуратная характеристика активных химических соединений, определение молекулярных механизмов их действия, оценки в исследованиях *in vivo* на адекватных моделях болезней человека и, наконец, доказательства их безопасности и эффективности в клинических исследованиях [21; 68].

В настоящее время признано, что полифенолы являются самой активно изучаемой группой соединений для профилактики и лечения различных болезней человека. Среди них первое место занимает **флавоноиды**.

Флавоноиды принадлежат к группе природных веществ с разнообразной фенольной структурой. Идентифицировано более 4 000 видов флавоноидов, из которых более 500 находятся в свободном состоянии (негликозилированы). Это низкомолекулярные соединения, имеющие 3 бензольных кольца с различными заместителями.

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, полученные из растительных источников

Препарат	Механизм действия	Растение-источник
Винбластин, Винкристин	Ингибирование полимеризации тубулина	<i>Catharanthus roseus</i> (Аросунасеае)
Этопозид, Тенипозид	Ингибирование топоизомеразы II	<i>Podophyllum peltatum</i> , <i>P. emodi</i> (Berberidaceae)
Паклитаксел, Доцетаксел	Индукция стабилизации тубулина	<i>Taxus brevifolia</i> (Тахаеае)
Иринотекан, Топотекан	Ингибирование топоизомеразы I	<i>Camptotheca acuminata</i> (Nyssaseae)

Выделяют несколько субклассов флавоноидов:

- антоцианиды, выделяемые из ягод и винограда,
- флаванолы – из чая,
- флавононы – из цитрусов,
- флавоны – из различных растений и перца,
- изофлавоны – из сои.

Наибольший интерес представляют флавоны и катехины [76].

Важным эффектом флавоноидов является ингибирование свободных форм радикалов. Эксперименты *in vitro* показали, что флавоноиды обладают противовоспалительным, антиаллергическим, противовирусными, и антиканцерогенными свойствами. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства флавоноидов являются основными механизмами их антиангиогенного действия.

Ресвератрол был впервые выделен в 1940 году как составная часть корней чемерицы белой (*Veretrum grandiflorum*), в дальнейшем был также обнаружен в различных растениях, включая виноград, ягоды и арахис. Кроме кардиопротекторного эффекта проявляет и противоопухолевые свойства, блокируя рост лимфоидных и миелоидных опухолей, рака молочной железы, простаты, пищевода, толстой кишки, поджелудочной и щитовидной железы, меланомы и многих других [3]. Молекулярный механизм ингибирования пролиферации опухолевых клеток изучен только частично. Показано, что вовлечено блокирование некоторых транскрипционных факторов, таких как NFκB, AP-1 и Egr-1, снижение экспрессии антиапоптотических генов и активация каспаз [3; 71].

В отношении ангиогенеза ресвератрол снижает экспрессию некоторых ангиогенных цитокинов, включая VEGF и интерлейкин-8 [10].

Защитное влияние ресвератрола на ЭК часто инактивацией АФК [35]. АФК, такие как перекись водорода, полагают, играют важную роль в механизмах опухолевого ангиогенеза [57], запуская экспрессию ангиогенных стимуляторов, среди которых и VEGF [27; 80].

В исследованиях показано, что клеточной линии ЭК пупочного канатика человека HUVEC с ресвератролом (от 1 до 2,5 μM) значительно блокирует VEGF-зависимую миграцию клеток и формирование трубочко-подобных структур, но не пролиферацию. Ресвератрол эффективно блокирует VEGF-зависимую тирозинкиназную активность VE-кадгерина и при его связывании с β-катенином [53]. *In vivo* ресвератрол, вводимый вместе с питьевой водой, блокирует ангиогенез в модели стимуляции ангиогенеза глаза мыши [9].

Эффект связан с блокированием как VEGF, так и bFGF-рецептор-лигандного ответа с вовлечением фосфорилирования MAP киназы.

Показано, что ресвератрол может ингибировать опухолевый рост *in vivo* путем ингибирования ангиогенеза [9]. Введение ресвератрола *per os* ингибирует рост фибросаркомы мыши и значительно снижает заживление раны, процесса также зависящего от ангиогенеза [9].

Ресвератрол в дозе 40 мг/кг/день супрессирует ангиогенез и рост глиомы *in vivo* [85]. Эффект связан с проапоптотическим действием вещества на опухолевые клетки и снижением синтеза VEGF.

По другим данным, куркумин полностью предотвращает индукцию синтеза VEGF микроваскулярными ЭК, стимулированную с конечными продуктами гликолиза [65]. Куркумин влияет на ангиогенез в зависимости от других ростовых факторов. Недавно показано, что куркумин и его производные значительно ингибируют bFGF-зависимую неоваскуляризацию глаза мыши [6]. Однако он не оказывал эффект на продукцию VEGF, стимулированную форбол эстером [6]. Также куркумин блокирует синтез некоторых матричных металлопротеиназ, в частности MMP-9 и аминипептидазу N [83]. На моделях *in vivo* было показано, что куркумин ингибирует прогрессию химически индуцированного рака толстой кишки и кожи [6]. Куркумин также ингибирует рост меланомы B16 *in vivo*, как полагают, через ингибирование ангиогенеза и снижение синтеза NO и фактора некроза опухоли альфа [52].

Однако куркумин плохо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В I фазе клинических исследований больные получали *per os* очень высокую дозу (до 1 гр.) куркумина, однако в сыворотке крови концентрация соединения определялась в наномолярных концентрациях [82]. Таким образом, эффективную дозу куркумина для осуществления фармакологической активности у человека достичь невозможно, его применение человека может быть ограничено местным применением.

Чай является одним из самых потребляемых напитков в мире. Ряд эпидемиологических исследований показывают: те люди, которые употребляют большое количество зеленого чая, имеют более низкий риск развития некоторых типов рака [41]. Основными действующими активными веществами зеленого чая являются катехины, в частности (–)-эпигаллокатехин галлат (EGCG), (–)-эпигаллоктахин (EGC), (–)-эпикатехин галлат (ECG) и (–)-эпикатехин (EC) [42]. EGCG является основным активным соединением. Он активирует апоптоз в опухолевых клетках, а также ингибирует опухолевую инвазию и ангиогенез.

Экспериментальные исследования показывают, что потребление зеленого чая мышами значительно снижает ангиогенез [41]. Механизмом антиангиогенного действия является ингибирование пролиферации ЭК в ответ на стимуляцию ангиогенными ростовыми факторами [47]. Данные эффекты достигаются блокированием рецепторов к VEGF, фосфорилированием VE-кадгерина и Akt, активацией некоторых транскрипционных факторов, таких как AP-1, NFκB и Ets-1 [49; 67; 84]. Также EGCG блокирует синтез металлопротеиназ, необходимых для миграции ЭК и инвазии опухолевых клеток [47; 49]. Он также блокирует синтез VEGF, bFGF, и ИЛ-8 [77; 78].

Однако II фаза клинических исследований у больных раком простаты не показало увеличение эффективности лечения [39]. Из 42 больных, кто получал большое количество зеленого чая, простата-специфический антиген снизился только у одного больного. Проводятся дополнительные исследования эффективности катехинов зеленого чая [26].

Для клинического использования в США одобрена мазь Полифенон Е (Polyphenon E, Verregen, 15 %-ная мазь Bradley/MediGene). Мазь является определенной смесью полифенольных катехинов, экстрагированных из листьев зеленого чая.

Показан для местного действия при доброкачественных опухолях половой системы.

Комбретастатины были выделены из коры южно-африканского дерева *Combretum caffrum* (Eckl. & Zeyh) Kuntze (Combretaceae) [69]. Комбретастатины – производные стильбенов, которые обладают антивазкулярными свойствами (разрушают вновь образо-

ванные сосуды), что приводит к некрозу опухоли [69; 71]. Они ингибируют полимеризацию тубулина [42]. Комбретастатин А-4 является эффективным против рака толстой кишки, легких и лейкозов. Исследования показывают, что он является многообещающим противоопухолевым антиангиогенным фитопрепаратом, выделенным в последнее время [22; 32; 64; 70; 74].

Особенности скрининга веществ растительного происхождения на антиангиогенную активность

Успехи в молекулярной биологии рака позволили создать новые подходы к противоопухолевой терапии больных, основанные на блокировании определенных механизмов роста и прогрессии опухолей. Поиск препаратов направленного действия требует усовершенствования специализированной методологии проведения скрининга. Требуется поиск не только цитотоксических веществ, но и ингибиторов ангиогенеза и метастазирования [17], активаторов иммунной системы [25], антагонистов митогенных сигналов роста клеток [43], блокаторов клеточного цикла [12; 92].

Не только отдельные активные соединения, но также активные фракции (экстракты) или валидированные и улучшенные рецепторные составы из нескольких растений, могут исследоваться для изучения их противоопухолевых и антиангиогенных свойств. Должен проводиться строгий анализ при переходе от фольклорного к основному международному использованию, который включает контроль состава, качества, безопасности и эффективности. Должны быть гарантированы высокое качество, постоянство от лота к лоту и эффективность/безопасность каждого этапа в создании стандартизированного нового препарата (одиночного или многокомпонентного) растительного происхождения в соответствии с контролем качества измерений GAP, GMP и GCP, [51].

Во многих лабораториях поиск ведется методом биоактивность – прямое фракционирование – изоляция BDF1 с последующим циклическим процессом оптимизации препарата. Он включает разработку дизайна, синтез, скрининг и анализ улучшенных аналогов с использованием взаимосвязи структура-активность, изучение механизмов действия, метаболизма препарата, молекулярного моделирования и параллельного исследовательского синтеза, а также проведение исследований по введению препарата, распределению, метаболизму, выведению и токсикологии ADMET и клинические испытания [50; 51].

Для скрининга природных веществ с антиангиогенными свойствами используются различные методы [2; 48; 59; 86].

In vitro тесты являются быстрыми методами для первичного скрининга большого количества соединений. Были разработаны методы оценки ангиогенной и антиангиогенной активности различных типов веществ *in vitro* с учетом основных этапов формирования новых кровеносных сосудов. Каждый из этих этапов: разрыв базальной мембраны, миграция, пролиферация и формирование трубочки – может являться мишенью для воздействия и может быть протестирован *in vitro*. Эти методы (пролиферации, миграции и формирования трубочек) могут быть использованы для идентификации ангиогенных факторов роста и прямых ингибиторов ангиогенеза. Например, антиангиогенная активность может быть оценена путем потенциала вещества ингибировать миграцию ЭК через камеру Бойдена. *In vitro* тесты сравнительно не дороги и дают более быстрый результат. Однако способность ингибировать пролиферацию ЭК, миграцию и формирование трубочко-подобных структур *in vitro* может не предсказывать эффект *in vivo*.

Биоактивные растительные вещества и их эффект на ангиогенез

Общее название	Химическое название	Источник	Активность	Ссылка
Ресвератрол	3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene	Виноград	Ингибирование синтеза АФК и АФК-зависимое болкирование ангиогенеза (пролиферации ЭК, синтеза VEGF, bFGF, ИЛ-8)	Lin MT, 2003; Brakenhielm E, 2001 [9; 53]
Куркумин	diferuloylmethane	<i>Curcuma longa</i>	Ингибирование VEGF, Ang1 и Ang2 Ингибирование VEGF и bFGF-зависимого ангиогенеза	Gururaj AE, 2002 [28] Arbiser JL, 1998 [6]
Катехины чая	(-)-epigallocatechin gallate, (-)-epigallocatechin 3,5-di O-gallate, epitheafagallin 3-O gallate	<i>Camellia sinensis</i>	Ингибирование МТ1-ММР и формирования активной ММР-2 Блокирование VE-кадхерина и фосфорилирования Akt Ингибирование VEGF рецепторов на ЭК Снижение активности c-fos, c-jun и Ets-1	Yamakawa S, 2004; Fassina G, 2004 [24; 90] Tang FY, 2003 [84] Kojima-Yuasa A, 2003 [47] Lai HC, 2004 [49]
Флавоон	Родственные соединения флавоноидов	Различные растения	Ингибирование Rb, фосфорилирования Cdk2 и Cdk4 Ингибирование пролиферации ЭК	Arakaki N, 2004 [5]
Лютеолин	Tetrahydroxyflavone	Петрушка, артишок, перец, оливковое масло, лимон, мята, шалфей, тимьян	Ингибирование PI3K и VEGF-индуцированной пролиферации ЭК	Bagli E, 2004 [7]
Генистейн	-	Семейство <i>Leguminosae</i> (включая соевые бобы)	Ингибирование тирозин-киназ Ингибирование VEGF и MMP-9	Radzikowski C, 2004 [72] Ravindranath MH, 2004 [75]
Апигенин	5,7,4'-trihydroxyflavone	Яблоки, фасоль, брокколи, вишня, виноград, лук, петрушка, помидоры, чай и вино	Ингибирование HIF-1 и синтеза VEGF	Osada M, 2004 [66]
Поницидин и оридонин	-	<i>Rabdosia rubescens</i>	Ингибирование Akt и MAPK киназ	Sartippour MR, 2005 [78]
Ginseng	Ginsenosides (triterpene dammarenes)	<i>Panax ginseng</i>	Ингибирование ангиогенеза (опухоль)	Sengupta S, 2004; Sato K, 1994 [79; 81]
Ginseng	Ginsenosides (triterpene dammarenes)	<i>Radix rubra</i>	Стимуляция ангиогенеза (заживление ран)	Sengupta S, 2004; Morisaki N, 1995 [60; 81]
Полисахаро-пептид PSP	?	Съедобные грибы <i>Coriolus versicolor</i>	Ингибирование опухолевого ангиогенеза, блокирование VEGF	Ho JC, 2004 [33]
Полиацетилен (травяной чай)	?	<i>Bidens pilosa</i>	Ингибирование пролиферации ЭК, повышение активности p27(Kip) и p21(Cip1)	Wu LW, 2004 [89]
Баикалеин, эпикатехин, бреберин и ацетозид	?	Травы, входящие в состав сборов китайской медицины (<i>Berberis paraspecta</i> , <i>Taxus chinensis</i> и другие)	Снижение активности MMP-1,-2,-9 Ингибирование АФК Блокирование пролиферации ЭК и ангиогенеза	Wartenberg M, 2003 [87] Wang S, 2004 [86]
Птерогинидин	?	<i>Alchornea grandulosa</i>	Блокирование образования трубчико-подобных структур ЭК Снижение активности NFkB	Lopes FCM, 2009 [55]
Артесунат	?	Полусинтетическое оединение Артемизина из <i>Artemisia annua</i>	Ингибирование пролиферации ЭК Ингибирование VEGF рецептор-лигандной системы	Chen HH, 2004 [13]

Короткая или длительная инкубация гладкомышечных клеток сосудов с полифенольными соединениями красного вина ингибирует синтез VEGF и его высвобождение в ответ на действие тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF АВ), трансформирующего фактора β -1 (TGF- β 1) или тромбина [44; 63].

Подобный эффект оказывает ресвератрол, выделенный из других растений, например из корней *Polygonum cuspidatum*, предотвращая опухолевый рост карциномы Льюис мыши, метастазирование в легкие и ангиогенез [45; 46].

Куркумин – соединение небольшого молекулярного веса, выделенное из традиционно используемой специи куркумы. Куркумин снижает активность транскрипционного фактора NF κ B, AP-1 и Egr-1, ингибирует экспрессию циклоксигеназы 2, активатора плазминогена урокиназного типа, фактора некроза опухоли альфа, хемикинов, молекул адгезии клеточной поверхности и циклина D1, ингибирует активность рецепторов факторов роста (например, эпидримального фактора роста 1 и 2 типа). Также он блокирует активность с-Jun киназы, других тирозинкиназ и серин/треониновых киназ [4; 88]. Блокирование NF κ B и AP-1 куркумином снижает экспрессию ИЛ-8 в клетках рака молочной железы, но не влияет на синтез VEGF [8].

По другим данным, куркумин полностью предотвращает индукцию синтеза VEGF микроваскулярными ЭК, стимулированную с конечными продуктами гликолиза [65]. Куркумин влияет на ангиогенез в зависимости от других ростовых факторов. Недавно показано, что куркумин и его производные значительно ингибируют bFGF-зависимую неоваскуляризацию глаза мыши [6]. Однако он не оказывал эффект на продукцию VEGF, стимулированную фобол эстером [6]. Также куркумин блокирует синтез некоторых матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-9 и аминипептидазу N [83]. На моделях *in vivo* было показано, что куркумин ингибирует прогрессию химически индуцированного рака толстой кишки и кожи [6]. Куркумин также ингибирует рост меланомы B16 *in vivo*, как полагают, через ингибирование ангиогенеза и снижение синтеза NO и фактора некроза опухоли альфа [52].

Однако куркумин плохо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В I фазе клинических исследований больные получали *per os* очень высокую дозу (до 1 гр.) куркумина, однако в сыворотке крови концентрация соединения определялась в наномолярных концентрациях [82]. Таким образом, эффективную дозу куркумина для осуществления фармакологической активности у человека достичь невозможно, его применение человека может быть ограничено местным применением.

Чай является одним из самых потребляемых напитков в мире. Ряд эпидемиологических исследований показывают: те люди, которые употребляют большое количество зеленого чая, имеют более низкий риск развития некоторых типов рака [41]. Основными действующими активными веществами зеленого чая являются катехины, в частности (–)-эпигаллокатехин галлат (EGCG), (–)-эпигаллоктахин (EGC), (–)-эпикатехин галлат (ECG) и (–)-эпикатехин (EC) [42]. EGCG является основным активным соединением. Он активирует апоптоз в опухолевых клетках, а также ингибирует опухолевую инвазию и ангиогенез.

Экспериментальные исследования показывают, что потребление зеленого чая мышами значительно снижает ангиогенез [41]. Механизмом антиангиогенного действия является ингибиро-

вание пролиферации ЭК в ответ на стимуляцию ангиогенными ростовыми факторами [47]. Данные эффекты достигаются блокированием рецепторов к VEGF, фосфорилированием VE-кадгерина и Akt, активацией некоторых транскрипционных факторов, таких как AP-1, NF κ B и Ets-1 [49; 67; 84]. Также EGCG блокирует синтез металлопротеиназ, необходимых для миграции ЭК и инвазии опухолевых клеток [47; 49]. Он также блокирует синтез VEGF, bFGF, и ИЛ-8 [77; 78].

Однако II фаза клинических исследований у больных раком простаты не показало увеличение эффективности лечения [39]. Из 42 больных, кто получал большое количество зеленого чая, простата-специфический антиген снизился только у одного больного. Проводятся дополнительные исследования эффективности катехинов зеленого чая [26].

Для клинического использования в США одобрена мазь Полифенон Е (Polyphenon E, Verregen, 15 %-ная мазь Bradley/MediGene). Мазь является определенной смесью полифенольных катехинов, экстрагированных из листьев зеленого чая. Показан для местного действия при доброкачественных опухолях половой системы.

Комбретастатины были выделены из коры южно-африканского дерева *Combretum caffrum* (Eckl. & Zeyh) Kuntze (Combretaceae) [69]. Комбретастатины – производные стильбенов, которые обладают антивазкулярными свойствами (разрушают вновь образованные сосуды), что приводит к некрозу опухоли [69; 71].

Они ингибируют полимеризацию тубулина [42]. Комбретастатин А-4 является эффективным против рака толстой кишки, легких и лейкозов. Исследования показывают, что он является многообещающим противоопухолевым антиангиогенным фитопрепаратом, выделенным в последнее время [22; 32; 64; 70; 74].

Особенности скрининга веществ растительного происхождения на антиангиогенную активность

Успехи в молекулярной биологии рака позволили создать новые подходы к противоопухолевой терапии больных, основанные на блокировании определенных механизмов роста и прогрессии опухолей. Поиск препаратов направленного действия требует усовершенствования специализированной методологии проведения скрининга.

Требуется поиск не только цитотоксических веществ, но и ингибиторов ангиогенеза и метастазирования [17], активаторов иммунной системы [25], антагонистов митогенных сигналов роста клеток [43], блокаторов клеточного цикла [12; 92].

Не только отдельные активные соединения, но также активные фракции (экстракты) или валидированные и улучшенные рецепторные составы из нескольких растений, могут исследоваться для изучения их противоопухолевых и антиангиогенных свойств.

Должен проводиться строгий анализ при переходе от фольклорного к основному международному использованию, который включает контроль состава, качества, безопасности и эффективности. Должны быть гарантированы высокое качество, постоянство от лота к лоту и эффективность/безопасность каждого этапа в создании стандартизированного нового препарата (одиночного или многокомпонентного) растительного происхождения в соответствии с контролем качества измерений GAP, GMP и GCP, [51].

Во многих лабораториях поиск ведется методом биоактивность – прямое фракционирование – изоляция BDFI с последующим циклическим процессом оптимизации препарата.

Он включает разработку дизайна, синтез, скрининг и анализ улучшенных аналогов с использованием взаимосвязи структура-активность, изучение механизмов действия, метаболизма препарата, молекулярного моделирования и параллельного исследовательского синтеза, а также проведение исследований по введению препарата, распределению, метаболизму, выведению и токсикологии ADMET и клинические испытания [50; 51].

Для скрининга природных веществ с антиангиогенными свойствами используются различные методы [2; 48; 59; 86].

In vitro тесты являются быстрыми методами для первичного скрининга большого количества соединений. Были разработаны методы оценки ангиогенной и антиангиогенной активности различных типов веществ *in vitro* с учетом основных этапов формирования новых кровеносных сосудов. Каждый из этих этапов: разрыв базальной мембраны, миграция, пролиферация и формирование трубочки – может являться мишенью для воздействия и может быть протестирован *in vitro*. Эти методы (пролиферации, миграции и формирования трубочек) могут быть использованы для идентификации ангиогенных факторов роста и прямых ингибиторов ангиогенеза.

Например, антиангиогенная активность может быть оценена путем потенциала вещества ингибировать миграцию ЭК через камеру Бойдена. *In vitro* тесты сравнительно не дороги и дают более быстрый результат. Однако способность ингибировать пролиферацию ЭК, миграцию и формирование трубочко-подобных структур *in vitro* может не предсказывать эффект *in vivo*.

Окончательные выводы об антиангиогенных свойствах вещества не могут быть сделаны только на основе анализа *in vitro*.

In vivo тесты являются более специфическими для детекции антиангиогенной активности. Методы анализа включают введение в глаз животным имплантата, индуцирующего ангиогенез, систему введения подкожно мышам имплантата Матригеля, оценка ангиогенеза на модели ксенографтов опухолей человека и мышей. Анализ *in vivo* обеспечивает более полную физиологическую оценку ангиогенеза, однако, более длительный и дорогой.

Степень антиангиогенной активности является дозозависимой. Большинство химиопрепаратов с антиангиогенными свойствами проявляют свою активность при введении в высоких дозах. В клинической практике особенно большой интерес вызывают соединения, которые проявляют свою активность при введении в низких дозах. Эти препараты имеют сравнительно низкую токсичность и могут иметь высокий терапевтический эффект.

Заключение

В настоящее время идут клинические исследования эффективности антиангиогенных препаратов, выделенных из растений. Тесная взаимосвязь между фундаментальными и клиническими исследователями обеспечит создание новых высокоэффективных антиангиогенных препаратов из растений, произрастающих на территории Российской Федерации.

Работа поддержана Федеральным агентством по науке и инновациям (государственный контракт № 02.512.11.2195 от «12» мая 2008 г).

Литература

1. Гарин А.М. и др. Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии. – М.: «Ультра-Мед», 1992. – 200 с.
2. Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Личиницер М.Р., Барышников А.Ю. Оценка антиангиогенной активности *in vitro*: опыт российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина/РБЖ. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 3–7.
3. Aggarwal B.B., Bhardwaj A., Aggarwal R.S. et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies//Anticancer Res. – 2004. – 24. – P. 2783–840.
4. Aggarwal B.B., Kumar A., Bharti A.C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies // Anticancer Res. – 2003. – 23. – P. 363–98.
5. Arakaki N., Toyofuku A., Emoto Y. et al. Induction of G1 cell cycle arrest in human umbilical vein endothelial cells by flavone's inhibition of the extracellular signal regulated kinase cascade // Biochem. Cell Biol. – 2004. – 82. – 583–8.
6. Arbiser J.L., Klauber N., Rohan R. et al. Curcumin is an *in vivo* inhibitor of angiogenesis//Mol. Med. – 1998. – 4. – P. 376–83.
7. Bagli E., Stefaniotou M., Morbidelli L. et al. Luteolin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis; inhibition of endothelial cell survival and proliferation by targeting phosphatidylinositol 3'-kinase activity // Cancer Res. – 2004. – 64. – P. 7936–46.
8. Bobrovnikova-Marjon E.V., Marjon P.L., Barbash O. et al. Expression of angiogenic factors vascular endothelial growth factor and interleukin-8/CXCL8 is highly responsive to ambient glutamine availability: role of nuclear factor-kappaB and activating protein-1 // Cancer Res. – 2004. – 64. – P. 4858–69.
9. Brakenhielm E., Cao R., Cao Y. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes // FASEB J. – 2001. – 15. – P. 1798–800.
10. Cao Y., Cao R., Brakenhielm E. Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols//J. Nutr. Biochem. – 2002. – 13. – P. 380–90.
11. Chabner B.A. Anti-cancer drugs. In: DeVita V.T.-Jr et al eds. Cancer: Principles and Practice, 4th ed., 1991. – P. 325–417.
12. Chang C.J., Ashendel C.L., Geahlen R.L. et al. Oncogene signal transduction inhibitors from medicinal plants // Anticancer Res. – 1995. – 15. – P. 1740–1.
13. Chen H.H., Zhou H.J., Wu G.D., Lou XE. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/FLK-1 // Pharmacology. – 2004. – 7. – P. 1–9.
14. Cragg G.M., Newman D.J. Medicinals for the millennia: the historical record//Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 2001. – 953. – P. 3–25.
15. Cragg G.M., Newman D.J. Plants as source of anticancer agents // J. Ethnopharmacol. – 2005. – 100. – P. 72–9.
16. Cragg G.M., Newman D.J., Snader K.M. Natural products in drug discovery and development//Nat. Prod. – 1997. – 60. – P. 52–60.
17. Dark G.G., Hill S.A., Prise V.E. et al. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature // Cancer Res. – 1997. – 57. – P. 1829–34.
18. Dolle R.E., Nelson K.H. Jr. Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 1998//J Comb Chem. – 1999. – 4. – P. 235–82.
19. Dolle R.E. Comprehensive survey of chemical libraries yielding enzyme inhibitors, receptor agonists and antagonists, and other biologically active agents // Mol Divers. – 1997. – 2. – P. 223–36.
20. Dorai T., Aggarwal B.B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy//Cancer Lett. – 2004. – 215. – P. 129–40.
21. Dulak J. Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: Hopes and reality // Journal of physiology and pharmacology. – 2005. – 56, Suppl 1, 51.69.

22. *Evans D. and Cozens R.* Combination Effects Following Addition of the Tumour-Vascular Disrupting Agent ASA404 (Vadimezan) to Taxane-Containing Regimens of Trastuzumab and Bevacizumab in Human Breast Cancer Xenograft Models // *Cancer Res. Dec.* – 2009. – 69. – P. 3142.
23. *Fact sheet.* Twelve major cancers // *Scientific Am.* – 1996. – 275. – P. 92–8.
24. *Fassina G., Vene R., Morini M. et al.* Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate // *Clin Cancer Res.* – 2004. – 10. – P. 4865–73.
25. *Gopalakrishna R., Chen Z., Yoolee K. et al.* Chelerythrine and sanguinarine alkaloids induce membrane translocation and irreversible inactivation of protein kinase C by modifying thiol residues // *Proc Am Assoc Cancer Res.* – 1994. – 35. – A3666.
26. *Greenwald P.* Clinical trials in cancer prevention: current results and perspectives for the future // *J. Nutr.* 2004. – 134. – P. 3507–12.
27. *Grzenkiewicz-Wydra J., Cisowski J., Nakonieczna J. et al.* Gene transfer of CuZn superoxide dismutase enhances the synthesis of vascular endothelial growth factor // *Mol Cell Biochem.* – 2004. – 264. – P. 169–81.
28. *Gururaj A.E., Belakavadi M., Venkatesh D.A. et al.* Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2002. – 297. – P. 934–42.
29. *Harvey A.L., Bradley K.N., Cochran A.S. et al.* What can toxins tell us for drug discovery? // *Toxicol.* – 1998. – 36. – P. 1635–40.
30. *Harvey A.L.* *Advances in Drug Discovery Techniques.* Chichester: John Wiley & Sons, 1998.
31. *Harvey A.L.* Medicines from nature: are natural products still relevant to drug discovery? // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – 20. – P. 196–8.
32. *Hida T., Takeda K., Daga H. et al.* A safety and tolerability study of vadimezan in combination with docetaxel in Japanese patients with advanced or recurrent solid tumors // *J Clin Oncol.* – 2010. – 28. – P. 13106.
33. *Ho J.C., Konerding M.A., Gaumann A. et al.* Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor...
34. *Hogan J.C.* Directed combinatorial chemistry // *Nature.* – 1996. – 384(suppl). – P. 17–9.
35. *Igura K., Ohta T., Kuroda Y. et al.* Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro // *Cancer Lett.* – 2001. – 171. – P. 11–6.
36. *Ingber D., Fujita T., Kishimoto S. et al.* Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth // *Nature.* – 1990. – 348. – P. 555–7.
37. *Inoue M., Itoh H., Tanaka T. et al.* Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Arterioscler Thromb. Vasc Biol.* – 2001. – 21. – P. 560–6.
38. *Inoue M., Itoh H., Ueda M. et al.* Vascular endothelial growth factor... expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis // *Circulation.* – 1998. – 98. – P. 2108–16.
39. *Jatoi A., Ellison N., Burch P.A. et al.* A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma // *Cancer.* – 2003. – 97. – P. 1442–6.
40. *Jessup J.M., McGinnis L.S., Winchester D.P. et al.* Clinical highlights from the National Cancer Database: 1996. // *CA Cancer J Clin.* – 1996. – 46. – P. 185–7.
41. *Jung Y.D., Ellis L.M.* Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate ..., a major component of green tea // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2001. – 82. – P. 309–16.
42. *Kanthou C., Tozer G.M.* The tumor vascular targeting agent combretastatin A-4-phosphate induces reorganization of the actin cytoskeleton and early membrane blebbing in human endothelial cells // *Blood.* – 2002. – 99(6). – P. 2060–9.
43. *Kensil C.R., Barrett C., Kushner N. et al.* Development of a genetically engineered vaccine against feline leukemia virus infection // *J Am Vet Med Assoc.* – 1991. – 199. – P. 1423–7.
44. *Kim J.H., Shim J.S., Lee S.K. et al.* Microarray-based analysis of anti-angiogenic activity of demethoxycurcumin on human umbilical vein endothelial cells: ... down-regulation of matrix metalloproteinase // *Jpn. J. Canc. Res.* – 2002. – 93. – P. 1378–85.
45. *Kimura Y., Okuda H.* Effects of naturally occurring stilbene glucosides from medicinal plants and wine, on tumour growth and lung metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice // *J Pharm Pharmacol.* – 2000. – 52. – P. 1287–95.
46. *Kimura Y., Okuda H.* Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma bearing mice // *J Nutr.* – 2001. – 131. – P. 1844–9.
47. *Kojima-Yuasa A., Hua J.J., Kennedy D.O. et al.* Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors // *Life Sci.* – 2003. – 73. – P. 1299–313.
48. *Kruger E.A., Duray P.H. et al.* Approaches to preclinical screening of antiangiogenic agents // *Semin. Oncol.* – 2001. – 28. – P. 570–6.
49. *Lai H.C., Chao W.T., Chen Y.T. et al.* Effect of EGCG, a major component of green tea, on the expression of Ets-1, c-Fos, and c-Jun during angiogenesis in vitro // *Cancer Lett.* – 2004. – 213. – P. 181–8.
50. *Lee K.-H.* Antitumor agents 231 and anti-AIDS agents 59. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads // *Journal of Natural Products.* – 2004. – 67. – P. 273–83.
51. *Lee K.-H.* Recent Advances in the Discovery and Development of Plant-derived Chemotherapeutic Agents // *International Journal of Applied Science and Engineering.* – 2005. – 3(3). – P. 151–5.
52. *Leyon P.V., Kutian G.* Studies on the role of some synthetic curcuminoid derivatives in the inhibition of tumour specific angiogenesis // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2003. – 22. – P. 77–83.
53. *Lin M.T., Yen M.L. et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation // *Mol Pharmacol.* – 2003. – 64. – P. 1029–36.
54. *Loboda A., Cisowski I.J., Zarębski A. et al.* Effect of plant extracts on angiogenic activities of endothelial cells and keratinocytes // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2005. – 56(Suppl 1). – P. 125–37.
55. *Lopes F.C.M., Rocha A., Pirraco A. et al.* Anti-angiogenic effects of pterogynidine alkaloid isolated from *Alchornea glandulosa* // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2009. – 9. – P. 15–25.
56. *Mans D.R.A., Da Rocha A.B., Schwartzmann G.* Anti-Cancer Drug Discovery and Development in Brazil: Targeted Plant Collection as a Rational Strategy to Acquire Candidate Anti-Cancer Compounds // *The Oncologist.* – 2000. – 5. – P. 185–98.
57. *Maulik N.* Redox signaling of angiogenesis // *Antioxid Redox Signal.* – 2002. – 4. – P. 805–15.
58. *Meijer L., Raymond E.* Roscovitine and other purines ... to clinical trials // *Accounts Chem Res.* – 2003. – 36. – P. 417–25.
59. *Miller K.D. et al.* Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – 19. – P. 1195–206.
60. *Morisaki N. et al.* Mechanism of angiogenic effects of saponin from ginseng ... // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – 115. – P. 1188–93.
61. *Nefzi A., Ostresh J.M., Houghten R.A.* Combinatorial chemistry: from peptides... // *Chem Rev.* – 1997. – 97. – P. 449–72.
62. *Normile D.* Asian medicine. The new face of traditional Chinese medicine // *Science.* – 2003. – 299. – P. 188–90.

**ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

63. Oak M.H. et al. Red wine polyphenolic compounds inhibit WEGF expression in vascular smooth muscle cells by preventing the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway//Arterioscler Thromb. Vasc Biol. – 2003. – 23. – P. 1001–7.
64. Ohsumi K., Nakagawa R., Fukuda Y. et al. New combretastatin analogues effective against murine solid tumors: design and structure-activity relationship // J Med Chem. – 1998. – 41. – P. 705–06.
65. Okamoto T., Yamagishi S., Inagaki Y. et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin // FASEB J. – 2002. – 16. – P. 1928–30.
66. Osada M., Imaoka S., Funae Y. Apigenin suppresses the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1alpha protein // FEBS Lett. – 2004. – 575. – P. 59–63.
67. Park A.M., Dong Z. Signal transduction pathways: targets for green and black tea polyphenols // J Biochem Mol Biol. – 2003. – 36. – P. 66–77.
68. Peng S.Y., Norman J., Curtin G. et al. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, acemannan // Mol. Biother. – 1991. – 3. – P. 79–87.
69. Pettit G.R., Rhodes M.R. Antineoplastic agents 389. New syntheses of the combretastatin A-4 prodrug // Anticancer Drug Des. – 1998. – 13(3). – P. 183–91.
70. Pettit G.R., Singh S.B., Boyd M.R. et al. Antineoplastic agents. 291. Isolation and synthesis of combretastatins A-4, A-5 and A-6 // J Med Chem. – 1995. – 38. – P. 1666–72.
71. Pettit G.R., Singh S.B., Niven M.L. et al. Isolation, structure, and synthesis of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum caffrum*//J. Nat. Prod. – 1987. – 50. – P. 119–20.
72. Radzikowski C., Wietrzyk J., Gryniewicz G. et al. Genistein: a soy isoflavone revealing a pleiotropic mechanism of action - clinical implications in the treatment and prevention of cancer//Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2004. – 58. – P. 128–39.
73. Ramos M.A., Kuzuya M., Esaki T. et al. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1998. – 18. – P. 1188–96.
74. Rao K., McBride T.J., Oleson J.J. Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent//Cancer Res. – 1968. – 28. – P. 1952–4.
75. Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N. et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein // Adv Exp Med Biol. – 2004. – 546. – P. 121–65.
76. Sartippour M.R., Heber D., Henning S. et al. cDNA microarray analysis of endothelial cells in response to green tea reveals a suppressive phenotype // Int J Oncol. – 2004. – 25. – P. 193–202.
77. Sartippour M.R. et al. Inhibition of fibroblast growth factors by green tea//Int. J. Oncol. – 2002. – 21. – P. 487–91.
78. Sartippour M.R. et al. *Rabdosia rubescens* inhibits breast cancer growth and angiogenesis//Int. J. Oncol. – 2005. – 26. – P. 121–7.
79. Sato K., Mochizuki M., Saiki I. et al. Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, ginsenoside-Rb2 // Biol. Pharm. Bull. – 1994. – 17. – P. 635–9.
80. Sen C.K., Khanna S., Gordillo G. et al. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 2002. – 957. – P. 239–49.
81. Sengupta S., Toh S.A., Sellers L.A. et al. Modulating angiogenesis: the yin and the yang in ginseng // Circulation. – 2004. – 110. – P. 1219–25.
82. Sharma R.A., Euden S.A., Platton S.L. et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance // Clin Cancer Res. – 2004. – 10. – P. 6847–54.
83. Shim J.S., Kim J.H., Cho H.Y. et al. Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin // Chem Biol. – 2003. – 10. – P. 695–704.
84. Tang F.Y., Nguyen N., Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule // Int J Cancer. – 2003. – 106. – P. 871–8.
85. Tseng S.H., Lin S.M., Chen J.C. et al. Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats // Clin Cancer Res. – 2004. – 10. – P. 2190–202.
86. Wang S., Zheng Z., Weng Y. et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts // Life Sci. – 2004. – 74. – P. 2467–78.
87. Wartenberg M., Budde P., De Marees M. et al. Inhibition of tumor-induced angiogenesis and matrix-metalloproteinase expression in confrontation cultures of embryoid bodies and tumor spheroids by plant ingredients used in traditional chinese medicine//Lab Invest. – 2003. – 83. – P. 87–98.
88. Witek-Zawada B., Koj A. Regulation of expression of stromelysin-1 by proinflammatory cytokines in mouse brain astrocytes // J Physiol Pharmacol. – 2003. – 54. – P. 489–96.
89. Wu L.W., Chiang Y.M., Chuang H.C. et al. Polyacetylenes function as anti-angiogenic agents//Pharm Res. – 2004. – 21. – P. 2112–9.
90. Yamakawa S., Asai T., Uchida T. et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP, and tumor angiogenesis // Cancer Lett. – 2004. – 210. – P. 47–55.
91. Yarbrow J.W. The scientific basis of cancer chemotherapy. In: Perry MC, ed. The Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. – P. 2–14.
92. Zhang D., Botos I., Gomis-Ruth F.X. et al. Structural interaction of natural and synthetic inhibitors with the venom metalloproteinase, atrollysine C (from d) // Proc Natl Acad Sci USA. – 1994. – 91. – P. 8447–51.