

Г. А. ШАЛАХМЕТОВА¹, З. А. АЛИКУЛОВ²

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан,

²Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилева, Астана, Республика Казахстан)

САЛВЕСТРОЛЫ – АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Аннотация. В обзорной статье представлены новые литературные данные. Установлено, что новая группа растительных полифенолов, салвестролы, являются сильными антираковыми агентами. Во всех типах раковой клетки человека синтезируется особый фермент – цитохром P450 CYP1B1, который превращает салвестролы в сильный антираковый яд – паисатаннол, который вызывает гибель раковой клетки (апоптоз). В здоровых клетках этот фермент не синтезируется. Салвестролы синтезируются в ягодах и зеленых листьях многих видов растений.

Ключевые слова: полифенолы, антиоксиданты, окислительный стресс, цитохром P450.

Тірек сөздер: полифенолдар, антиоксидантар, тотықтандыратын мәңгіру, цитохром P450.

Keywords: polyphenols, antyoxidants, oxidative stress, cytochrome P450.

Окисление углеводов, спиртов, кислот, жиров и других веществ со свободным кислородом представляет собой цепной процесс. Процессы перекисного окисления липидов постоянно происходят в организме и имеют важное значение для обновления состава и поддержания функциональных свойств биомембран, энергетических процессов, клеточного деления, синтеза биологически активных веществ, внутриклеточной сигнализации. Цепные реакции превращений осуществляются с участием активных свободных радикалов – перекисных (RO_2^*), алкоксильных (RO^*), алкильных (R^*), а также активных форм кислорода (супероксид анион, синглетный кислород). Для цепных разветвлённых реакций окисления характерно увеличение скорости в ходе превращения (автокатализ). Это связано с образованием свободных радикалов при распаде промежуточных продуктов – гидроперекисей и других (1). На сегодняшний день известно совершенно точно, что именно свободные радикалы запускают не только злокачественный рост, но и механизм преждевременного старения.

Веществами, ограничивающими активность процессов свободнорадикального окисления, являются антиоксиданты. Антиоксиданты действуют так, чтобы предотвратить процесс неуправляемых, цепных реакций образования свободных радикалов, процесс окисления липидов мембран клеток. В этом случае падает скорость образования свободных радикалов. Антиоксиданты – способные замедлять окисление органических соединений. Наиболее известные антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), β -каротин (провитамин А) и ликопин (каротин томата). К ним также относят полифенолы: флавоноиды (часто встречаются в овощах рутин, кверцетин), танины (в какао, кофе, чае), антоцианы (в окрашенных цветках). Антиоксиданты в больших количествах содержатся в свежих ягодах и фруктах, а также продуктах, изготовленных из них (например, в свежевыжатых соках). Среди других продуктов, содержащих антиоксиданты выделяют кофе, какао, красное вино, зелёный чай и в меньшей степени чёрный чай.

Полифенолы – антиоксиданты. Полифенолы – группа очень разнообразных веществ, широко распространенных в растительном мире. Полифенолы – собирательное название целого класса веществ, в который входят флавоноиды, лигнины, кумарины и другие вещества. Общим для них является наличие в молекуле ароматического (бензольного) ядра, которое несет одну гидроксильную, или фенольную, оксигруппу. При ароматическом ядре могут быть и две, и три оксигруппы, из-за чего различают моно-, ди- и трифенолы. Эти оксигруппы являются главными реактивными группами фенольных соединений. Защитная роль полифенолов обусловлена их антиоксидантными свойствами. Полифенолы играют важную роль в гашении в организме так называемых свободных радикалов, которые образуются под действием радиоактивного излучения и по некоторым другим причинам и, имея чрезвычайно высокую реакционную силу, разрушают важные структуры живых клеток, в первую очередь липидную мембрану, а также ДНК и белков (2). С этим, в частности, связывают процессы старения организма. Нейтрализуя свободные радикалы, танины дают нам возможность сохранять молодость и здоровье.

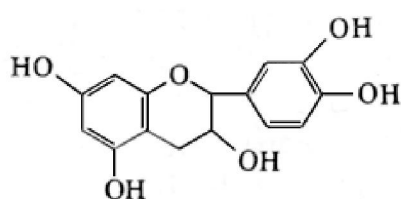
Полифенолы принимают участие в процессах дыхания в клетках, перенося водород от окислительных молекул. В растениях они играют роль отходов метаболизма, которые в процессе эволюции оказались полезными, так как отпугивают животных от поедания растительной массы. Они имеют сильные фитонцидные свойства и обеспечивают иммунитет растений к грибной и бактериальной инфекции. Часто своих защитных полифенолов у здорового растения нет, они образуются в ней как реакция на заражение возбудителем заболевания. Таким образом, некоторые полифенолы обладают антибактериальными и фунгицидными (противогрибковыми) свойствами (2).

Антираковая активность полифенолов. В научной литературе имеются сведения об антираковой активности полифенолов. Такая активность обнаружена в экстрактах некоторых галофитов. Например, фракция фенольных соединений, экстрагированная из листьев галофита *Suaeda fruticosa* проявляла антиканцерогенную активность против клеточных линии карциномы легких и аденокарциномы толстой кишки человека (3, 4). Результаты ряда экспериментов показали, что полифенолы ингибируют активность прооксидантных ферментов, таких как ксантиноксидаза, липоксигеназа и циклооксигеназа (5).

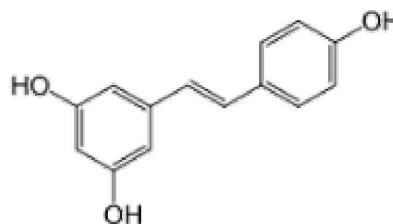
Однако в настоящее время установлена особая группа полифенолов под названием «салвестролы», которые при поступлении в раковую клетку активируются ферментом цитохром P450 CYP1B1, превращаясь в сильно антиканцерогенный токсин. Салвестролы были открыты в 1998 году

совместными исследованиями профессора фармакологии Дан Бюрке и профессора медицинской химии Герри Поттер университета Де-Монфорт в Лейчестере (Англия). Профессор Г. Поттер более 20 лет потратил на поиск синтетических лекарств от рака (6). В результате он обнаружил, что в растениях содержатся вещества, обладающие антираковой активностью. Такие природные антираковые вещества Бюрке и Поттер назвали салвестролами – от латинского слово «salve», означающего «спасать». Сами по себе салвестролы не новы в науке – давно известны их химические структуры, а также в каких растениях они синтезируются. Однако до исследований Бюрке и Поттера об их особых фармакологических свойствах ничего не было известно.

Первым идентифицированным салвестролом был ресвератрол, который впервые был обнаружен в красном винограде. Другие салвестролы были найдены в фруктах различных видов растений (7). Салвестролы не синтезируются в наших организмах. Ресвератрол имеет классическую полифенольную структуру. Внизу для сравнения приведены структуры молекул известного полифенола – катехина и ресвератрола.



Катехин



Ресвератрол (Сальвестрол)

В организме человека многие ксенобиотики трансформируются ферментативно. Человек ежедневно подвергается воздействию множества инородных химических веществ, называемых «ксенобиотиками». Ксенобиотики попадают в организм человека через лёгкие, кожу и из пищеварительного тракта в составе примесей воздуха, пищи, напитков, лекарственных средств (ЛС). Некоторые ксенобиотики не оказывают никакого воздействия на организм человека. Однако большинство ксенобиотиков могут вызывать биологические ответные реакции. Организм реагирует на ЛС так же, как и на любой другой ксенобиотик. При этом ЛС становятся объектами различных механизмов воздействия со стороны организма. Это, как правило, приводит к нейтрализации и выведению ЛС (8). Некоторые из них, легко растворимые в воде, выводятся почками в неизменённом виде, другие вещества предварительно подвергаются воздействию ферментов, изменяющих их химическое строение. Таким образом, биотрансформация – общее понятие, включающее все химические изменения, происходящие с ксенобиотиками в организме. Результат биологической трансформации ксенобиотиков: с одной стороны – снижается растворимость веществ в жирах (липофильность) и повышается их растворимость в воде (гидрофильность), а с другой стороны – изменяются токсичные свойства ксенобиотика.

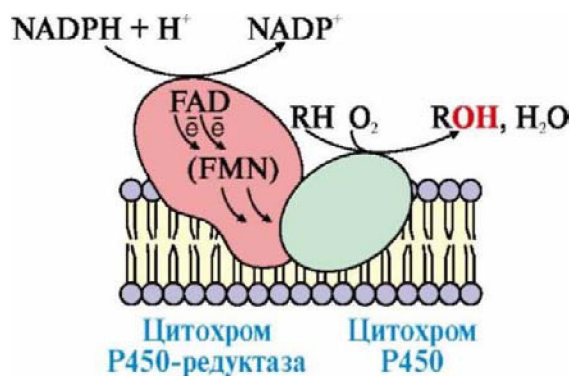
Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшиеся в процессе эволюции механизмы адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Одним из таких механизмов является аутоиндукция. Под аутоиндукцией понимают увеличение активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик, под действием самого ксенобиотика. Аутоиндукцию рассматривают как адаптивный механизм, выработанный в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков, в том числе растительного происхождения (8).

Ксенобиотик-трансформирующие ферменты. В нашем организме к ксенобиотик-трансформирующим ферментам относятся: флавиносодержащие монооксигеназы, моноаминоксидазы, цитохром Р450 ферменты, и молибденсодержащие ферменты (ксантиноксидаза и альдегидоксидаза). В большом количестве эти ферменты синтезируются в печени (9). Ядовитые ксенобиотики после биотрансформации превращаются в безопасные или менее безопасные соединения, которые выводятся из организма. Некоторые природные соединения и синтетические лечебные лекарства активируются здоровыми тканями организма. Салвестролы, которые имеют растительное происхождение, также являются ксенобиотиками для нашего организма.

Цитохром Р450 (СYP450, КФ 1.14.14.1) – большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов. Входят в класс

гемопротеинов, относятся к цитохромам типа *b*. Ферменты семейства цитохрома P450 осуществляют окислительную биотрансформацию ксенобиотиков и ряда других эндогенных биологических веществ и, таким образом, выполняющих дезинтоксикационную функцию. Цитохром P450 представляет комплекс белка с ковалентно связанным гемом, обеспечивающим присоединение кислорода. Поэтому группа этих ферментов называется цитохром P450-зависимыми монооксигеназами. Число 450 обозначает, что восстановленный гем, связанный с СО, отличается максимумом поглощения света при длине волны 450 нм (10). Все цитохромы имеют консервативное структурное ядро и переменные участки в областях, вовлеченных в узнавание субстрата и связывание NADPH. Все изоформы цитохрома P-450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, D, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, CYP2C19 – наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2». Всего существует около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 – в организме человека (11).

CYP450 является типичным мембраносвязанным ферментом и большей частью своей молекулы погружен в липидный бислой, а каталитически активная гемовая часть расположена на границе раздела фаз. Проявление активности фермента возможно только в составе фосфолипидов, которые стабилизируют цитохром в функционально активной конформации. Из всех компонентов монооксигеназной системы только цитохром P450 способен активировать молекулярный кислород, передавая ему электроны, полученные от NADPH и (или) цитохрома. В реакции принимает участие флавопротеин, выполняющий функцию переносчика восстановительного эквивалента с кофермента НАДФН + H^+ на собственно монооксигеназу, которая переносит электроны на молекулярный кислород. P450-катализируемая реакция моноокисления есть процесс, при котором один атом молекулярного кислорода реагирует с липофильным субстратом RH и в результате возникает гидрофобный метаболит ROH (10, 11).



Сам механизм монооксигеназной реакции в общих чертах выглядит следующим образом. На первой стадии происходит связывание окисленной формы цитохрома P450 с субстратом и образование фермент-субстратного комплекса (RH). На второй стадии идет восстановление электроном поступающим от цитохром P450-редуктазы с образованием восстановленного фермент-субстратного комплекса (RH). Затем присоединяется молекулярный кислород и образуется оксикомплекс (O₂-RH). Затем идет гетеролитический разрыв связи O-O с освобождением воды (H₂O) и образованием ROH.

Реакции, катализируемые цитохромом P450, весьма разнообразны. Одна из самых распространенных реакций окисления ксенобиотиков – окислительное деалкилирование, сопровождающееся окислением алкильной группы, присоединенной к атомам N, O или S. Другой распространенный тип реакций – гидроксилирование циклических соединений (ароматических, предельных и гетероциклических углеводов). Ферменты семейства P450 могут также катализировать реакции гидроксилирования алифатических соединений, N-окисление, окислительное дезаминирование, реакции восстановления нитросоединений. P450 ферменты катализуют омега-окисление насыщенных жирных кислот, перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, гидроксилирование стероидных гормонов, желчных кислот и холестерина, биосинтез простагландинов. В связи с этим изучение ферментативной системы P450 имеет большое значение

для фармакологии. CYP450 1B1 относится к ферментам, которые ответственны за первую фазу метаболизма разнообразных ксенобиотиков (компонентов пищи, лекарственных препаратов, ядов), а также и эндогенных субстратов (таких как половые гормоны – эстрогены, стероиды, жирные кислоты, простагландины). Установлено, что CYP450 1B1 является сильнейшим агонистом эстрогеновых рецепторов, вовлечен в пролиферативные каскады при раке молочной железы и других эстроген-зависимых тканей (10, 11).

Сверхэкспрессия CYP1B1 фермента происходит только в клетках и тканях опухоли.

В отличие от других ксенобиотиков, салвестролы активируются только внутри раковых клеток и предотвращают их деление или убивают их. После переваривания растительного материала они поступают в кровоток, разносятся по всему организму и проникают во все клетки внутренних тканей. Салвестролы активны особым ферментом раковых клеток, под кодовым названием CYP1B1 (сип-один-би-один). Ресвератрол превращается ферментом CYP1B1 в метаболит *паука-таниол*, который является противораковым ядом, вызывающий апоптоз (6, 12). Уникальность этого фермента в том, что он в большом количестве синтезируется только в раковых клетках. В нормальных здоровых клетках этот фермент не синтезируется, т.е. салвестрол остается без изменения и безвредным для нормальных клеток (6, 12). Это доказано исследованиями ведущих лабораторий мира. В настоящее время салвестролы определяются в лабораторных условиях с использованием CYP1B1-фермента культуры раковых клеток.

Таким образом, CYP1B1 действует как супрессор, который способен защитить от рака и сам лечить от него, используя природные вещества, содержащиеся во фруктах и съедобных растениях. В концепцию салвестрола входят три компонента: 1 - салвестрол растительного происхождения вещество, 2 - CYP1B1 особый фермент, который синтезируется только в раковых клетках т.е. он является универсальным маркером для любых видов раковых клеток и 3 – метаболиты салвестрола – противораковые яды.

Группа Муррей впервые показала сверхэкспрессию CYP1B1 в тканях злокачественной опухоли человека (12): в соединительных тканях, груди, мочевого пузыря, мозга, толстой и тонкой кишки, пищевода, почки, печени, легких, лимфатических узлов, яичника, кожи, желудка и матки. В их нормальных здоровых тканях белок этого фермента не был обнаружен. Сверхэкспрессия этого фермента также была обнаружена в опухолевых тканях, возникших в результате метастаз из первичной опухоли (13). Сверхэкспрессия CYP1B1 фермента, по-видимому, регулируется на посттранскрипционном уровне, так как уровень мРНК этого фермента была одинаковой в нормальных и опухолевых клетках (14). Ученые, изучающие рак, считают, что единственная раковая клетка все время образуется в теле человека и большинство из них разрушаются до того, как разрастись в злокачественную опухоль. И это происходит благодаря салвестролам, поступающим с растительной пищей.

Полифенолы против патогенов. Фунгициды снижают полифенолы. Салвестролы, относящиеся к группе полифенолов, проявляют свойства фитоалексинов. Как известно, синтезы фитоалексинов в растениях индуцируются инфекцией патогенов. Тем не менее, как сам Поттер говорит, все салвестролы относятся к фитоалексинам, но не все фитоалексины являются салвестролами («все собаки животные, но не все животные собаки!»). Некоторые фитоалексины относятся к химической группе стилбенов, другие – фитоэстрогенам, третьи не относятся к этим категориям. Таким образом, салвестролы являются биологически активными веществами вторичного происхождения растений.

Специальные исследования показали, что в овощах и фруктах, выращенных с использованием современных технологий (т.е. с использованием фунгицидов), содержание салвестролов – очень низкое (15). Как было упомянуто выше, в растениях фитоалексины синтезируются в ответ на инфекции патогенных грибов. В сельском хозяйстве развитых стран для борьбы с патогенами широко используются антигрибные пестициды – фунгициды. Уничтожение патогенов, т.е. отсутствие индукторов синтезов фитоалексинов резко снижает уровень салвестролов в растениях (16). Таким образом, по иронии употребление овощей и фруктов, зараженных грибами, более полезно для профилактики онкологических заболеваний. Поэтому будущие исследования должны показать «золотую середину», т.е., наверное, необходимо установить минимальный уровень заражения грибами различных видов растений для максимального синтеза салвестролов. Тем не

менее, считается, что выращивание растений без применения пестицидов приводит к синтезам оптимального количества салвестролов.

Содержание салвестролов в растениях. Богатым источником ресвератрола является виноград (ресвератрол содержится в кожуре и косточках красного и черного винограда). Ресвератрол, как и другие проантоцианидиновые биофлавоноиды, присутствует в нашей пище. Было доказано, что биофлавоноиды, полученные из косточек красного винограда, нейтрализуют значительно больше видов свободных радикалов, чем те же известные антиоксиданты – витамины А, С, Е (17).

Поттер с сотрудниками (10) предполагают, что появление пролекарств, таких как ресвератрол, берет начало у растений для выживания их в окружающей среде, и в результате чего у растений начали синтезироваться агенты, предотвращающие действия животных и микроорганизмов. В свою очередь у человека (наверное, как и у животных) развилась способность использовать некоторые эти агенты в качестве компонента своих защитных систем, включая защиту от раковых клеток. CYP1B1 появился как фермент-спасатель, который использует нетоксичные компоненты растительной пищи в качестве пролекарства и превращает их в активное лекарство, уничтожающие раковые клетки (10).

Согласно этой гипотезе исследователи установили также, что эти пролекарства обнаруживаются в низкой концентрации в современных продуктах сельскохозяйственных культур, обработанных фунгицидами и другими пестицидами. Как известно, в сельском хозяйстве пестициды используются для уничтожения патогенов сельскохозяйственных культур. С другой стороны, как было сказано выше, в растениях пролекарства синтезируются как раз для защиты от патогенов. Поэтому в растениях, выращенных без пестицидов, обнаруживается высокая концентрация пролекарств (14). В растениях, регулярно обработанных фунгицидами, уровень фенольных соединений, включая ресвератрола, была низкой (15, 16). Снижение содержания пролекарств-субстратов для CYP1B1 в растительных продуктах связано также с тем, что они придают острый и горький вкус. Поэтому одной из задач в пищевой промышленности является снижение содержания таких веществ в пищевых продуктах, полученных из растений. Г. Поттер и его коллеги указывают еще на то, что понижение содержания таких активных веществ в растительных продуктах коррелируется с повышением онкологических заболеваний.

Как известно, в растениях синтезируются сотни, если не тысячи, различных видов веществ вторичного происхождения (гидрофильных и липофильных). Некоторые из них могут быть сильными конкурентами между собой, т.е. некоторые из них могут ингибировать активность CYP1B1. Поэтому при использовании экстрактов растений в качестве антиракового препарата необходимо изучить наличие в них возможных конкурентов за активный центр этого фермента или специфических ингибиторов.

Заключение. Общеизвестно, что использование современных антираковых химических препаратов сопровождается побочными действиями. Это связано с тем, что большинство таких препаратов являются ядом одинаково для раковых и многих типов здоровых клеток. Поскольку салвестролы активируются только внутри раковых клеток, они безвредны для здоровых клеток. Таким образом, использование салвестролов позволяет избежать применение тяжелопереносимых больными химиотерапии (или усиливать эффекты других современных методов лечения рака). По утверждению ученых университета DeMontfort, всего несколько гранул препарата почти полностью уничтожают опухоль в течение 24 часов. Предположительно, препарат в 10 тысяч раз более токсичен для клеток опухоли, чем для клеток здоровых тканей.

Салвестролы синтезируются в различных видах растений, особенно их много в ягодах. Доступными в Казахстане (как и во всем мире) источниками салвестролов являются черная смородина, черника, клубника, клюква, гранат, мандарин (особенно его кожица), красный виноград (особенно их косточки), яблоки, из овощей – крестоцветные (все виды капусты), перцы, зеленый чай и какао (17).

ЛИТЕРАТУРА

1 Alikulov Z. Oxidative stress in plants // Reports of the International Conference III Humboldt-Kolleg. – Astana, 21-25 September, 2010. – P. 17-24.

2 Han X., Shen T., Lou H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance // International Journal of Molecular Sciences. – 2007. – 8. – P. 950-988.

- 3 Oueslati S., Ksouri R., Falleh H., Pichette A., Abdelly C., Legault J. Phenolic content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the edible halophyte *Suaeda fruticosa* Forssk // Food Chemistry. – 2012. – Vol. 132. – Issue 2. – P. 943-947.
- 4 Ullah S., Bano A., Girmay S., Tan G. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of *Suaeda fruticosa* related to its phytochemical screening // Intern. J. PhytoMed. – 2012. – Vol. 4, N 2.
- 5 Gupta J., Siddique Y.H., Beg T., Ara G., Afzal M. A Review on the Beneficial Effects of Tea Polyphenols on Human Health // International Journal of Pharmacology. – 2008. – 4. – P. 314-338.
- 6 Tan H.L., Butler P.C., Burke M.D., Potter G.A. Salvestrols: a new perspective in nutritional research // J Orthomol Med. – 2008. – 22. – P. 40-47.
- 7 Potter G.A., Patterson L.H., Wanogho E. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1 // Br J Cancer. – 2002. – 86. – P. 774-778.
- 8 Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С. 113-120.
- 9 Kamel A.M. Metabolic Transformations of xenobiotics (Introduction of Biotransformation reactions). – Bioanalytical Course. University of Connecticut, 2007. – P. 55.
- 10 Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans // Curr. Drug Metab. – 2002. – T. 3, N 6. – C. 561-597.
- 11 Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. – 3rd edition. – New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. – 2005. – ISBN 0-306-48324-6.
- 12 Murray G.I., Taylor M.C., McFadyen M.C., et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1 // Cancer Res. – 1997. – 57. – P. 3026-3031.
- 13 McFadyen M.C., Cruickshank M.E., Miller I.D., et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer // Br J Cancer. – 2001. – 85. – P. 242-246.
- 14 Tsuchiya Y., Nakajima M., Takagi S., Taniya T., Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1 // Cancer Res. – 2006. – 66. – P. 9090-9098.
- 15 Magee J.B., Smith B.J. Resveratrol content of muscadine berries is affected by disease control spray program // Hort Science. – 2008. – 37. – P. 251.
- 16 Daniel O., Meier M.S., Schlatter J., Frischknecht P. Selected phenolic compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides // Environ Health Perspect. – 1999. – 107 (suppl 1). – P. 109-114.
- 17 Vainio H., Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention // Nutr Cancer. – 2006. – 54. – P. 111-142.

REFERENCES

- 1 Alikulov Z. Oxidative stress in plants. Reports of the International Conference III Humboldt-Kolleg. Astana, 21-25 September, 2010. P. 17-24.
- 2 Han X., Shen T., Lou H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. International Journal of Molecular Sciences. 2007. 8. P. 950-988.
- 3 Oueslati S., Ksouri R., Falleh H., Pichette A., Abdelly C., Legault J. Phenolic content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the edible halophyte *Suaeda fruticosa* Forssk. Food Chemistry. 2012. Vol. 132. Issue 2. P. 943-947.
- 4 Ullah S., Bano A., Girmay S., Tan G. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of *Suaeda fruticosa* related to its phytochemical screening. Intern. J. PhytoMed. 2012. Vol. 4, N 2.
- 5 Gupta J., Siddique Y.H., Beg T., Ara G., Afzal M. A Review on the Beneficial Effects of Tea Polyphenols on Human Health. International Journal of Pharmacology. 2008. 4. P. 314-338.
- 6 Tan H.L., Butler P.C., Burke M.D., Potter G.A. Salvestrols: a new perspective in nutritional research. J Orthomol Med. 2008. 22. P. 40-47.
- 7 Potter G.A., Patterson L.H., Wanogho E. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. Br J Cancer. 2002. 86. P. 774-778.
- 8 Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М. Реафарм. 2004. P. 113-120.
- 9 Kamel A.M. Metabolic Transformations of xenobiotics (Introduction of Biotransformation reactions). Bioanalytical Course. University of Connecticut. 2007. P. 55.
- 10 Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr. Drug Metab. 2002. T. 3, N 6. C. 561-597.
- 11 Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. 3rd edition. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005. ISBN 0-306-48324-6.
- 12 Murray G.I., Taylor M.C., McFadyen M.C., et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. Cancer Res. 1997. 57. P. 3026-3031.
- 13 McFadyen M.C., Cruickshank M.E., Miller I.D., et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer. Br J Cancer. 2001. 85. P. 242-246.
- 14 Tsuchiya Y., Nakajima M., Takagi S., Taniya T., Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. Cancer Res. 2006. 66. P. 9090-9098.
- 15 Magee J.B., Smith B.J. Resveratrol content of muscadine berries is affected by disease control spray program. HortScience. 2008. 7. P. 251.
- 16 Daniel O., Meier M.S., Schlatter J., Frischknecht P. Selected phenolic compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. Environ Health Perspect. 1999. 107 (suppl 1). P. 109-114.
- 17 Vainio H., Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. Nutr Cancer. 2006. 54. P. 111-142.

Резюме

Г. А. Шалахметова¹, З. А. Әлікұлов²

(¹ Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы,
²Л. Н. Гумилев атындағы Евразиялық ұлттық университеті, Астана, Қазақстан Республикасы)

САЛВЕСТРОЛДАР – ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРГЕ ҚАРСЫ ӨСІМДІК АНТИОКСИДАНТТАРЫ

Өсімдіктердегі полифенолдардың жаңа тобы қатерлі ісіктерге қарсы күшті агенттер болатыны анықталды. Адамда пайда болатын қатерлі ісік жасушаларының барлық түрлерінде ерекше фермент – цитохром Р450 CYP1B1 синтезделеді. Ол салвестролдарды қатерлі ісік жасушаларын өлтіретін (апоптоз) күшті у – пайсатаннолға айналдырады. Бұл фермент сау жасушаларда синтезделмейді. Салвестролдар көптеген өсімдіктердің жемістерінде және жасыл жапырақтарында синтезделеді.

Тірек сөздер: полифенолдар, антиоксидантар, тотықтандыратын мәңгіру, цитохром Р450.

Summary

G. A. Shalalmetova¹, Z. A. Alikulov²

(¹ Al-Farabi Kazakh national university, Almaty, Republic of Kazakhstan,
² L. N. Gumilev Eurasian national university, Astana, Republic of Kazakhstan)

SALVESTROLS ARE ANTICANCER PLANT ANTIOXIDANTS

It was found that a new group of polyphenols – salvestrols are strong anticancer agents. A particular enzyme – cytochrome P450 CYP1B1 presenting in all types of human cancer cells converts salvestrols to the strong anticancer toxin piceatannol, which kills cancer cell (apoptosis). This toxin is not synthesized in normal healthy cells. Salvestrols are synthesized in fruits and green leaves of a range plants.

Keywords: polyphenols, antyoxidants, oxidative stress, cytochrome P450.

Поступила 15.01.2014 г.