

## РАСТЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОДОФИЛЛОТОКСИН

**Р.Р. МУРАДХАНОВ**  
**Д.А. КОНОВАЛОВ**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: rsln\_m@mail.ru*

Обзор посвящен имеющимся в современной научной литературе данным о растениях, накапливающих подофиллотоксин. Данное соединение относится к классу лигнанов и имеет большое значение для медицины, так как применяется в терапии различных новообразований кожи и слизистых, а также является исходным веществом для синтеза многих противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении рака легких, желудка, мозга и других онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: подофиллотоксин, лекарственное растительное сырье, лигнаны, противоопухолевая активность.

Фенилтетрагидронафталиновый лигнан природного происхождения – подофиллотоксин (рис. 1) является основным активным компонентом известного растительного препарата подофиллина, ранее широко применявшегося в СССР в качестве цитостатического препарата [11 ниже].

Растения, содержащие вещества группы подофиллотоксина, с древнейших времен применяются многими народами в качестве мочегонных, слабительных, противовоспалительных, противопаразитарных средств, а также при лечении различных опухолей и бородавок [2].

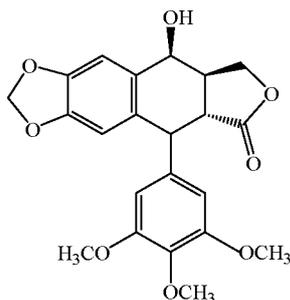


Рис. 1. Структура подофиллотоксина

В 1820 году подофиллин (сумма лигнанов и флавоноидов полученная из корневищ подофилла) был включен в Фармакопею США, а в 1864 г. в Британскую фармакопею в качестве слабительного препарата [2, 3].

Позднее был описан противоопухолевый эффект подофиллина, что послужило импульсом к многочисленным исследованиям данного препарата и его компонентов. Подофиллотоксин, как наиболее активный компонент, был впервые выделен из подофиллина и описан в 1880 году В. О. Подвысоцким [2, 4].

В середине XX века был установлен механизм противоопухолевого действия подофиллотоксина и началось его активное применение в медицине при лечении генитальных остроконечных кондилом [4].

Выяснение механизма цитотоксического действия подофиллотоксина открыло перспективы его использования в терапии различных онкологических заболеваний, однако высокая токсичность по отношению к ЖКТ и, вследствие этого, невозможность перорального применения стали причиной множества научных исследований, направленных на получение и изучение фармакологических свойств менее токсичных производных подофиллотоксина [2, 3, 4]. В результате этого в 1960-70 годах XX века были синтезированы и допущены к клиническим исследованиям ставшие впоследствии знаковыми препараты этопозид, тенипозит, этопофос (рис. 2) [3, 4, 5]. Данные препараты нашли широкое применение в комплексной терапии онкологических заболеваний кожи, легких, мозга, груди, яичников. Они также являются препаратами выбора при опухолевых заболеваниях яичка, мелкоклеточном раке легкого и острой лимфобластной лейкемии [1, 2, 4, 5].

За последние два десятилетия еще несколько производных подофиллотоксина были синтезированы и допущены к клиническим исследованиям. Наиболее значимым из них является тафлюпозид – новейший ингибитор топоизомеразы I и II типа с принципиально новым механизмом действия (рис. 2) [4].

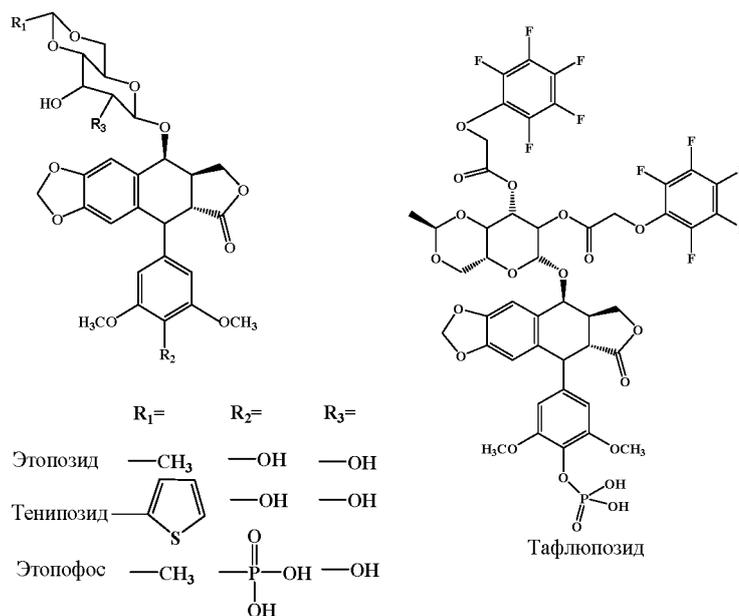


Рис. 2. Полусинтетические производные подофиллотоксина

Использование подофиллотоксина как исходного вещества при синтезе противоопухолевых препаратов обуславливает возрастающую потребность фармацевтической промышленности в данной субстанции. Полный синтез фармакологически активных изомеров подофиллотоксина затруднителен вследствие наличия четырех хиральных центров в его молекуле, а описанные в современной научной литературе способы получения подофиллотоксина и лигнанов этой группы путем биотехнологического синтеза не способны на сегодняшний день удовлетворить потребность фарминдустрии в данном биологически активном соединении. Это обусловлено низким выходом целевого компонента, дороговизной оборудования и, как следствие, низкой рентабельностью производства [4, 6, 7, 8]. Поэтому в промышленных масштабах подофиллотоксин продолжают получать из лекарственного растительного сырья.

Официальным источником подофиллотоксина, на сегодняшний день являются корневища с корнями подофилла [9]. Данный вид сырья заготавливают от 4-5 летних растений двух представителей рода подофилл (сем. Berberidaceae): североамериканского вида – подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.) и азиатского вида – п. шеститычинкового (*P. hexandrum* Royle), синоним п. гималайский (*P. emodi* Wall). В СССР оба вида были введены в культуру. В 1960-80 годах изучением культуры подофиллов в нашей стране занимались Е.А. Селиванова-Городкова, В.П. Богданова, Г.А. Кузнецова. Промышленные плантации находились в Ленинградской и Львовской областях и на тот период обеспечивали потребность отечественной фармацевтической промышленности в данном сырье для производства препарата подофиллин.

Современная мировая тенденция в решении проблемы получения необходимого количества подофиллотоксина – поиск новых альтернативных растительных источников [3, 4, 10, 11, 12]. Такие факторы, как истощение дикорастущих популяций подофиллов, а также низкая рентабельность их культуры, не позволяют в полной мере удовлетворить потребность фармацевтической промышленности в подофиллотоксине.

Многочисленные исследования выявили накопление подофиллотоксина в представителях различных родов и семейств Царства Растений (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание подофиллотоксина в видах растений**

№ п/п	Название вида*	Часть растения	Содержание подофиллотоксина, % от абсолютно сухого сырья	Ссылка на литературу
1	2	3	4	5
Сем. Cupressaceae Bartlett				
1	<i>Callitris drummondii</i> (Parl.) F. Muell.	хвоя	1,4	[13]
2	<i>Juniperus lucayana</i> Britton	хвоя	0,1	[13]



Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
3	Juniperus sabina L.	хвоя	0,2	[13]
		хвоя	0,15	[14]
4	Juniperus thurifera var. hispanica Mill.	хвоя	0,15	[15]
5	Juniperus sabina var. tamariscifolia Aiton	хвоя	0,14	[13]
6	Juniperus scopulorum Sarg.	хвоя	0,17	[13]
7	Juniperus virginiana L.	хвоя	0,3	[13]
		хвоя	0,47	[10]
		хвоя	0,36	[16]
		хвоя	0,16	[17]
8	Juniperus chinensis L.	культура кле- ток	0,4	[18]
Сем. Hernandiaceae Blume				
9	Hernandia sonora L.	семена	следы	[19]
Сем. Berberidaceae Juss.				
10	Diphylleia cymosa Michx.	листья	0,54	[20]
11	Diphylleia grayi F.Schmidt	корни	1,27	[20]
12	Podophyllum hexandrum Royle.	корневища с корнями	4,27	[20]
13	Podophyllum peltatum L.	корневища с корнями	0,25	[20]
		листья	5,2	[21]
14	Podophyllum pleianthum Hance	корневища с корнями	0,14	[20]
15	Podophyllum / Dysosma versipellis Hance	корневища с корнями	0,32	[20]
16	Dysosma pleiantha R.E.Woodson	листья	3,17	[10]
Сем. Linaceae DC. ex Perleb				
17	Linum album Kotschy ex Boiss.	корни	0,02	[22]
18	Linum arboreum L.	корни	0,02	[23]
19	Linum campanulatum L.	корни	0,12	[23]
20	Linum capitatum Kit. ex Schult.	корни	0,02	[20]
21	Linum cariense Boiss.	корни	0,10	[23]



Окончание табл. 1

22	<i>Linum elegans</i> Spruner ex Boiss.	корни	0,10	[23]
23	<i>Linum flavum</i> L.	корни	следы	[20, 23]
24	<i>Linum flavum</i> spp. <i>scabrinerve</i>	корни	0,04	[23]
25	<i>Linum mucronatum</i> spp. <i>armenum</i>	корни	0,04	[23]
26	<i>Linum nodiflorum</i> L.	листья	0,16	[23]
27	<i>Linum pamphylicum</i> Boiss. & Heldr. ex Planch.	корни	0,10	[23]
28	<i>Linum tauricum</i> Willd.	корни	0,08	[23]
29	<i>Linum thracicum</i> Degen	корни	0,04	[23]
30	<i>Linum austriacum</i> L.	корни	0,04	[23]
31	<i>Linum lewisii</i> Pursh	корни	0,04	[23]
32	<i>Linum hirsutum</i> L.	листья	0,015	[10]
		корни	следы	[23]
33	<i>Linum usitatissimum</i> L.	листья	0,005	[10]
34	<i>Linum monogynum</i> G.Forst.	корни	следы	[23]
35	<i>Linum sibiricum</i> Bunge	корни	следы	[23]
36	<i>Linum viscosum</i> L.	корни	следы	[23]
37	<i>Linum corymbulosum</i> Rehb.	корни	следы	[23]
38	<i>Linum persicum</i> Ky. ex Boiss.	листья	0,02	[24]
		стебель	0,03	
		культура клеток	0,01	
Сем. Polygalaceae Juss.				
39	<i>Polygala polygama</i> Walter	всё растение	0,07	[25]
Сем. Apiaceae Lindl.				
40	<i>Anthriscus sylvestris</i> (L.) Hoffm.	корневища	следы	[26]
				[27]
Сем. Lamiaceae Lindl.				
41	<i>Hyptis verticillata</i> Jacq.	всё растение	0,25	[28]

Примечание: \* – название указанное в первоисточнике

Как видно из таблицы, подофиллотоксин может накапливаться в различных органах и частях растения. Содержание его варьирует от следовых количеств до нескольких процентов в пересчете на абсолютно сухое сырьё.



Представители семейства Berberidaceae содержат подофиллотоксин в наибольшем количестве, однако накопление его происходит в основном в подземных органах, что существенно увеличивает срок получения стандартного сырья (4-5 лет) и как следствие значительно снижает экономическую рентабельность культуры данных видов.

Повышению рентабельности культуры п. щитовидного и п. гималайского посвящено несколько исследований научных групп из США, Индии, Китая и других стран. [21, 31].

Установлено накопление гликозидированных форм производных подофиллотоксина в листьях п. щитовидного и п. гималайского [21, 30]. А поскольку листья являются быстро возобновляемым типом лекарственного растительного сырья, то их использование в качестве дополнительных источников биологически активных соединений создает возможности для увеличения выхода целевого продукта с единицы площади плантации и, как следствие, для повышения рентабельности культуры представителей рода *Podophyllum*.

Одним из перспективных источников является хвоя можжевельника виргинского – *Juniperus virginiana* L. (Cupressaceae). Молодые побеги этого растения содержат до 0.5% подофиллотоксина, что, с учетом круглогодичной возможности заготовки сырья, а также большой биомассы на единицу площади, свидетельствует о перспективности этого вида как альтернативного источника подофиллотоксина.

Также определенный интерес представляет изучение изменчивости накопления подофиллотоксина и лигнанов его группы в растениях в зависимости от различных факторов. Исследования проведенные Kent E. Cushman и др. посвящены влиянию факторов окружающей среды (освещенность, элементный состав почвы и пр.) на процесс накопления подофиллотоксина в сырье п. щитовидного [32, 33]. Эти данные могут быть использованы при введении в промышленную культуру различных растительных видов.

**Заключение.** Таким образом, представленный обзор литературы по видам растений, в которых за последние 50-60 лет был обнаружен подофиллотоксин, показывает, что наиболее перспективными источниками растительного сырья являются представителями семейств Berberidaceae и Cupressaceae. Однако низкая рентабельность уже используемых видов сырья (корневища с корнями подофилла щитовидного и п. гималайского) не обеспечивает возрастающей потребности отечественной и зарубежной фармацевтической промышленности в подофиллотоксине как источнике существующих и перспективных лекарственных средств. Поэтому изучение новых возобновляемых источников сырья, таких как листья подофиллов и хвоя некоторых видов можжевельников, является актуальной задачей современной фармации.

### Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд., перераб. и доп. М., 2008. – 703 с.
2. Imbert, T. F. (1998) Discovery of Podophyllotoxins. *Biochimie.* – 80. – с. 207-222
3. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives / M. Gordaliza [et al.]// *Toxicon* 44, pp. 441-459
4. Ying-Qian Liu, Liu Yang, Xuan Tian (2007) Podophyllotoxin: Current Perspectives // *Current Bioactive Compounds* 2007. – № 3. – pp. 37-66
5. Hande, K. R. (1998) Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer*, 34, 1514-1521
6. Plant cell factories as a source for anti-cancer lignans / R.R.J. Arroo [et al.]// *Phytochemistry Reviews* 1, pp. 27-35
7. Ahmad R., V. K. Sharma, A. K Rai, R. D. B. G. Shivananda (2007) Production of lignans in callus culture of *Podophyllum hexandrum*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (4), pp. 803-808
8. Podophyllotoxin: Current approaches to its biotechnological production and future challenges / M. Yousefzadi [et al.]// *Engineering in Life Science* 10, №4, pp. 281-292
9. ФС 42-1475-89 Подофилла корневища с корнями
10. Bioprospecting for Podophyllotoxin / E. Bedir [et al.]// Reprinted from: *Trends in new crops and new uses*. 2002. J. Janick and A. Whipkey (eds.). ASHS Press, Alexandria, VA.
11. Shri Ram (2010) Research practices in herbal medicinal plant: a case of study of podophyllotoxin, *Annals of Library and Information Studies*, Vol. 57, pp. 65-71
12. Molecules of interest: podophyllotoxin / C. Canel [et al.]// *Phytochemistry* 54, 115-120
13. Konuklugil, B., (1995) The importance of aryltetralin (podophyllum) lignans and their distribution in the Plant Kingdom // *J. Fac. Pharm. Ankara* 24, 2, pp. 109-125
14. Lignans from *Juniperus sabina*. / S. Arturo [et al.]// *Phytochemistry*, 29: 1335-1338
15. Lignans from *Juniperus thurifera* / S. Arturo [et al.]// *Phytochemistry*, 28: 2863-2866
16. Bioprospection of Eastern red cedar from nine physiographic regions in Mississippi / J. Archana [et al.]// *Industrial Crops and Products*, 30, pp. 59-64
17. Мурадханов, Р.Р., Фармакогностическое изучение побегов можжевельника виргинского как нового (альтернативного) источника подофиллотоксина / Р.Р. Мурадханов, Д.А. Коновалов, Ф.К. Серебряная, Т.Д. Мезенова // «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки»: материалы II Международной научно-практической конференции, Владикавказ, 13-15 мая 2011.



18. Premjet, D., S. Tachibana (2004) Production of podophyllotoxin by Immobilized Cell Cultures of *Juniperus chinensis*. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 7, pp. 1130-1134
19. Lignans from the Seeds of *Hernandia sonora*. / L. Udino [et al.]// *Planta Med.*, 65: 279-281
20. Broomhead, A.J. and Dewick, P.M. (1990) Tumour-inhibitory aryltetralin lignans in *Podophyllum versipelle*, *Diphylleia cymosa* and *Diphylleia grayi*. *Phytochemistry*, 29: 3831-3837
21. High yield of podophyllotoxin from leaves of *Podophyllum peltatum* by in situ conversion of podophyllotoxin 4-O-b-D-glucopyranoside / C. Canel [ et al.]// *Planta Med.* 67, 97-99
22. Potential Anticancer Agents II: Antitumor and Cytotoxic Lignans from *Linum album* (Linaceae) / S.G. Weiss [et al.]// *J. Pharm. Sci.*, 64: 95-98
23. Konuklugil, B. (1996) Aryltetralin Lignans from Genus *Linum* // *Fitoterapia*, 67: 379-381
24. *Linum persicum*: Lignans and placement in Linaceae / A. Mohagheghzadeh [et al.]// *Phytochemistry Reviews* 2: 363-369
25. Hokanson, G.C. (1978) Podophyllotoxin and 4'-demethylpodophyllotoxin from *Polygala polygama* (Polygalaceae) // *J. Nat. Prod.*, 41: 497-498
26. Kozawa, M., Morita, N. and Hata, K. (1978) Structure of Anthriscusin, a New Phenylpropanoid Ester from the Roots of *Anthriscus sylvestris* Hoffm. // *Chem. Pharm. Bull.*, 26: 1337-1338
27. Ikeda, R., Nagao, T., Okabe, H., Nakano, Y., Matsunaga, H., Katano, M. and Mori, M. (1998) Antiproliferative constituents in Umbelliferae plants. III. Constituents in the root and the ground part of *Anthriscus sylvestris* Hoffm. *Chem. Pharm. Bull.*, 46: 871-874
28. Lignans and other compounds from the Mixe indian medicinal plant *Hyptis verticillata* / M. Kuhnt [et al.]// *Phytochemistry*, 36: 485-489
29. Enhanced Production of Podophyllotoxin by Fed-batch Cultivation of *Podophyllum hexandrum* / S. Chattopadhyay [et al.] // *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, Volume 81
30. The american mayapple revisited – *Podophyllum peltatum* – still a potential cash crop? / R. M. Moraes [et al.]// *Economic Botany* 54(4) pp. 471-476
31. Меликова, Л.Н. Опыт выращивания *Podophyllum hexandrum* (Berberidaceae) в условиях центрального Предкавказья / Л.Н. Меликова, Д.А. Коновалов // *Растительные ресурсы*. – 2011. – Т. 47, Вып. 2. – С. 44-50.
32. Cushman K. E., Maqbool M., Lata H., Bedir E., Khan I.A., Moraes R.M. (2005) Podophyllotoxin Content and Yield of American Mayapple Leaves in Sun and Shade *HortScience* 40(1):60-63. 2005
33. Variation in podophyllotoxin concentration in leaves and rhizomes of American mayapple (*Podophyllum peltatum* L.) / V.D. Zheljazkov [et al.] // *Industrial Crops and Products* 33 (2011) 633-637

## PLANTS CONTAINING PODOPHYLLOTOXIN

**R.R. MURADKHANOV**

**D.A. KONOVALOV**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: rsln\_m@mail.ru*

The review is devoted to data concerning plants, cumulating podophyllotoxin. This substance is a lignan, using in medicine for treatment of neoplasias of skin and mucosa, and is a basic substance, using in antitumoral medications.

Key words: podophyllotoxin, lignans, antitumoral activity.