

МАТЕРИАЛЫ XIII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2021»

## ЭФИРНЫЕ МАСЛА В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВОЗМОЖНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Ихсанова А.И., Князева О.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,  
Уфа, e-mail: ixsalina@mail.ru

Цель данного исследования – оценка возможности использования терапии природными антиоксидантами (эфирные масла лаванды, шалфея и эвкалипта) при экспериментальной миеломе на линейных мышах. Исследование проводили на мышах линии BALB/c ( $n = 36$ ), у которых индуцировали асцит путем внутрибрюшинного введения клеток миеломы Sp 2/0 Ag14 ( $10^6$  / мышь). В качестве антиоксидантной терапии применяли ингаляционное введение эфирных масел (ИЭМ), произведенных в Научно-производственной фирме «Царство ароматов» (г. Судак, Крым), проявляющих, по ранее полученным данным, иммунокорректирующие, антиоксидантные и антиканцерогенные свойства. ИЭМ проводили в течение двух недель, по 45 минут, начиная со второго дня после внутрибрюшинного инъецирования миеломных клеток, методом аэрофитотерапии эфирными маслами в парах воды при  $80^\circ\text{C}$  до концентрации в воздухе  $4-5 \text{ мг/м}^3$ . Противоопухолевые свойства эфирных масел исследовали на 16-е сутки по торможению развития асцита (ТРА), снижению прироста массы тела (СПМТ), медиане – средней продолжительности жизни (МПЖ) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Сравнивали показатели в трех группах: 1 – контроль (мышь с индуцированной миеломой); 2 – «миелома + ИЭМ<sub>1</sub>» (смесь эфирных масел лаванды настоящей и шалфея мускатного в соотношении 2:1) и 3 – «миелома + ИЭМ<sub>2</sub>» (эфирное масло эвкалипта шаровидного). Результаты статистически обрабатывались с помощью программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение ИЭМ<sub>1</sub> и ИЭМ<sub>2</sub> приводит к торможению развития асцита у миеломных мышей, что может быть использовано в профилактических целях и комплексной терапии неопластических процессов.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, эфирные масла, линейные мыши, миелома, рак

## ESSENTIAL OILS IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES, POSSIBLE BIOCHEMICAL MECHANISMS

Ikhsanova A.I., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: ixsalina@mail.ru

The purpose of this study is to evaluate the possibility of using natural antioxidant therapy (essential oils of lavender, sage and eucalyptus) in experimental myeloma in linear mice. The study was performed on BALB/c ( $n = 36$ ) mice in which ascites were induced by intraperitoneal injection of myeloma cells Sp 2/0 Ag14 ( $10^6$  / mouse). As an antioxidant therapy, inhalation administration of essential oils (IEM) produced in the research and production company «Kingdom of aromas» (Moscow) was used. Sudak, Crimea), showing, according to previously obtained data, immunocorrective, antioxidant and anti-carcinogenic properties. IEM was performed for two weeks, for 45 minutes, starting from the second day after intraperitoneal injection of myeloma cells, by the method of aerial phytotherapy with essential oils in water vapor at  $80^\circ\text{C}$  to a concentration in the air of  $4-5 \text{ mg/m}^3$ . Antitumor properties of essential oils were studied on the 16th day for inhibiting the development of ascites (TRA), reducing body weight gain (SPMT), median – average life expectancy (MPW) and increasing life expectancy (UPW). We compared the indicators in three groups: 1 – control (mice with induced myeloma); 2 – «myeloma + IEM1» (a mixture of essential oils of real lavender and Clary sage in a ratio of 2:1) and 3 – «myeloma + IEM2» (eucalyptus globulus essential oil). The results were statistically processed using the STATISTICA 10.0 program. The obtained results indicate that IEM1 and IEM2 leads to inhibition of ascites development in myeloma mice, which can be used for preventive purposes and complex therapy of neoplastic processes.

**Keywords:** active oxygen species (ROS), antioxidants, anticancer therapy

На протяжении десятилетий проводились научные дискуссии об использовании антиоксидантов для лечения рака человека, но, чтобы сделать какой-либо вывод, количества проведенных исследований недостаточно. Изучение свойств эфирных масел в модельных системах и на живых организмах представляет значительный научно-практический интерес, который может позволить выявить связи между составом масел и их антиоксидантными свойствами, изучить возможные биохимические механизмы действия.

В настоящее время для лечения различных видов рака широко используются (по отдельности и в сочетании) три вида

терапии: химиотерапия, лучевая терапия и иммунотерапия. Одним из последствий химиотерапии и лучевой терапии является генерация реактивных форм кислорода (ROS), которые посредством прямого и косвенного воздействия на опухолевые клетки индуцируют повреждение ДНК и влияют на механизмы репликации ДНК, что приводит к отклонениям в сигнальных путях [1]. Большинство из этих методов не считается эффективным вариантом лечения рака в прогрессирующей стадии с метастазами, что возможно связано с приобретением резистентности к опухоли и развитием локальной токсичности, приводящим к уменьшению чувствитель-

ности или рецидиву заболевания. Следовательно, потенциально новые терапевтические подходы и агенты, проявляющие антиканцерогенные свойства, потенцирующие апоптоз опухолевых клеток необходимы для продления жизни больных с онкопатологией [2].

Из данных литературы известно об альтернативном лечении онкологических больных с использованием ароматерапии эфирными маслами растений.

Эфирные масла растений представлены преимущественно веществами изопреновой природы, терпеноидами, многокомпонентными системами. Основными их компонентами являются монотерпеновые спирты и их сложные эфиры, к которым относятся линалоол и линалилацетат. Так в эфирном масле лаванды на линалилацетат приходится до 17% и на линалоол – до 61%. В эфирном масле шалфея мускатного, напротив, больше линалилацетата (до 63%), а линалоола – до 23% [3].

Показано преимущество применения ароматерапии в комплексе с лекарственной терапией. Это основано на том, что у пациентов происходит снижение уровня тревоги, эмоционального стресса, боли, мышечного напряжения, усталости, что способствует достижению положительных результатов проводимого лечения [4].

Экспериментально доказано антиканцерогенное действие эфирного масла лаванды и его основных компонентов, которое проявлялось в ингибировании пролиферации клеточных линий рака простаты человека PC-3 и DU145 и индукции апоптоза в опухолевых клетках [5].

Цель исследования: оценить возможность использования терапии природными антиоксидантами (эфирные масла лаванды настоящей, шалфея мускатного и эвкалипта шаровидного) при экспериментальной миеломе на линейных мышах.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводили на линейных 3-х месячных мышах – самцах BALB/c (n = 36), у которых моделировали миеломную болезнь путем внутрибрюшинного введения клеток Sp 2/0 Ag14 из расчета  $10^6$  клеток на мышь. В качестве антиоксидантной терапии применяли ингаляционное введение эфирных масел (ИЭМ): эвкалипта шаровидного (*Eucalyptus globules*), лаванды настоящей (*Lavandula vera*) и шалфея мускатного (*Salvia sclarea*), полученных из Крыма (Научно-производственная фирма «Царство ароматов», г. Судак), по результатам предыдущих исследований, обладающих не только иммунокорригиру-

ющими и антиоксидантными свойствами, но и антиканцерогенными [6].

Проводили ИЭМ, начиная со второго дня после внутрибрюшинной инъекции миеломных клеток. Метод ИЭМ представлял собой аэрофитотерапию эфирными маслами в парах воды около 80°C до примерной концентрации в воздухе 4-5 мг/м<sup>3</sup>. Терапия длилась две недели, по 45 минут в день.

Исследование противоопухолевых свойств эфирных масел проводили по таким показателям, как торможение прироста массы тела (ТПМ), торможение развития асцита (ТРА), средняя продолжительность жизни или медиана (МПЖ), а также по показателю увеличения продолжительности жизни (УПЖ).

Животных разделяли на три группы: 1 – контроль (мыши с индуцированной миеломой); 2 – «миелома + ИЭМ<sub>1</sub>» (смесь эфирных масел лаванды настоящей и шалфея мускатного в соотношении 2:1) и 3 – «миелома + ИЭМ<sub>2</sub>» (эфирное масло эвкалипта шаровидного). Во 2 и 3 группах животным с привитой миеломой одновременно проводили ИЭМ. Асцит у мышей развивался к концу первой недели. Показатели противоопухолевой активности оценивали на 16-е сутки от начала эксперимента.

Величину ТПМ определяли, используя формулу:

$$\text{ТПМ} = [(\Delta\text{к}-\Delta\text{о})/\Delta\text{к}] \cdot 100 \%,$$

где  $\Delta\text{к}$  – прирост массы тела в группе «контроль», г

$\Delta\text{о}$  – прирост массы тела в группе «опыт», г  
ТРА рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ТРА} = [(A\text{Жк}-A\text{Жо})/A\text{Жк}] \cdot 100 \%,$$

где АЖк – количество асцитической жидкости в группе «контроль», мл

АЖо – количество асцитической жидкости в группе «опыт», мл

УПЖ определяли, используя формулу:

$$\text{УПЖ} = [(\text{МПЖо} - \text{МПЖк})/\text{МПЖк}] \cdot 100 \%,$$

где МПЖк – средняя продолжительность жизни в группе «контроль» (дни);

МПЖо – средняя продолжительность жизни в группе «опыт» (дни).

При оценке значений МПЖ за 100% принимали средний показатель в группе животных после применения ИЭМ<sub>1</sub>.

Для сравнения данных эксперимента проводили анализ зарубежной и отечественной литературы о возможности применения эфирных масел растений или их компонентов в противоопухолевой терапии.

Результаты были обчислены с использованием статистической программы STATISTICA 10.0.

Изменение показателей развития асцитной опухоли и продолжительности жизни мышей с индуцированной миеломой под действием аэрофитотерапии смесью эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclarea* (ИЭМ<sub>1</sub>), *Eucalyptus globulus* (ИЭМ<sub>2</sub>)

Показатель роста асцитной опухоли	Группа лабораторных мышей		
	1	2	3
	«Контроль-миелома»	«Миелома + ИЭМ <sub>1</sub> »	«Миелома + ИЭМ <sub>2</sub> »
Исходная масса тела, г Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	28,5 [27,7-29,2]	28,6 [28,4-29,4]	28,8 [28,0-29,5]
Увеличение массы тела, г Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	17,1 [16,3-18,2]	8,2 [7,7-8,8] <b>p<sub>1-2</sub> = 0,001</b>	9,7 [9,1-10,4] <b>p<sub>1-3</sub> = 0,001</b>
Торможение прироста массы тела (ТПМ), %	0	52,3	43,4
Объем асцитической жидкости, мл Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	9,9 [9,1-10,6]	4,5 [4,1-5,1] <b>p<sub>1-2</sub> = 0,001</b>	5,2 [4,8-5,9] <b>p<sub>1-3</sub> = 0,001</b>
Торможение развития асцита (ТРА), %	0	54,3	47,5
Медиана продолжительности жизни (МПЖ), дни	24,2 [20-30]	84,7 [39-182]	73,8 [31-182]
Увеличение продолжительности жизни (УПЖ), %	15,8	305,3	253,1

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты данного исследования представлены в таблице (таблица).

Если принять за 100% прирост массы тела мышей контрольной группы без лечения, то видно, что у животных, получавших терапию ИЭМ<sub>1</sub> прирост массы тела снизился на 52,3%, а после применения ИЭМ<sub>2</sub> – на 43,4%. Наибольшее значение ТРА наблюдалось у животных после применения ИЭМ<sub>1</sub> и составляло 54,3%, что на 6,8% выше по сравнению с группой животных, получавших ИЭМ<sub>2</sub>.

Использование эфирных масел вызвало увеличение МПЖ на 71,4% после ИЭМ<sub>1</sub> и 58,5% – после ИЭМ<sub>2</sub>. Возрастал при этом также и показатель УПЖ: после ИЭМ<sub>1</sub> на 289,5%, после ИЭМ<sub>2</sub> – на 237,3% (рисунок). Оставшиеся в живых подопытные животные были здоровы и активны в течение полугода наблюдений.

Из литературных данных известно, что антиоксиданты оказывают влияние на распределение клеток по фазам клеточного цикла, что в перспективе может позволить разработать методы таргетной

терапии и диагностики онкологических заболеваний. Проксиданты, к которым относятся АФК, продуцируемые в различных метаболических реакциях, происходящих, главным образом, в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулуле, могут быть вовлечены в опухолегенез, прогрессирование опухоли и метастазирование [7]. Семейство ферментов НАДН-оксидаз, являющихся наиболее распространенными внутриклеточными источниками генерации АФК, имеют ведущее значение для облегчения периксидного протеолиза, что указывает на их роль в уменьшении метастазов [8]. Понимание роли АФК в пролиферации, прогрессировании и метастазировании опухолей может помочь в разработке комбинированных методов лечения.

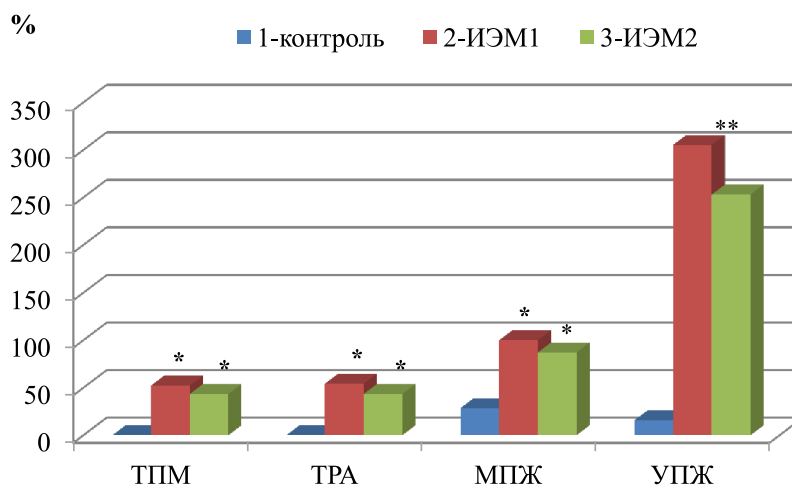
Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы. По [9] некоторые из компонентов эфирных масел (п-цимен, гамма-терпинен) оказывают ингибирующее действие на жизнеспособность раковых клеток без какого-либо значительного влияния на нормальные клетки, индуцируя апоптоз за счет генерации АФК, разрушения митохондриального мембранного потенциала, активации каспазы-3 и поврежде-

дения ДНК. Показано, что под действием эфирного масла из растения тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*) снижалась пролиферация раковых клеток HeLa (CCL-2) [10]. Исследование влияния антиоксиданта изомелавонового компонента генистеина сои на рак предстательной железы, показало, что как соя, так и генистеин ингибировали рост клеток рака предстательной железы человека PC-3 *in vitro* и ортотопических опухолей PC-3 *in vivo*, причем эти эффекты усиливались, их введение сочеталось с проведением лучевой терапии [11]. Обнаружено также, что природный антиоксидант куркумин оказывает подавляющее действие на апоптоз и ингибирование иммуносупрессии Т-клеток [12].

Основной функцией антиоксидантов является нейтрализация образующихся свободных радикалов и ингибирование повреждающих эффектов АФК. Показано, что при начальных стадиях рака достигается более значительный эффект антиоксидантной терапии [13].

Установлена глубокая, до конца не понятая связь между обонятельной и иммунной системами [14]. Можно проследить ее, опираясь на некоторые известные факты. Так проведение обонятельного стимула начинается с того, что пахучие вещества, в данном случае компоненты эфирных масел (ЭМ) взаимодействуют с рецептором мембраны обонятельной клетки. В результате этого происходит активация обонятельного рецептора, соединенного с G-белком

(англ. G protein coupled receptor). Связывание ЭМ с рецептором приводит к активации G-белка, который вызывает активацию аденилатциклазы, в результате которой от ГТФ отщепляется молекула фосфата и он превращается в ГДФ. Активированный фермент катализирует реакцию превращения АТФ в циклическую АМФ (цАМФ), которая взаимодействует с цАМФ-зависимым катионным каналом в мембране, что приводит к открытию потока ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в обонятельную клетку, и запускает потенциал действия в этой клетке, что вызывает передачу сигнала на афферентные нейроны. В некоторых случаях обонятельные рецепторы активируют фосфолипазу, и тогда вторичными посредниками выступают инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Возможно также, что в обонятельных клетках из-за активации ионами кальция NO-синтазы образуется оксид азота, вызывающий образование цГМФ. Т.е. мы видим, что действие эфирных масел можно сравнить с действием гормонов. Нервные импульсы запускают синтез клетками гипоталамуса нейропептидов, контролирующего выброс гормонов гипофиза, вызывающих, в свою очередь, синтез гормонов в периферических железах, оказывая влияние на все системы организма, в том числе, иммунную. Результатом может быть стимуляция фиксации активированных компонентов комплемента на опухолевых клетках, аккумуляция нейтрофилов и проявление их киллерного эффекта в отношении асцитных опухолевых клеток [15].



Оценка противоопухолевой активности терапии с использованием ингаляционного введения эфирных масел (ИЭМ) у лабораторных мышей линии BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag14 по показателям противоопухолевой активности: ТПМ – торможение прироста массы тела, ТРА – торможение развития асцита, МПЖ – медиана продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни в группах животных: 1 – контроль без лечения, 2 – после применения ИЭМ<sub>1</sub>, 3 – после применения ИЭМ<sub>2</sub>.

Примечание. \* – отличия статистически значимы по сравнению с группой «контроль», \*\* – отличия статистически значимы по сравнению с группами 1 и между 2 и 3 ( $p < 0,05$ )

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение терапии эфирными маслами *Eucalyptus globulus* и *Lavandula vera* в смеси с *Salvia sclarea* замедляет развитие асцита у мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14, что выражалось в увеличении показателей торможения прироста массы тела и развития асцита. При этом также наблюдалось увеличение продолжительности жизни животных, в большей степени, после применения смеси эфирных масел лаванды и шалфея. После дальнейших исследований проведение такого вида терапии может быть рекомендовано для профилактики и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний.

### Список литературы

1. Oyewole A.O. Mitochondria-targeted antioxidants / A.O. Oyewole, M.A. Birch-Machin // Journal of FASEB. 2015. Vol. 29. P. 4766–4771.
2. Bhatia A. Cancer stem cells and tumour immunoediting: putting two and two together / A. Bhatia, Y. Kumar // Journal of Expert Rev Clin Immunol. 2016. Vol. 12. P. 605–607.
3. Пономарева Е.И. Применение эфирных масел в фармации / Е.И. Пономарева, Е.И. Молохова, А.К. Холов // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21156> (дата обращения: 12.01.2021).
4. Boehm K., Büssing A., Ostermann T. Aromatherapy as an Adjuvant Treatment in Cancer Care a Descriptive Systematic Review Afr J Tradit Complement Altern Med. 2012. Vol. 9(4). P. 503–518. DOI: 10.4314/ajtcam.v9i4.7 503.
5. Goepfert M., Liebl P., Herth N. Aroma oil therapy in palliative care: a pilot study with physiological parameters in conscious as well as unconscious patients // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2017. V. 143 (10). P. 2123–2129.
6. Князева О.А., Уразаева А.И. Влияние хронического стресса на развитие привитой миеломы Sp 2/0 Ag 14 у мышей BALB/c на фоне ингаляционного введения эфирных масел // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 4. С. 83–87.
7. Jones L.M. STAT3 establishes an immunosuppressive microenvironment during the early stages of breast carcinogenesis to promote tumor growth and metastasis / L.M. Jones, M.L. Broz, J.J. Ranger // Journal of Cancer Res. 2016. Vol. 76. P. 1416–1428.
8. Roy K. NADPH oxidases and cancer / K. Roy, Y. Wu, J.L. Meitzler, A. Juhasz, H. Liu, G. Jiang, J. Lu, S. Antony // Journal of Clinical Sci. (Lond.). 2015. Vol. 128 (12). P. 863–875.
9. Jamali, Tahereh; Kavooosi, Gholamreza; Ardestani, Susan K. *In-vitro* and *in-vivo* anti-breast cancer activity of OEO (*Oliveria decumbens vent* essential oil) through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects // Journal of Ethnopharmacology. 2020. P. 248.
10. Acar, Mustafa Burak; Ibis, Ebru Karadas; Simsek, Ahmet. Evaluation of *Achillea millefolium* essential oil compounds and biological effects on cervix cancer HeLa cell line // Eurobiotech Journal. 2020. V. 4, 1. P. 17–24.
11. Yang W.H. Imipramine blue halts head and neck cancer invasion through promoting F-box and leucine-rich repeat protein 14-mediated Twist1 degradation / W.H. Yang, Y.H. Su, W.H. Hsu, C.C. Wang, J.L. Arbiser, M.H. Yang // Journal of Oncogene. 2016. Vol. 35 (18). P. 2287–2298.
12. Hijaz M. Folic acid tagged nanoceria as a novel therapeutic agent in ovarian cancer / M. Hijaz, S. Das, I. Mert, A. Gupta, Z. Al-Wahab, C. Tebbe, S. Dar, J. Chhina, S. Giri, A. Munkarah, S. Seal, R. Rattan // Journal of BMC Cancer. 2016. Vol. 16. P. 220.
13. Tibullo I. Heme oxygenase-1 nuclear instability in myeloma cells / I. Tibullo, C. Barbagallo // Journal of Oncotarget. 2016. Vol. 7. P. 28868–28880.
14. Марков А.В., Эволюция человека. М.: «Corpus», 2011. С. 278–280.
15. Князева О.А., Камиллов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. 284 с.