

ӘОЖ 58.072_616.155.392.8

¹Г.Т. Жаманбаева*²М.Қ. Мырзахметова, ¹С.Т. Төлеуханов, ³М. Даниленко¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.²ҚР БЖҒМ ҒК «Адам және жануарлар физиологиясы институты» РМК, Қазақстан, Алматы қ.³Бен-Гурион атындағы университет, Израиль, Беэр-Шева қ. *e-mail: gulzhan_t.82@mail.ru

Жұпаргүл, шалфей және итмұрын сығындыларының лейкемия клеткаларына цитотоксикалық белсенділігі

Мақалада жұпаргүл, шалфей және итмұрын өсімдіктерінің 50 и 100 %-дық этанолдық сығындыларының адамның жедел миелоидтық лейкемиясының HL60 клетка линиясының (HL60G және HL60MF сублиниялары) өсуі мен дифференциациясына әсері анықталды. Тәжірибеге алынған клеткалардың екі сублиниясына фитоэкстракттардың тиімділігі біркелкі болмады. HL60MF сублиниясының клеткалары өсімдік сығындыларына аса сезімтал екендігі байқалды. 50 %-дық итмұрынның сығындысы дозаға тәуелділікпен клеткалардың өсуін тежеу арқылы өте жоғары белсенділік қасиет танытты. Сығындының жоғары концентрациясы (100 мкг/мл) цитотоксикалық әсер көрсетті. Өсімдіктердің сығындылары клеткалардың дифференциациясына әсер етпеді және Д витаминінің белсенді метаболиті кальцитриолдың дифференциациялаушы ықпалын өзгертпеді. Итмұрынның антипролиферативтік әсері клеткалардың ДНК-ның зақымданып, клеткалық циклдың синтездік (S) және пресинтездік (G1) фазаларында клеткалардың тоқтауына байланысты болуы мүмкін. Сығындының 100 мкг/мл ерітіндісі ДНК-ның субдиплоидтық жиынтығы (фаза sub-G1) бар клеткалардың пайда болуына әкеліп, апоптоздың индукциясын дәлелдейді.

Түйін сөздер: кәдімгі жұпаргүл, дәрілік шалфей, итмұрын раушан, жедел миелоидтық лейкемия, сығындылар, пролиферация, цитотоксикалық, клеткалық цикл, ДНК, апоптоз.

Г.Т. Жаманбаева, М.Қ. Мырзахметова, С.Т. Төлеуханов, М.Даниленко

Цитотоксическая активность экстрактов душицы, шалфея и шиповника на лейкемические клетки

Исследовали действие 50 и 100 %-ных этанольных экстрактов душицы, шалфея и шиповника на рост и дифференцировку клеток линий HL60 (сублиний HL60G и HL60MF) острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) человека. Была обнаружена неодинаковая эффективность фитоэкстрактов по отношению к двум сублиниям клеток, использованных в исследовании. Выяснилось, что наиболее чувствительными к действию экстрактов растений являются сублинии клеток HL60MF. 50 %-ный экстракт шиповника проявил наиболее активное действие, дозозависимо ингибируя рост клеток. Высокая концентрация экстракта (100 мкг/мл) проявила цитотоксический эффект. Экстракты растений не влияли на дифференцировку клеток и не изменяли дифференцирующий эффект кальцитриола, активного метаболита витамина Д. Антипролиферативное действие экстракта шиповника может быть связано с повреждением ДНК клеток, что привело к остановке клеток в синтетической (S) и пресинтетической (G1) фазе клеточного цикла. При действии 100 мкг/мл экстракта обнаружено появление клеток с субдиплоидным набором ДНК (фаза sub-G1), что свидетельствует об индукции апоптоза.

Ключевые слова: душица обыкновенная, шалфей лекарственный, шиповник собачий, острая миелоидная лейкемия, экстракты, пролиферация, цитотоксичность, клеточный цикл, ДНК, апоптоз.

G.T. Zhamanbayeva, M.K. Murzakhmetova, S.T. Tuleukhanov, M.Danilenko

Cytotoxic activity extracts of origanum, salvia and rosa on leukemia cells

The aim of the work was to determine the effects of 50 and 100% ethanol extracts of origanum, salvia, rosa on growth and differentiation of cell line HL60 (HL60G and HL60MF sublines) of human acute myeloid leukemia (AML). Has been found unequally effect phytopreparations against two cell sublines used in this study. The most sensitive to action plant extracts are the cells of subline HL60MF. 50% ethanol extract of rosa showed the most active action, induced growth inhibition depending on a dose. At its highest dose (100 µg/ml) extract also induced a cytotoxic effect. Plant extracts did not affect cell differentiation or changed the differentiation effect of calcitriol, the

active form of vitamin D. The antiproliferative effect extract of rosa can be associated with DNA damage cells, which leads to stop cells in the synthetic (S) and presynthetic (G1) phase of the cell cycle. Cell treatment with 100 µg/ml extract resulted in the appearance of cells with subdiploid DNA content (sub-G1), indicating the induction of apoptosis.

Key words: *origanum vulgare*, *salvia officinalis*, *rosa canina*, acute myeloid leukemia, extracts, proliferation, cytotoxicity, cell cycle, DNA, apoptosis.

Жедел миелоидтық лейкемия (ЖМЛ) қан түзуші бағана немесе бастама клеткалардың әртүрлі генетикалық және эпигенетикалық қателіктер негізінде дифференциация қабілетінің нашарлап, бөгелуі нәтижесінде жетілмеген лейкемия клеткаларының қадағалауға бағынбай қарқынды өсуінен пайда болатын гематологиялық рак ауруы. Бұл аурудың 80-85% ересек адамдарда кездеседі және жас ұлғаюына орай, аурудың жиілігі де артады, ал балалар сирек ауырады [1].

Жедел миелоидтық лейкемияны емдеудің стандарттық әдісі цитарабин және антрацилинді қолдану арқылы жүзеге асатын химиялық терапия болып табылады. Бірақ, қарқынды түрде химиялық терапиямен емделген науқастардың 75 %-ында екі жыл ішінде рецидив байқалады, яғни қайтадан ауру басталып асқынады. Сонымен қатар, емдеудің бұл түрі организмге аса улы болғандықтан қарт адамдар үшін ауыр тиеді. Кейінгі жылдары ЖМЛ-ны емдеудің таргеттік цитотоксикалық қасиеті бар әртүрлі емдеу агенттері мен әдістері қалыптасуда [2-7].

Өсімдік қосылыстары әлемнің барлық клиникаларында қолданылатын ісікке қарсы әсер ететін көптеген дәрі-дәрмектердің маңызды қайнар көзі болып табылады. Қатерлі ісіктің химиялық профилактикалық агенттерінің басым бөлігі, канцерогенез процесін жоятын немесе тежейтін табиғи өнімдер. Олар басқа да дәрілік агенттермен бірге аурудың алдын алуда және емдеуде тиімді. Бүкіл әлемде рак ауруының артуына орай, ісікке қарсы препараттарды жетілдіру үшін белсенді түрде ізденіс жұмыстары атқарылуда. Ісікпен ауыратын науқастарды емдеу барысындағы заманауи химиялық терапияның негізгі мәселесі препараттардың улылығы болып табылады. Ісікке қарсы препараттардың көпшілігі, өкінішке орай, қалыпты клеткалар тіршілігіне кері әсер етеді. Сонымен қатар, көптеген табиғи емес, синтетикалық препараттар организмге жанама әсер ететіндіктен емдеу үшін қолдануға жарамсыз. Өсімдіктердің метаболиттері синте-

тикалық дәрілердің жанама әсерінен сақтайды [8, 9].

Осыған орай, өсімдіктердің белсенді қосылыстарын зерттеу аса өзекті мәселе болып саналады. Көптеген ғалымдардың зерттеулеріне сәйкес, олар ЖМЛ-ға қарсы әсерін анықтап, лейкемия клеткаларының пролиферациясын тежеп, дифференциация индукторы Д₃-витаминімен бірлесіп әсер еткенде дифференциацияны арттырып, апоптоз туғызатындығын дәлелдеген [10-13]. Жұмыстың мақсаты кәдімгі жұпаргүл, дәрілік шалфей және итмұрын раушан өсімдіктерінің 100 және 50 %-дық этанолдық сығындыларының лейкемия клеткаларына әсерін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Материалдар. RPMI 1640 коректік ортасы және Дульбекко фосфаттық-тұзды буфер (Dulbecco's phosphate buffered saline; PBS) Biological Industries (Beth Haemek, Israel) компаниясынан алынды. Бұзау ұрығының сарысуы (fetal calf serum; FCS) және бұқаның сарысуы (bovine serum; BS) Gibco-Invitrogen (Carlsbad, CA, USA) өндірушісінен жеткізілді. Тритон X-100, РНҚаза және басқа да биохимиялық реагенттер Sigma фирмасымен қамтамасыз етілді. Розмарин жапырағының стандартталған кептірілген этанолдық сығындысы LycoRed Natural Products Industries (Beer Sheva, Israel) компаниясынан алынды. 1,25-дигидроксивитамин Д₃ реагентін профессор А. Кутнер (Pharmaceutical Research Institute, Warsaw, Poland) ізетті жіберді. Кәдімгі жұпаргүл, дәрілік шалфей және итмұрын раушан өсімдіктерінің ұсақталған құрғақ жапырақтары 100 және 50%-дық этанолда бөлме температурасында экстракциялау уақыты 20 сағат қараңғыда өткізілді. Өсімдік сығындылары 10 000g жылдамдықта центрифугада 10 мин айналдырылғаннан кейін тұнбаның үстіңгі сұйықтығы өсімдіктердің этанолдық сығындысы ретінде (ЭС) клетка культурасы тәжірибелерінде қолданылды. 1,25-дигидроксивитамин Д₃ және розмарин сығындысы 100 %-дық этанолда ерітілді.

Клетка культурасы және оларды өңдеу, пролиферация мен цитотоксикалықты анықтау. Миелобласттық (HL60) лейкемия клетка линиясының 2 сублиниясы (HL60G және HL60MF) 10% FCS немесе BS қосылған RPMI 1640 коректік ортасында, пенициллин (100 бірлік/мл), стрептомицин (0.1 мг/мл) және 10 мМ HEPES буфері (pH=7.4) қосылған немесе қосылмаған 95% ауа және 5% CO₂ бар ылғалданған атмосферасында 37⁰C температурада өсірілді.

Клеткалар 4-8×10⁴/мл мөлшерінде егілді және 24, 72 немесе 96 сағат өсімдіктердің ЭС-ның әртүрлі концентрациясында инкубацияланды. Бақылау клеткалары еріткішпен (≤ 0.2% этанол) өңделді. Клеткалардың саны мен тіршілік қабілеті трипан көк бояуы негізінде клеткалардың тіршілік қабілетін анықтайтын анализаторда Vi-Cell™ XR (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) санау арқылы анықталды [12, 14].

Клетка циклын анықтау. Клеткалар (1×10⁶) суық PBS-пен екі рет шайылды және 75%-дық этанолда -20⁰C температурасында кемінде 24 сағат фиксацияланды. Сосын клеткалар екі рет PBS-пен шайылып, құрамында 0.1% Тритон X-100, 50 мкг РНҚаза бар 1 мл PBS-те бөлме температурасында 30 мин инкубацияланды. Осыдан кейін клеткалардың ДНК-ры пропидий йодидімен (10 мкг/мл) 20 мин боялып, Cytomics FC500 (Beckman Coulter Inc.) ағындық цитометрде клеткалардың флуоресценциясы анықталды. Әрбір үлгіден 10000 клетканың флуоресценциясы тіркелді. Клетка циклының жіктелуі MultiCycle (Phoenix Flow Systems, Inc, San Diego, CA) бағдарламасының көмегімен анықталды.

Миелоидтық клеткалардың дифференцировка маркерлерінің анализі. CD14 және CD11b (cluster of differentiation) беткі антигендерге арналған флуоресцеин-изотиоцианат және фикоэритринмен таңбаланған антиденелер eBioscience (San Diego, CA) компаниясынан алынды. Клеткалар (1×10⁶) PBS-пен екі рет шайылды және суспензияланды. Суспензия 45 мин бөлме температурасында CD14 немесе CD11b антиденелерімен жоғарыда айтылғандай инкубацияланды [12]. Содан кейін клеткалар PBS-пен үш рет шайылып, ресуспензияланды және флуоресценциясы ағындық цитометрде анықталды. Тышқанның изотиптік иммуноглобині (IgG1) табалдырық параметрлерін тағайындау мақсатында қолданылды.

Барлық тәжірибелік мәліметтер Microsoft Excell компьютерлік бағдарламасын пайдалану арқылы статистикалық өңделді және алынған өзгерістер p≤0,05 пен p≤0,001 аралығында сәйкес деп саналды.

Зерттеу нәтижелері және талқылау

Өсімдіктердің этанолдық сығындыларының ЖМЛ клеткалық линияларының өсуі мен тіршілік қабілетіне әсерін анықтау үшін клеткалар 25, 50 және 100 мкг/мл концентрациядағы сығындылармен 72 сағат жоғарыда аталған әдіске сай өңделді.

1-кестеде көрсетілгендей HL60G клеткаларын 100%-дық жұпаргүл ЭС-мен өңдеу олардың саны мен тіршілік қабілетіне ешқандай өзгерістер туғызбады, ал 50%-дық ерітіндісі өсуді аздап тежегенімен тіршілік қабілетіне әсер етпеді; шалфейдің 100%-дық ЭС-ның клеткалардың өсуіне әсері 50%-дық ерітіндісімен салыстырғанда басымырақ болды, бірақ тіршілік қабілетін өзгертпеді; итмұрынның 100%-дық ЭС клеткалардың өсуі мен тіршілік қабілетіне ықпалы болмады, ал 50%-дық ерітіндісі өсуді 5 есеге жуық тежеп, тіршілік қабілетін де айтарлықтай төмендетті.

HL60MF клеткаларын 100 және 50%-дық жоғарыда аталған өсімдіктердің ЭС өңдеу концентрация төмендеуіне сәйкес клеткалардың өсуінің азаятынын көрсетті, ал 50%-дық итмұрын ерітіндісі өсуді 5 еседен аса төмендетіп, тіршілік қабілетін қарқынды түрде тежеді. Айта кететін жәйт, HL60MF клеткаларында да шалфейдің 100%-дық ЭС 50%-дық ерітіндісіне қарағанда белсенділігі жоғары болды. 1-кестеде келтірілгендей қарастырылып отырған 3 өсімдік ішінен итмұрынның 50%-дық ЭС цитотоксикалық, антипролиферативтік белсенділік көрсетті; ал лейкемияның HL60MF клеткаларын HL60G клеткаларымен салыстырғанда сезімталдығы жоғары болды.

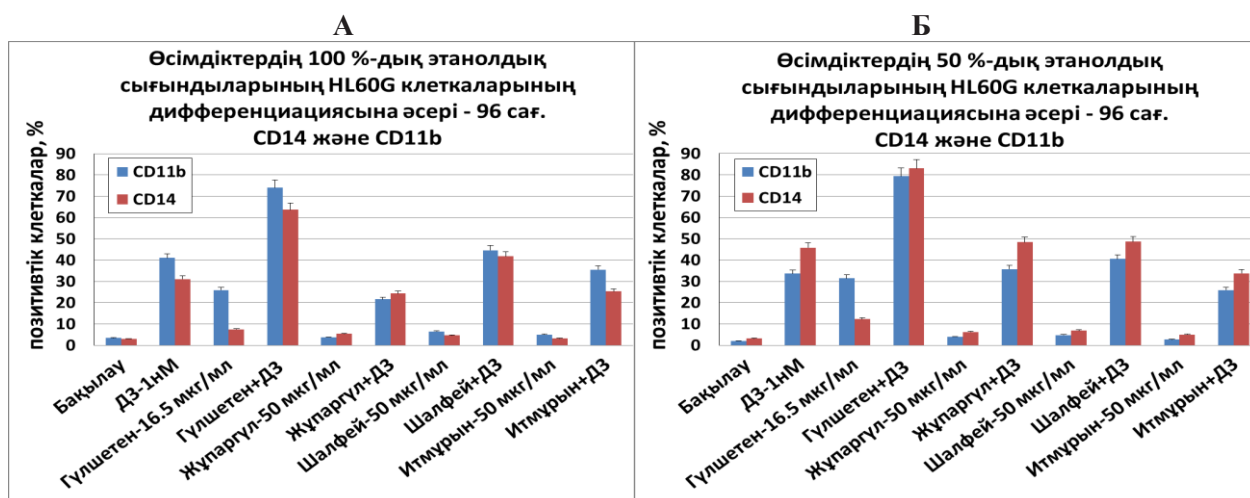
Көптеген өсімдік препараттары, сығындылары және олардың тазартылған компоненттері ЖМЛ клеткаларына дифференциациялық әсер етеді немесе дифференциацияның индукторларын, мысалы, D₃ витаминінің гормондық формасын - 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25-D₃) ықпалын күшейтеді [3, 4]. Өсімдіктердің 100 және 50 %-дық ЭС-ның HL60G клеткаларының дифференциация процесіне D₃ витаминінің физиологиялық концентрациясына жақын ерітіндісінде (1 нМ) біріккен және/немесе жеке әсері анықталды (96 сағат). Дифференциация маркері ретінде CD14 (моноцит маркері) және

CD11b (миелоидтық клетка маркері) беткі антигендердің экспрессия деңгейі өлшенді. Клеткаларды оңды бақылау ретінде тек гүлшетен сығындысымен өңдеу антигендердің экспрессиясын аздап жоғарылатты, гүлшетен сығындысымен бірлесіп әсер еткенде 1,25-Д₃-

нің дифференциациялаушы қасиеті артты. Ал тәжірибеге алынған өсімдіктердің 100 және 50%-дық этанолдық сығындыларымен клеткаларды инкубациялау олардың дифференциациялану процесіне әсер етпеді (1 А,Б - сурет).

1-кесте – Кәдімгі жұпаргүл, дәрілік шалфей және итмұрын раушан өсімдіктерінің 100 және 50%-дық этанолдық сығындыларының (ЭС) ЖМЛ-ның HL60G және HL60MF клеткаларының өсуі мен тіршілік қабілетіне әсері

Өсімдік сығындыларының концентрациясы, мкг/мл	Кәдімгі жұпаргүл <i>Origanum vulgare</i>		Дәрілік шалфей <i>Salvia officinalis</i>		Итмұрын раушан <i>Rosa canina</i>	
	100%	50%	100%	50%	100%	50%
HL60G клеткаларының саны, %						
0	0.57±0.021	0.57±0.018	0.57±0.023	0.57±0.024	0.57±0.032	0.57±0.037
25	0.59±0.038	0.57±0.018	0.53±0.031	0.59±0.045	0.54±0.025	0.56±0.047
50	0.54±0.024	0.52±0.025	0.56±0.022	0.58±0.032	0.50±0.009	0.43±0.036
100	0.58±0.033	0.48±0.022	0.49±0.034	0.50±0.015	0.50±0.015	0.12±0.024
HL60MF клеткаларының саны, %						
0	0.46±0.015	0.47±0.012	0.46±0.012	0.47±0.019	0.46±0.012	0.47±0.023
25	0.39±0.009	0.45±0.018	0.34±0.035	0.39±0.015	0.41±0.030	0.34±0.021
50	0.41±0.030	0.39±0.012	0.37±0.020	0.33±0.022	0.34±0.015	0.23±0.022
100	0.35±0.018	0.20±0.012	0.31±0.024	0.34±0.022	0.30±0.009	0.086±0.002
HL60G клеткаларының тіршілік қабілеті, %						
0	98.1±0.058	95.2±0.265	98.1±0.441	95.2±0.346	98.1±0.176	95.2±0.273
25	96.4±0.153	97.3±0.529	97.5±0.586	96.7±0.504	96.1±0.328	96.0±0.361
50	95.7±0.353	97.9±0.328	97.1±0.384	96.3±0.145	95.7±0.252	96.3±0.318
100	96.9±0.321	97.3±0.145	96.3±0.498	97.2±0.088	97.2±0.321	82.7±0.321
HL60MF клеткаларының тіршілік қабілеті, %						
0	97.0±0.361	96.3±0.404	97.0±0.353	96.3±0.318	97.0±0.306	96.3±0.393
25	97.0±0.338	97.6±0.233	98.1±0.285	98.3±0.384	97.3±0.318	95.4±0.321
50	96.1±0.491	96.4±0.153	95.7±0.348	96.5±0.379	97.8±0.521	94.9±0.404
100	97.2±0.606	91.8±0.491	95.2±0.088	97.5±0.203	94.4±0.353	72.9±0.410

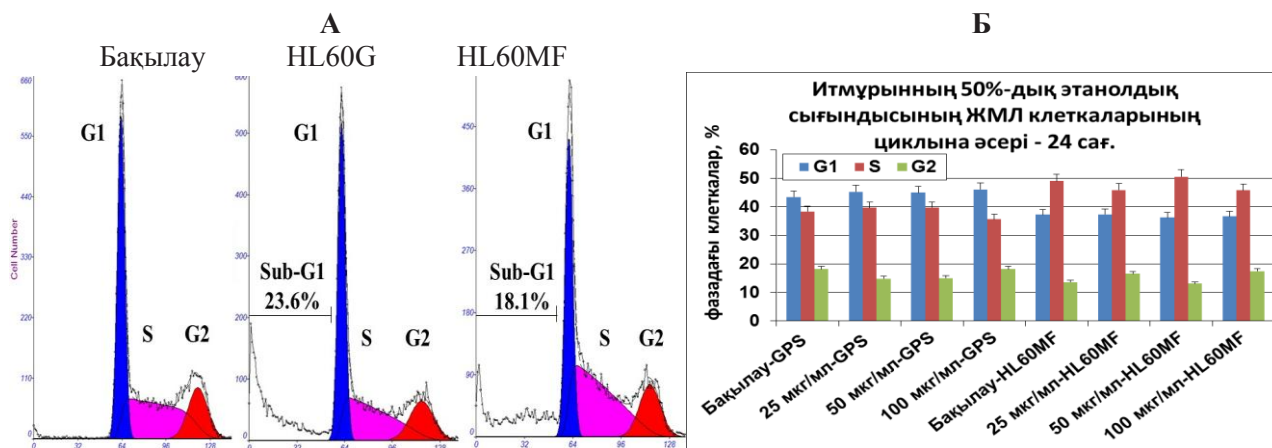


1-сурет – Гүлшетен сығындысының, 1,25-Д₃ және жұпаргүл, шалфей, итмұрын өсімдіктерінің 100 % (А) және 50 %-дық (Б) ЭС-ның HL60G клеткаларының дифференциациясына әсері

Клеткалардың пролиферация деңгейінің төмендеуі, көбінесе клетка циклының баяулап, клеткалардың бір фазадан келесі фазаға өтуінің тоқталуынан болады. 50 %-дық итмұрынмен өңделген ЖМЛ-ның клетка циклы фазаларын (24 сағат) анықтау барысында HL60G клеткалардың проценттік үлесі пресинтез фазасында (G1) көп болып, постсинтез фазасында (G2) азайды; ал HL60MF клеткаларының проценттік үлесі синтез фазасында (S) көбейіп, постсинтез фазасында салыстырмалы түрде аз болды. Сығындының жоғары концентрация әсерінен (100 мкг/мл) екі клетка линияларында да ДНҚ-ның субдиплоидтық жиынтығы (sub-

G1 фазасы) бар клеткалар популяциясы пайда болды, апоптоздың индукциясы байқалды (2 А,Б - сурет).

Қорыта айтқанда, адамның ЖМЛ-ның HL60MF клетка линиясы HL60G салыстырғанда сезімталдығы жоғары болды. Зерттеуге алынған үш өсімдік сығындыларының ішінен итмұрынның 50 %-дық ЭС дозаға тәуелді цитотоксикалық және антипролиферативтік әсер етті. Оның лейкемияға қарсы әсері клеткалардың дифференциация процесінің индукциясынан емес, ДНҚ-ның зақымдалып клетка циклының тоқтауымен түсіндіріледі.



2-сурет – Итмұрынның 50 %-дық этанолдық сығындысының ЖМЛ клеткаларының циклына әсері: А – бақылау клеткаларын 100 мкг/мл концентрацияда өңделген HL60G және HL60MF клеткаларымен салыстыру; Б – клетка циклының әртүрлі фазаларындағы клеткалар саны (%)

Әдебиеттер

- 1 Sandler D.; Ross J. Epidemiology of acute leukemia in children and adults // *Seminars in oncology*. 1997. Vol. 24, N 1. - P. 3-16.
- 2 Wassermann R., Novik V., and Danilenko M. Cell-Type-Specific Effects of Silibinin on Vitamin D-Induced Differentiation of Acute Myeloid Leukemia Cells Are Associated with Differential Modulation of RXR α Levels // *Leukemia Research and Treatment* 2012. Vol. 2012. Article ID 401784. - P. 1-12.
- 3 Redaelli A., Botteman M.F., Stephens J.M., Brandt S., Pashos C.L. Economic burden of acute myeloid leukemia: a literature review // *Cancer Treatment Reviews*. 2004. Vol. 30, N. 3. - P. 237-247.
- 4 Shipley J.L., J.N. Butera. Acute myelogenous leukemia // *Experimental Hematology*. 2009. Vol. 37, N. 6. - P. 649-658.
- 5 Тургунова Л.Г., Умбеталина Н.С., Досмагамбетова Р.С. Заболеваемость лейкозами в Республике Казахстан // *Гематология и трансфузиология*. 2006. Т. 51. № 2. – С. 18-22.
- 6 Султангазиева С.Е., Рамазанова Р.М., Арзыкулов Ж.А., Тупицын Н.Н. Морфоиммунологическая и цитогенетическая диагностика острых нелимфобластных лейкозов // *Онкология и кардиология Казахстана*. 2006. №1. – С. 56-62.
- 7 Султангазиева С.Е., Рамазанова Р.М., Умбетбаева Э.Н., Кистаубаева С.Б. Клинико-морфоцитохимическая характеристика больных с M0-M2 и M4-M5 вариантами острых нелимфобластных лейкозов // *Онкология и кардиология Казахстана*. 2006. №1. – С. 47-52.
- 8 El-Shemy H.A., Aboul-Enein A.M., Aboul-Enein K.M., Fujita K. Willow leaves' extracts contain anti-tumor agents effective against three cell types // *PLoS One*. - Giza: Public Library of Science. 2007. Vol. 2, N 1. - P.1-5.
- 9 Zhu J.Y., Lavrik I.N., Mahlknecht U., Giaisi M., Proksch P., Krammer P.H., Li-Weber M. The traditional Chinese herbal compound roscaglamide preferentially induces apoptosis in leukemia cells by modulation of mitogen-activated protein kinase activities // *International journal of cancer*. 2007. Vol. 121, N 8. - P. 1839-46.

10 Asou H., Koshizuka K., Kyo T., Takata N., Kamada N., Koeffier H.P. Resveratrol, a natural product derived from grapes, is a new inducer of differentiation in human myeloid leukemias // *Hematology*. 2002. Vol. 75, N 5. - P. 528-533.

11 Jeong S.H., Koo S.J., Choi J.H., Park J.H., Ha J., Park H.J., Lee K.T. Intermedeol isolated from the leaves of *Ligularia fischeri* var. *spiciformis* induces the differentiation of human acute promyelocytic leukemia HL-60 Cells // *Planta medica*. 2002. Vol. 68, N 10. - P. 881-885.

12 Danilenko M., Wang Q., Wang X., Levy J., Sharoni Y., Studzinski G.P. Carnosic acid potentiates the antioxidant and prodifferentiation effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in leukemia cells but does not promote elevation of basal levels of intracellular calcium // *Cancer research*. 2003. Vol. 63, N 6. - P. 1325-1332.

13 Guzman M.L., Jordan C.T. Feverfew: weeding out the root of leukaemia // *Expert opinion biological therapy*. 2005. Vol. 5, N 9. - P. 1147-1152.

14 Pesakhov S., Khanin M., Studzinski G.P., Danilenko M. Distinct combinatorial effects of the plant polyphenols curcumin, carnosic acid, and silibinin on proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia cells // *Nutrition and Cancer*. 2010. Vol. 62, N 6. - P. 811-824.

Reference

1 Sandler D.; Ross J. Epidemiology of acute leukemia in children and adults // *Seminars in oncology*. 1997. Vol. 24, N 1. - P. 3-16.

2 Wassermann R., Novik V., and Danilenko M. Cell-Type-Specific Effects of Silibinin on Vitamin D-Induced Differentiation of Acute Myeloid Leukemia Cells Are Associated with Differential Modulation of RXR α Levels // *Leukemia Research and Treatment*. 2012. Vol. 2012. Article ID 401784. - P. 1-12.

3 Redaelli A., Botteman M.F., Stephens J.M., Brandt S., Pashos C.L. Economic burden of acute myeloid leukemia: a literature review // *Cancer Treatment Reviews*. 2004. Vol. 30, N 3. - P. 237-247.

4 Shipley J.L., J.N. Butera. Acute myelogenous leukemia // *Experimental Hematology*. 2009. Vol. 37, N 6. - P. 649-658.

5 Turgunova L.G., Umbetalina N.S., Dosmagambetova R.S. Zabolevaemost' lejkozami v Respublike Kazahstan // *Gematologija i transfuziologija*. 2006. T. 51. № 2. - S. 18-22.

6 Sultangazieva S.E., Ramazanova R.M., Arzykulov Zh.A., Tupicyn N.N. Morfoimmunologicheskaja i citogeneticheskaja diagnostika ostryh nelimfoblastnyh lejkozov // *Onkologija i kardiologija Kazahstana*. 2006. №1. - S. 56-62.

7 Sultangazieva S.E., Ramazanova R.M., Umbetbaeva Je.N., Kistaubaeva S.B. Kliniko-morfocitohimicheskaja harakteristika bol'nyh s M0-M2 i M4-M5 variantami ostryh nelimfoblastnyh lejkozov // *Onkologija i kardiologija Kazahstana*. 2006. №1. - S. 47-52.

8 El-Shemy H.A., Aboul-Enein A.M., Aboul-Enein K.M., Fujita K. Willow leaves' extracts contain anti-tumor agents effective against three cell types // *PLoS One*. - Giza: Public Library of Science. 2007. Vol. 2, N 1. - P.1-5.

9 Zhu J.Y., Lavrik I.N., Mahlknecht U., Giaisi M., Proksch P., Krammer P.H., Li-Weber M. The traditional Chinese herbal compound rocaglamide preferentially induces apoptosis in leukemia cells by modulation of mitogen-activated protein kinase activities // *International journal of cancer*. 2007. Vol. 121, N 8. - P. 1839-46.

10 Asou H., Koshizuka K., Kyo T., Takata N., Kamada N., Koeffier H.P. Resveratrol, a natural product derived from grapes, is a new inducer of differentiation in human myeloid leukemias // *Hematology*. 2002. Vol. 75, N 5. - P. 528-533.

11 Jeong S.H., Koo S.J., Choi J.H., Park J.H., Ha J., Park H.J., Lee K.T. Intermedeol isolated from the leaves of *Ligularia fischeri* var. *spiciformis* induces the differentiation of human acute promyelocytic leukemia HL-60 Cells // *Planta medica*. 2002. Vol. 68, N 10. - P. 881-885.

12 Danilenko M., Wang Q., Wang X., Levy J., Sharoni Y., Studzinski G.P. Carnosic acid potentiates the antioxidant and prodifferentiation effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in leukemia cells but does not promote elevation of basal levels of intracellular calcium // *Cancer research*. 2003. Vol. 63, N 6. - P. 1325-1332.

13 Guzman M.L., Jordan C.T. Feverfew: weeding out the root of leukaemia // *Expert opinion biological therapy*. 2005. Vol. 5, N 9. - P. 1147-1152.

14 Pesakhov S., Khanin M., Studzinski G.P., Danilenko M. Distinct combinatorial effects of the plant polyphenols curcumin, carnosic acid, and silibinin on proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia cells // *Nutrition and Cancer*. 2010. Vol. 62, N 6. - R. 811-824.