

Растения-продуценты подофиллотоксина

П. Д. Сапрыкина¹, Р. М. Таипова¹, Б. Р. Кулуев^{1,2*}

¹Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, Проспект Октября, 71.

*Email: kuluev@bk.ru

Данный обзор посвящен описанию природных источников лигнана неалколоидной природы, обладающего противораковым свойством – подофиллотоксина (РТОХ). Приводятся известные на данный момент его природные источники, основные направления применения в медицине, а также возможные способы получения РТОХ путем биотехнологического производства. Отмечается перспективность использования бородачатых корней *Podophyllum hexandrum* для продуцирования РТОХ в промышленных масштабах. В качестве природного источника подофиллотоксина для средней полосы России рекомендуется использование купыря лесного *Anthriscus sylvestris*, кроме того в южных регионах нашей страны для этой цели могут быть использованы разные виды можжевельника, прежде всего *Juniperus sabina*.

Ключевые слова: подофиллотоксин, РТОХ, *Podophyllum hexandrum*, *Anthriscus sylvestris*, *Juniperus sabina*, суспензионные культуры, бородачатые корни.

Рак на сегодняшний день остается одним из наиболее серьезных заболеваний, которое нередко приводит к летальному исходу. Поиск новых эффективных противораковых лекарств является важным направлением современной медицины. Природа, и в частности растения, остаются прекрасным источником для получения новых лекарственных соединений от всех болезней человека. Соединения, выделенные из растений, сыграли важную роль в разработке ряда клинически эффективных противораковых агентов [1]. Среди них наиболее известными и широко используемыми в мире являются винбластин, винкристин, камптотецин, подофиллотоксин (РТОХ), таксол и некоторые другие [1]. К примеру, винбластин и винкристин – это алкалоиды, выделенные из растения барвинок розовый (*Vinca rosea* L.). Противоопухолевое действие этих алкалоидов обусловлено влиянием на клетки в метафазе клеточного цикла [2]. Камптотецин впервые был получен из древесины китайского дерева камптотеки (*Camptotheca acuminata*). Камптотецин работает, как ингибитор топоизомеразы, причем действует только на топоизомеразу I [3]. Таксол (паклитаксел) – это препарат, представляющий собой экстракт коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*), а также некоторых других видов тиса. Он активизирует сборку микротрубочек и препятствует процессу разруше-

ния их комплекса, что в свою очередь необходимо для клеточных функций в период деления. Паклитаксел плохо растворим в воде и назначается в виде раствора в касторовом масле [4].

Подофиллотоксин представляет собой фенилтетрагидронафталиновый лигнан (рис. 1), синтезирующийся в нескольких видах растений, которые используются в химиотерапии для лечения доброкачественных и злокачественных опухолевых заболеваний благодаря способности ингибировать топоизомеразу II. Основными природными источниками этого вещества являются растения рода *Podophyllum*. Подофилл, или ноголист (*Podophyllum*) – род растений, относящийся к семейству барбарисовые (Berberidaceae). Известно около 10 видов подофиллов, 9 из которых встречаются в Юго-Восточной Азии и Гималаях, а 1 в Северной Америке [5]. Все подофиллы имеют 2–3 крупных щитовидных листа и 1–2 цветков. Молодые листья растения появляются из земли, выглядят как сложенные зонтики. Цветки распускаются в начале лета, они могут быть белыми, розовыми и красными. Позднее на смену цветам созревают плоды желтого или красного цвета [6]. Растения разных видов подофиллов отличаются не только внешне, но и к примеру, степенью морозостойкости. В нашей стране чаще других культивируют подофилл Эмода (*Podophyllum emodii* = *Podophyllum hexandrum*). Он сравнительно морозоустойчив, поэтому пригоден для выращивания в средней полосе России [7]. Все подофиллы – лесные растения, хорошо себя чувствующие в тени [8]. Подофилл щитовидный (*Podophyllum peltatum*) родом из Северной Америки, отличается от других видов, наличием длинных корневищ, поэтому он быстро образует заросли. В благоприятных условиях его корневища нарастают на 20–25 см. в год. Подофилл делавей (*Podophyllum delavayi*) многолетнее травянистое растение, родиной которого считают Западный Китай. Это растение имеет большие листья и красивые цветки [9].

Все виды подофиллов накапливают в своих тканях подофиллотоксин, однако сам этот лигнан применяется в медицине реже, чем его модифицированные варианты. В настоящее время разрабатываются и оцениваются довольно мощные полусинтетические производные подофиллотоксина, такие как этопозид и тенипозид, также являющиеся ингибиторами топоизомеразы II. Полный химический синтез этих соединений представляется весьма трудоемким и дорогостоящим, однако потребности фармацевтических фирм в производных РТОХ постоянно растут. Чтобы их удовлетворить, некоторые виды растений, содержащие подофиллотоксин искореняют из природы, что ставит под угрозу сохранение селективных видов, главным образом *P. hexandrum*. Это потребовало поиск и исследования других видов растений, содержащих подофиллотоксин [10]. Также большой интерес представляет возможность биотехнологического производства подофиллотоксина, что могло бы способствовать не только сохранению природных растительных ресурсов, но и позволило бы увеличить мировое производство этого соединения, что в свою очередь, могло бы частично удовлетворить высокий мировой спрос на РТОХ и его производные. В связи с этим, целью данного обзора яв-

лялось описание некоторых потенциальных природных источников подофиллотоксина, а также рассмотрение перспектив биотехнологического производства этого лигнана.

Применение подофиллотоксина в медицине

Растения производят огромное количество первичных и вторичных метаболитов. Вторичные метаболиты растений широко применяются в медицине и косметологии. Лигнаны являются одним из классов вторичных метаболитов, которые обладают большим спектром биологических активностей, которые включают антимиотическую, противовирусную и противоопухолевую активности. Кроме того, известно, что подофиллотоксин и его производные обладают анти-ВИЧ, иммуномодулирующими, инсектицидными, противоревматическими, противомаларийными и ихтиотоксическими свойствами [10].

Цитотоксическое действие подофиллотоксина связано с образованием комплекса подофиллотоксин-тубулин, который приводит к деградации микротрубочек и остановке клеточного цикла в метафазе [11]. В настоящее время полусинтетические производные подофиллотоксина, такие как этопозид и тенипозид, используются в лечебных целях из-за их более высокой растворимости, биологической активности и пониженной токсичности [12]. Таким образом, в литературе имеются сведения о двух основных механизмах цитотоксического действия РТОХ: ингибирование топоизомеразы II и блокирование полимеризации тубулина.

Было обнаружено, что подофиллотоксин не подходит для клинического применения в качестве противоопухолевого средства из-за токсических побочных эффектов, но полусинтетические производные этопозид, этопофос и тенипозид, которые изготовлены из природного подофиллотоксина и лишены ряда недостатков, играют важную роль в современных схемах лечения рака легких, лейкемии и других опухолей [13].

Подофиллотоксин сам по себе обладает серьезными побочными эффектами прежде всего на желудочно-кишечный тракт и именно поэтому слишком токсичен для терапевтических целей [11]. Среди множества физиологических действий и потенциальных лекарственных применений производных подофиллотоксина антинеопластические и противовирусные свойства, возможно, являются наиболее важными с фармакологической точки зрения. Противовирусные эффекты некоторых производных подофиллотоксина обусловлены их способностью связывать тубулин. Эти соединения разрушают клеточный цитоскелет и, таким образом, мешают вирусной репликации [14]. В дополнение к связыванию тубулина способность синтетических аналогов РТОХ ингибировать обратную транскриптазу может быть использована для избирательной борьбы с РНК-вирусами, такими как вирус иммунодефицита человека [14–16]. Биологическая активность подофиллотоксина как ингибитора митоза имеет другие лекарственные применения, в том числе использование в качестве противомаларийного и про-

тивогрибкового агента со свойствами иммуномодулятора [17]. Подофиллотоксин также эффективен при лечении аногенитальных бородавок у детей и контагиозного моллюска, что является кожной болезнью, поражающей преимущественно детей, молодых людей и пациентов с ВИЧ [18]. Было также показано, что РТОХ-ассоциированные аналоги обладают иммунодепрессивной активностью и являются кандидатами для использования в трансплантации органов [15, 19, 20]. Интересно отметить, что фенилтетрагидронафталиновый лигнан природного происхождения – РТОХ (рис. 1) являлся основным активным компонентом известного растительного препарата подофиллина, ранее широко применявшегося в СССР в качестве цитостатического препарата [21]. Сейчас чаще всего в медицине применяют производные РТОХ, причем кроме упомянутых выше этопозида, этопофоса и тенипозида был также синтезирован тафлюпозид – ингибитор топоизомераз I и II типа с новым механизмом действия [15].

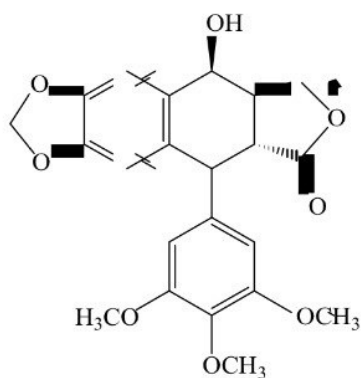


Рис. 1. Структура подофиллотоксина [22].

Растения-продуценты подофиллотоксина

Растения, которые содержат вещества группы подофиллотоксина с древних времен применяются многими народами в качестве слабительных, мочегонных, противовоспалительных, противопаразитарных средств, а также при лечении различных опухолей и бородавок [22, 23].

Использование подофиллотоксина как исходного вещества при синтезе противоопухолевых препаратов обуславливает возрастающую потребность фармацевтической промышленности в данной субстанции. Полный искусственный 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, в том числе, биотехнологического синтеза не способны на сегодняшний день удовлетворить

Таблица 1. Содержание подофиллотоксина в различных видах царства растений [22].

№ п/п	Вид и часть растения	Содержание подофиллотоксина, в % от абсолютно сухого сырья
1	<i>Podophyllum peltatum</i> . Листья	5.2
2	<i>Podophyllum hexandrum</i> . Корневища с корнями	4.27
3	<i>Dysosma pleiantha</i> . Листья	3.17
4	<i>Callitris drummondii</i> . Хвоя	1.4
5	<i>Diphylleia grayi</i> . Корни	1.27
6	<i>Diphylleia cymosa</i> . Листья	0.54
7	<i>Juniperus chinensis</i> . Культура клеток	0.4
8	<i>Hyptis verticillata</i> . Все растение	0.25
9	<i>Podophyllum peltatum</i> . Корневища с корнями	0.25
10	<i>Juniperus sabina</i> . Хвоя	0.2–0.15
11	<i>Anthriscus sylvestris</i> . Корневища	0.19
12	<i>Juniperus scopulorum</i> . Хвоя	0.17
13	<i>Linum nodiflorum</i> . Листья	0.16
14	<i>Juniperus thurifera</i> . Хвоя	0.15
15	<i>Podophyllum pleianthum</i> . Корневище с корнями	0.14
16	<i>Linum campanulatum</i> . Корни	0.12
17	<i>Juniperus lucayana</i> . Хвоя	0.1
18	<i>Linum cariense</i> . Корни	0.1
19	<i>Linum elegans</i> . Корни	0.1
20	<i>Linum pamphylicum</i> . Корни	0.1
21	<i>Linum tauricum</i> . Корни	0.08
22	<i>Polygala polygama</i> . Все растение	0.07
23	<i>Linum flavum</i> . Корни	0.04
24	<i>Linum mucronatum</i> . Корни	0.04
25	<i>Linum thracicum</i> . Корни	0.04
26	<i>Linum austriacum</i> . Корни	0.04
27	<i>Linum lewisii</i> . Корни	0.04
28	<i>Linum persicum</i> . Стебель	0.03
29	<i>Linum album</i> . Корни	0.02
30	<i>Linum capitatum</i> . Корни	0.02
31	<i>Linum persicum</i> . Листья	0.02
32	<i>Linum hirsutum</i> . Листья	0.015
33	<i>Linum persicum</i> . Культура клеток	0.01
34	<i>Linum usitatissimum</i> . Листья	0.005
35	<i>Linum flavum</i> . Корни	Следы
36	<i>Linum hirsutum</i> . Корни	Следы
37	<i>Linum moogonium</i> . Корни	Следы
38	<i>Linum sibiricum</i> . Корни	Следы
39	<i>Linum viscosum</i> . Корни	Следы

потребность фарминдустрии в данном биологически активном соединении [22]. Это обусловлено низким выходом целевого компонента, дороговизной оборудования и, как следствие, низкой рентабельностью производства [15, 24, 25, 26]. Поэтому в промышленных масштабах подофиллотоксин продолжают получать из природного растительного сырья [22].

Одно из решений проблемы получения необходимого количества подофиллотоксина – поиск новых альтернативных растительных источников [15, 16, 21, 27, 28]. Такие факторы, как истощение дикорастущих популяций подофиллов, а также низкая рентабельность их культуры, не позволяют в полной мере удовлетворить потребность фармацевтической промышленности в РТОХ. Многочисленные исследования выявили накопление подофиллотоксина в представителях различных родов и семейств царства растений [22] (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, подофиллотоксин может накапливаться в разных органах растений, относящихся к различным таксономическим группам [22]. Его содержание в тканях этих растений колеблется от незначительных следов до нескольких процентов.

Представители семейства Berberidaceae содержат больше всего подофиллотоксина, но он накапливается в основном в подземных органах, что заметно замедляет процесс получения стандартного сырья (до 5 лет). Исходя из данных таблицы 1 видно, что больше всего РТОХ накапливается в листьях *Podophyllum peltatum* (рис. 2а) и в корневищах *Podophyllum hexandrum* (рис. 2б). Из растений нашей флоры наибольшее содержание РТОХ обнаружено в хвое *Juniperus sabina* (рис. 2в).

В нашем регионе Республике Башкортостан потенциальными источниками подофиллотоксина являются дубровник чесночный *Teucrium scordium* L., можжевельник обыкновенный *Juniperus communis* L., некоторые растения рода *Thymus*, а также два представителя зонтичных – купырь *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm (рис. 2г) и бутень Прескотта *Chaerophyllum bulbosum* L. subsp. *prescottii* (DC.) Nyman [29]. В то же время, необходимо иметь ввиду, что дубровник чесночный *T. scordium* внесен в Красную книгу РБ как вид находящийся под угрозой исчезновения. Надземная масса тимьянов, растущих на территории Башкортостана, очень мала, поэтому эти растения не могут быть использованы как промышленный источник подофиллотоксина [29]. Несмотря на высокое содержание в хвое кипарисовых производных подофиллотоксина, можжевельники не могут использоваться в качестве источников противоопухолевых агентов, так как имеют ограниченные запасы и тяжело возобновляются в Башкирии [29].

В Республике Башкортостан перспективными источниками РТОХ могут быть базидиальный гриб *Trametes hirsuta* (Wulfen.), а также *A. sylvestris* (морковник лесной) – представитель семейства *Apiaceae*, известный в народе под названием купырь (рис. 2г). Растение купыря интересно тем, что количество производных подофиллотоксина

в нем можно регулировать внесением азотных удобрений [30]. Количество дезоксиРТОХ в корнях купыря составляет 0.191–0.232% на сухой вес [31].

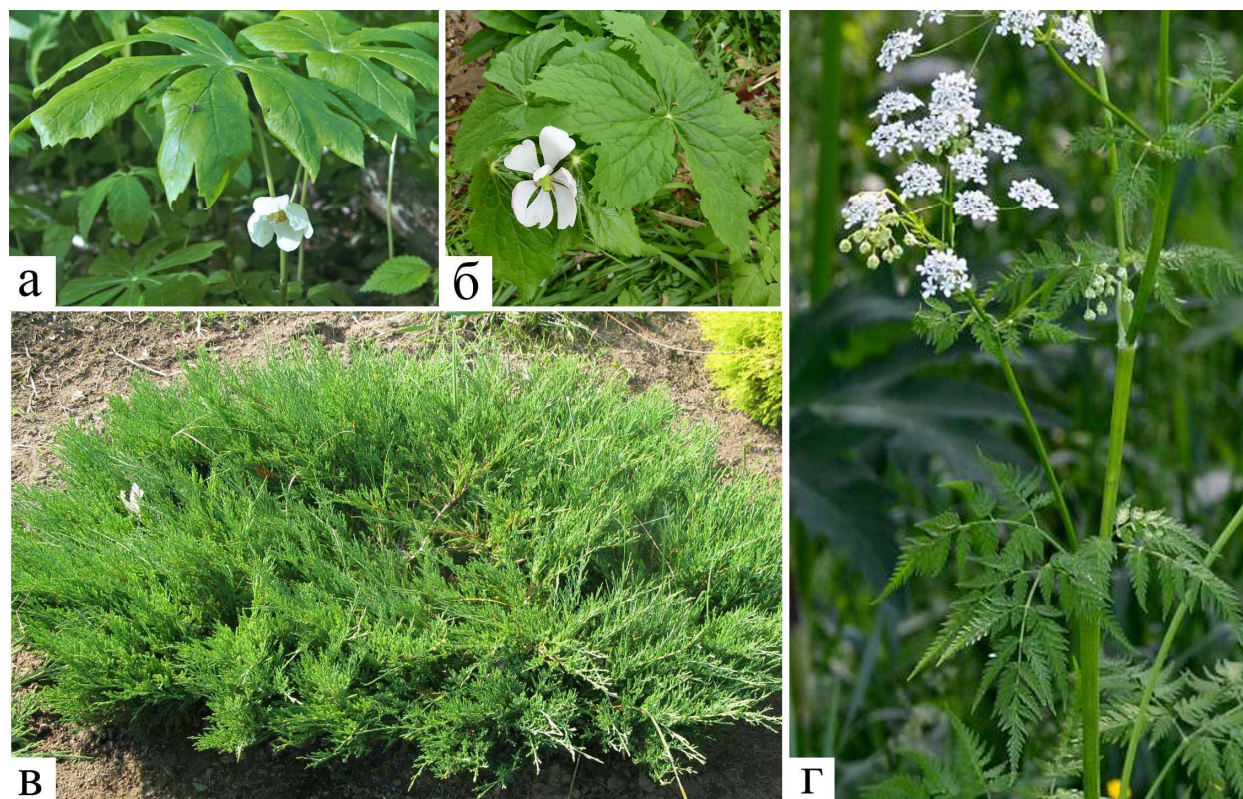


Рис. 2. Растения-продуценты подофиллотоксина: а – *Podophyllum peltatum* (<https://ozarkhealingblog.com>); б – *Podophyllum hexandrum* (<https://commons.wikimedia.org>); в – *Juniperus sabina* (<http://www.plante.md>); г – *Anthriscus sylvestris* (<http://boginskiy.ucoz.ru>).

Перспективы биотехнологического производства подофиллотоксина

Исходные природные источники подофиллотоксина стали скудными в результате чрезмерной эксплуатации, а синтетическое производство этого соединения по-прежнему является коммерчески невыгодным. Биотехнологические подходы к производству этого противоракового агента посредством использования растительных клеток и культур органов считаются привлекательными альтернативами [11]. Чтобы удовлетворить растущий спрос фармацевтической промышленности, подофиллотоксин был выделен из источников, отличных от оригинальных растений, и были разработаны различные стратегии для улучшения их продуктивности в культурах *in vitro* [11].

Путем манипулирования эмпирическими факторами, связанными с культурами растительных клеток и органов, удалось увеличить выход подофиллотоксина. Можно оптимизировать различные входные факторы, такие как питательные вещества, включая

источник углерода, содержание регуляторов роста растений или условия культивирования.

При производстве подофиллотоксина в *P. hexandrum*, были найдены лучшие условия: рН 6.0, 1.25 мг/л индолиуксусной кислоты, 72 г/л глюкозы и 8 г/л уровня инокулята [32]. Эффекты света и других факторов окружающей среды чрезвычайно разнообразны, в зависимости от клеточной линии или взаимодействия с другими факторами. Большинство эмпирических попыток улучшить производство подофиллотоксина *in vitro* уже были обобщены [33–35]. Однако несмотря за почти 20 лет работы с этими трудоемкими методами, манипуляции факторами, культуры *in vitro*, продуцирующие РТОХ так и не удалось расширить до промышленного уровня.

Кроме суспензионных культур для продуцирования РТОХ также используются культуры корней [36]. Наиболее перспективным представляется получение подофиллотоксина из бородатых корней растений-продуцентов [37]. Индукция бородатых корней вызывается агробактериями вида *Agrobacterium rhizogenes*, при котором в месте повреждения образуется множество новых корешков [38], способных к неограниченному росту в изолированных культурах на безгормональных питательных средах. Бородатые корни могут быть продуцентами различных вторичных метаболитов растений [37], к которым относится и РТОХ. К примеру, были получены бородатые корни *Linum mucronatum*, в которых продуцировалось в 4 раза больше подофиллотоксина и 6-метоксиподофиллотоксина, чем в нетрансформированных корнях [39]. Также были получены бородатые корни *Hypoxis suaveolens*, в которых продуцировались такие РТОХ-подобные лигнаны, как β-пелтатин и 6-метоксиподофиллотоксин [40]. Однако на сегодняшний день в биотехнологии для продуцирования РТОХ чаще всего применяют суспензионные культуры клеток. Причем продукцию подофиллотоксина можно, к примеру, повысить путем совместного культивирования суспензионных культур *P. hexandrum* с бородатыми корнями *Linum flavum*, последние из которых выделяют в среду кониферин, необходимый для биосинтеза РТОХ [41].

Заключение

Подофиллотоксин – лигнан неалколоидной природы, токсин, получаемый экстракцией из корней ряда растений, прежде всего *P. hexandrum* и *P. peltatum*. РТОХ и его производные, прежде всего, обладают противораковой активностью и именно с этой целью широко применяются в медицине. Ввиду нехватки ресурсов *P. hexandrum* и *P. peltatum* представляет большой интерес использование других растений в качестве продуцентов РТОХ. Из природных источников подофиллотоксина в Республике Башкортостан наибольший интерес представляет купырь лесной. Несмотря на довольно низкое содержание в корнях этого растения РТОХ, положительным моментом является большие ресурсы купыря в нашем регионе. В целом во всей лесной зоне средней полосы России для получения подофиллотоксина вполне может быть рекомендован

именно этот вид растений семейства зонтичных. Для юга России в качестве продуцентов РТОХ могут быть также использованы представители семейства кипарисовых. Особый интерес в этом отношении представляет можжевельник казацкий (*Juniperus sabina*). Также перспективным представляется биотехнологическое производство бородатых корней *P. hexandrum*, так как именно у этого вида растений наблюдается самое высокое содержание РТОХ в корнях.

Литература

1. Chandra S. Endophytic fungi: novel sources of anticancer lead molecules // Appl Microbiol Biotechnol. 2012. Vol. 95. Pp. 47–59.
2. https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_272.html
3. Efferth T., Fu Y. J., Zu Y. G., Schwarz G., Konkimalla V. S., Wink M. Molecular target-guided tumor therapy with natural products derived from traditional Chinese medicine // Curr Med Chem. 2007. Vol. 14. Pp. 2024–2032.
4. http://meduniver.com/Medical/onkologia/vinka_alkaloidi_dlia_ximioterapii.html
5. Ключков Е. Барбарисовые. http://nksad.ucoz.ru/publ/stati_iz_zhurnalov/barbarisovye/1-1-0-18
6. <https://flo.discus-club.ru/podofill.html>
7. <http://sadvymir.ru/content/articles/2301>
8. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Подофилл>
9. <http://flower.onego.ru/other/podophyl.html>
10. Kumari A., Singh D., Kumar S. Biotechnological interventions for harnessing podophyllotoxin from plant and fungal species: current status, challenges, and opportunities for its commercialization // Crit Rev Biotechnol. 2017. Vol. 37. Pp. 739–753.
11. Majumder A., Jha S. Biotechnological approaches for the production of potential anticancer leads podophyllotoxin and paclitaxel: an overview // J Bio Sci. 2009. Vol. 1. Pp. 46–69.
12. Castro M. A., Miguel del Corral J. M., Gordaliza M. Synthesis, cytotoxicity and antiviral activity of podophyllotoxin analogs modified in the E-ring // Eur J Med Chem. 2003. Vol. 38. Pp. 899–911.
13. Giri A., Lakshmi Narasu M. Production of podophyllotoxin from *Podophyllum hexandrum*: a potential natural product for clinically useful anticancer drugs // Cytotechnology. 2000. Vol. 34. Pp. 17–26.
14. Hammonds T., Denyer S. P., Jackson D. E., Irving W. L. Studies to show that with podophyllotoxin the early replicative stages of herpes simplex virus type I depend upon functional cytoplasmic microtubules // J. Med. Microbiol. 1996. Vol. 45. Pp. 167–172.
15. Liu Y. Q., Yang L., Tian X. Podophyllotoxin: current perspectives // Curr. Bioact. Compd. 2007. Vol. 3. Pp. 37–66.

16. Canel C., Moraes R. M., Dayan F. E., Ferreira D. Podophyllotoxin // *Phytochemistry* 2000. Vol. 54. Pp. 115–120.
17. Pugh N. I., Khan I., Moraes R. M., Pasco D., Podophyllotoxin lignans enhance IL-1b but suppress TNF-a mRNA expression in LPS-treated monocytes // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2001. Vol. 23. Pp. 83–95.
18. Markos A. R. The successful treatment of *Molluscum contagiosum* with podophyllotoxin (0.5%) self-application // *Int. J. STD. AIDS.* 2001. Vol. 12. Pp. 833.
19. You Y. J., Podophyllotoxin derivatives: current synthetic approaches for new anticancer agents // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. Pp. 1695–1717.
20. Botta B., Monache G. D., Misiti D., Vitali A., Zappia G. Aryltetralin lignans: chemistry, pharmacology and biotransformations // *Curr. Med. Chem.* 2001. Vol. 8. Pp. 1363–1381.
21. Ram S. Research practices in herbal medicinal plant: a case of study of podophyllotoxin // *Annals of Library and Information Studies.* 2010 Vol. 57. Pp. 65–71.
22. Мурадханов Р. Р., Коновалов Д. А. Растения, содержащие подофиллотоксин // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012. Т. 19. С. 146–151.
23. Imbert T. F. Discovery of Podophyllotoxins // *Biochimie.* 1998. Vol. 80. Pp. 207–222.
24. Ahmad R., Sharma V. K., Rai A. K., Shivananda R. D., Shivananda B. G. Production of lignans in callus culture of *Podophyllum hexandrum* // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2007. Vol. 6. Pp. 803–808.
25. Yousefzadi M., Sharifi M., Behmanesh M., Moyano E., Bonfill M., Cusido R. Palazon J. Podophyllotoxin: Current approaches to its biotechnological production and future challenges // *Engineering in Life Science.* 2010. Vol. 10. Pp. 281–292.
26. Arroo R. R. J., Alfermann A. W., Medarde M., Petersen M., Pras N., Woolley J. G. Plant cell factories as a source for anti-cancer lignans // *Phytochemistry Reviews.* 2001. Vol. 1. Pp. 27–35.
27. Gordaliza M., García P. A., del Corral J. M., Castro M. A., Gomez-Zurita M. A. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives // *Toxicon* 2004. Vol. 44. Pp. 441–459.
28. Bedir E., Khan I., Moraes R. M. Bioprospecting for Podophyllotoxin // *J. Janick and A. Whipk.* 2002. Pp. 545–549.
29. Баширова Р. М., Мустафин А. Г. Потенциальные источники подофиллотоксина в Башкирской флоре // *Известия Уфимского научного центра РАН.* 2016. №2. С. 69–82.
30. Hansson M. L., Göransson A. Growth and biomass partitioning of *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm. and *Festuca ovina* (L.) at different relative addition rates of nitrogen // *Plant and Soil.* 1993. Vol. 155. Pp. 187–190.

31. Olaru O. T., Nitulescu G. M., Ortan A., Dinu-Pîrvu C. E. Review ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological profile of *Anthriscus sylvestris* as an alternative source for anticancer lignans // *Molecules*. 2015. Vol. 20. Pp. 15003–15022.
32. Chattopadhyay S., Bisaria V. S., Bhojwani S. S., Srivastava A. K. Enhanced production of podophyllotoxin by fed batch cultivation of *Podophyllum hexandrum* // *Can. J. Chem. Eng.* 2003. Vol. 81. Pp. 1011–1018.
33. Petersen M., Alferman A. W. The production of cytotoxic lignans by plant cell culture // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001. Vol. 55. Pp. 135–142.
34. Ionkova I. Biotechnological approaches for the production of lignans // *Phcog. Rev.* 2007. Vol. 1. Pp. 57–68.
35. Fuss E. Lignans in plant cell and organ cultures: an overview // *Phytochem. Rev.* 2003. Vol. 2. Pp. 307–320.
36. Li W., Li M., Yang D., Xu R., Zhang Y. Production podophyllotoxin by root culture of *Podophyllum hexandrum* Royle // *Electronic Journal of Biology*. 2009. Vol. 5. No. 2. P. 34–39.
37. Кулуев Б. Р., Вершинина З. Р., Князев А. В., Чемерис Д. А., Баймиев Ан.Х., Чумаков М. И., Баймиев Ал.Х., Чемерис А. В. «Косматые» корни растений – важный инструментарий для исследователей и мощная фитохимбиофабрика для производителей // *Биомика*. 2015. Т. 7. С. 70–120.
38. Михайлова Е. В., Кулуев Б. Р., Ясыбаева Г. Р., Чемерис А. В. Создание культур бородатых корней *Withania somnifera* и оценка параметров их роста при выращивании на твердых и жидких питательных средах // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова*. 2017. Т. 13. №2. С. 40–45.
39. Samadi A., Jafari M., Nejhad N. M., Hossenian F. Podophyllotoxin and 6-methoxy podophyllotoxin production in hairy root cultures of *Linum mucronatum* ssp. *Mucronatum* // *Pharmacogn Mag.* 2014. Vol. 10. No. 38. P. 154–160.
40. Bazaldua C., Cardoso-Taketa A., Arellano J., Camacho-Diaz B., Ventura-Zapata E., Luisa Villarreal M. Podophyllotoxin-Like Lignans Production through Hairy Roots of *Hyptis suaveolens* // *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*. 2014. Vol. 4. No. 5. P. 37–47.
41. Lin H. W., Kwok K. H., Doran P. M. Production of podophyllotoxin using cross-species coculture of *Linum flavum* hairy roots and *Podophyllum hexandrum* cell suspensions // *Biotechnol Prog.* 2003. Vol. 19. Pp. 1417–1426.

Podophyllotoxin-producing plants

P. D. Saprykina¹, R. M. Taipova¹, B. R. Kuluev^{1,2*}

¹*Bashkir State University*

32 Zaki Validi Street, 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²*Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of RAS*

71 Prospect Oktyabrya, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: kuluev@bk.ru

This review is devoted to the description of natural sources of lignan with anti-cancer properties – podophyllotoxin (PTOX). Presently known are its natural sources, the main applications in medicine, as well as possible ways to obtain PTOX by biotechnology production. The prospects of using *Podophyllum hexandrum* hairy roots for the production of PTOX on an industrial scale are noted. As a natural source of podophyllotoxin for the central part of Russia, the use of *Anthriscus sylvestris* is recommended, in addition, in the southern regions of our country, different types of juniper, especially *Juniperus sabina*, can be used for this purpose.

Keywords: podophyllotoxin, PTOX, *Podophyllum hexandrum*, *Anthriscus sylvestris*, *Juniperus sabina*, suspension cultures, hairy roots.