



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>



Механизмы онкопротективных эффектов фитостеролов. Обзор литературы

Рахматуллина Ирина Робинзоновна — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Кудашкина Наталья Владимировна — д.фарм.н., профессор, кафедра фармакогнозии и ботаники, orcid.org/0000-0002-0280-143X

Фролова Вероника Юрьевна — к.м.н., кафедра онкологии и клинической морфологии, поликлиника, orcid.org/0000-0002-1360-8125

Озиева Мадина Хасановна — к.м.н., кафедра госпитальной хирургии, Центр амбулаторной онкологической помощи, orcid.org/0009-0009-3746-8225

Садыков Булат Ильдарович — ординатор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0009-0006-9416-1228

И.Р. Рахматуллина^{1}, Н.В. Кудашкина¹, В.Ю. Фролова^{1,2}, М.Х. Озиева^{3,4}, Б.И. Садыков¹*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Ингушский государственный университет, Россия, Магас

⁴ Городская поликлиника, Россия, Назрань

* **Контакты:** Рахматуллина Ирина Робинзоновна, e-mail: i.r.rakhmatullina@gmail.com

Аннотация

Онкологические заболевания являются второй причиной смертности в Российской Федерации. Продление жизни пациентов с онкологической патологией предусматривает лечение токсическими препаратами с множественными побочными явлениями. Сегодня ученые всего мира стремятся найти препараты без токсических явлений. Мы обратились к фитостеролам. Фитостеролы — это класс стероидов, широко распространенных в растениях как важный компонент мембран растительных клеток. К ним относятся стигмастерол, бета-ситостерол, кампестерол. При раке печени было найдено, что стигмастерол повышает экспрессию проапоптотических генов (Вах, р53) и снижает экспрессию антиапоптотического гена Bcl-2 в клетках рака печени HepG2. Стигмастерол способен вызывать остановку клеток в фазе G0-G1 (стационарная фаза), в результате чего в фазе G2/M (фаза деления) оказывается намного меньше клеток. Стигмастерол индуцирует апоптоз и защитную аутофагию в клетках рака желудка, ингибируя при этом сигнальный путь Akt/mTOR. β-ситостерол проявляет ингибирующее рост и цитотоксическое действие против ряда установленных линий раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, но не вызывает острых/подострых токсических эффектов. β-ситостерол широко используется для лечения хронических заболеваний предстательной железы. В США за 2020 год потребители с этой целью потратили 24 827 065 долларов на биологически активные добавки, содержащие бета-ситостерол. Кампестерол индуцирует апоптоз клеток через митохондриальный путь. Кампестерол цитотоксичен по отношению к клеткам U937 гепатоцеллюлярного рака. Кампестерол вызывает апоптоз клеток и активирует проапоптотические сигналы в клеточных линиях рака яичников человека. В данном обзоре литературы мы убедительно показали, что конкретные вещества этой группы — бета-ситостерол, стигмастерол и кампестерол — обладают выраженным противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: фитостеролы, фитостерины, рак, новообразования, противоопухолевая активность, бета-ситостерол, стигмастерол, кампестерол

Информация о конфликте интересов. Рахматуллина Ирина Робинзоновна является членом редакционной коллегии журнала «Креативная хирургия и онкология» и не принимала участия в редакционном рассмотрении и принятии решения о публикации данной статьи. Все авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Рахматуллина И.Р., Кудашкина Н.В., Фролова В.Ю., Озиева М.Х., Садыков Б.И. Механизмы онкопротективных эффектов фитостеролов. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(2):180–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>

Поступила в редакцию: 02.04.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 10.05.2024

Принята к публикации: 14.05.2024

Mechanisms of Cancerprotective Effects of Phytosterols.

Literature Review

Irina R. Rakhmatullina^{1,*}, Natalya V. Kudashkina¹, Veronika Yu. Frolova^{1,2}, Madina Kh. Ozieva^{3,4}, Bulat I. Sadykov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

³ Ingush State University, Magas, Russian Federation

⁴ City Clinic, Nazran, Russian Federation

* **Correspondence to:** Irina R. Rakhmatullina, e-mail: i.r.rakhmatullina@gmail.com

Abstract

Cancer is recognized as the second leading cause of mortality in the Russian Federation. Prolonging the life of oncology patients involves treatment with toxic drugs, causing multiple side effects. Today, scientists around the world are striving to find non-toxic drugs. The present study explores phytosterols. Phytosterols refer to a class of steroids widely distributed in plants as an essential component of plant cell membranes. They include stigmasterol, beta-sitosterol, and campesterol. Stigmasterol has been found to increase the expression of proapoptotic genes (Bax, p53) and decrease the expression of the antiapoptotic gene Bcl-2 in HepG2 liver cancer cells. Stigmasterol is able to induce cell arrest in G0-G1 phase (stationary phase), resulting in fewer cells in the G2/M phase (division phase). It induces apoptosis and protective autophagy in gastric cancer cells while inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway. β -sitosterol exhibits growth inhibitory and cytotoxic effects against a number of established cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*, and remains free from acute/subacute toxic effects. β -sitosterol is widely used to treat chronic prostate diseases. In 2020, spendings on dietary supplements rich in beta-sitosterol accounted for \$24 827 065 in the USA. Campesterol induces cell apoptosis via the mitochondrial pathway. It appears cytotoxic to U937 hepatocellular cancer cells. Campesterol induces cell apoptosis and activates proapoptotic signaling in ovarian cancer cell lines of a person. The present literature review demonstrates that specific substances in this group, beta-sitosterol, stigmasterol, and campesterol, provide pronounced antitumor effects.

Keywords: phytosterols, phytosterin, cancer, neoplasms, antitumor activity, beta-sitosterol, stigmasterol, campesterol

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Rakhmatullina I.R., Kudashkina N.V., Frolova V.Yu., Ozieva M.Kh., Sadykov B.I. Mechanisms of cancer-protective effects of phytosterols. Literature review. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(2):180–185. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-180-185>

Received: 02.04.2024

Revised: 10.05.2024

Accepted: 14.05.2024

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0003-0371-0385

Natalya V. Kudashkina — Dr. Sci. (Pharmacy), Prof., Department of Pharmacognosy and Botany, orcid.org/0000-0002-0280-143X

Veronika Yu. Frolova — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology and Clinical Morphology, Outpatient Clinic, orcid.org/0000-0002-1360-8125

Madina Kh. Ozieva — Cand. Sci. (Med.), Department of Hospital Surgery, Outpatient Oncological Care Center, orcid.org/0009-0009-3746-8225

Bulat I. Sadykov — Resident, Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0009-0006-9416-1228

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются сложной группой гетерогенных заболеваний, обусловленных множеством факторов, которые участвуют в канцерогенезе. Злокачественные новообразования являются актуальной проблемой в Российской Федерации и второй причиной смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для решения этой сложной проблемы ежегодно выделяются ресурсы из государственного бюджета, открываются новые отделения для оказания помощи онкологическим больным, совершенствуются методы ранней диагностики и профилактики. Клинические рекомендации с каждым годом пополняются новыми лекарственными препаратами самых различных фармакологических и химических групп. Данное развитие лекарственной терапии связано с вариабельностью и изменчивостью самих опухолей, которые мутируют в процессе роста, а также в процессе взаимодействия с лекарственными агентами, таким образом становятся рефрактерными к лечению. Это требует разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств и использования высоких доз препаратов, что приводит к росту проявлений цитотоксичности здоровых клеток и тканей. Препараты моноклональных антител, которые считались панацеей в начале этого века, при длительном применении также вызывают токсические проявления. На сегодня проводятся научные исследования во многих мировых лабораториях, целью которых являются поиск и апробация комPLEMENTАРНО-МЕДИЦИНСКИХ МЕТОДИК, направленных на снижение числа побочных эффектов стандартной терапии с одновременным повышением качества жизни и восстановлением деятельности иммунной системы.

Фитостеролы в онкологии

В данном исследовании мы обратились к фитостеролам, в частности к таким, как стигмастерол, β -ситостерол, кампестерол. Фитостеролы — это класс стероидов циклопентанопергидрофенантеновой природы, широко распространенных в растениях и являющихся компонентом мембран растительных клеток. Они обладают разнообразными функциями и играют важную роль в онтогенезе растений [2]. Благодаря высокой биологической активности фитостеролы широко применяются в косметологии, пищевой промышленности и медицине. Стигмастерол как один из наиболее распространенных фитостеролов занимает в данных областях особое место [3]. Исследования выявили множество биологических и фармакологических свойств стигмастерола, мы же остановимся на его противоопухолевом потенциале. В ряде исследований приводятся убедительные данные по поводу противоопухолевой активности стигмастерола [4]. При раке печени было установлено, что стигмастерол повышает экспрессию проапоптотических генов (*Bax*, *p53*) и снижает экспрессию антиапоптотического гена *Bcl-2* в клетках рака печени *HePG2* [5]. Опухолевые клетки демонстрируют неограниченную пролиферацию, в то время как модуляция клеточного цикла может подавлять пролиферацию

и вызывать дифференцировку или гибель опухолевых клеток. Современные противоопухолевые препараты действуют в основном через регуляцию процесса клеточного цикла в опухолевых клетках. Исследование Zhang и соавт. [6] показало, что стигмастерол способен вызывать остановку клеток в фазе G0–G1 (стационарная фаза), в результате чего в фазе G2/M (фаза деления) оказывается намного меньше клеток. Кроме того, авторы также отметили повышение экспрессии белка протеинкиназы MAP2K6, важного участника остановки клеточного цикла. Полученные результаты указывают на то, что стигмастерол подавляет рост клеток рака печени, возможно, способствуя остановке клеточного цикла.

При раке легкого стигмастерол также продемонстрировал некоторые любопытные результаты. Орфаный рецептор C, связанный с ретиноевой кислотой — это ДНК (в английской транскрипции RORC) -связывающий транскрипционный фактор, принадлежащий к семейству орфанных ядерных рецепторов. К нему приковано большое внимание, потому что он играет ключевую роль в клеточной регуляции, метастазировании и химиорезистентности. Dong и соавт. [7] обнаружили, что стигмастерол ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу клеток рака легкого. Авторы также отметили, что стигмастерол непосредственно направлен на экспрессию RORC в раке легкого, а сверхэкспрессия RORC отменяла подавляющее действие стигмастерола на раковые клетки. Данное исследование позволяет предположить функциональную роль оси «стигмастерол — RORC» в прогрессировании рака легкого, что представляет собой потенциальную мишень для лечения рака.

Стигмастерол и его эффекты также изучались при раке желудка, по заболеваемости занимающем шестое место, а по смертности — третье место среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. Zhao и соавт. [8] изучили роль и молекулярный механизм стигмастерола в индуцировании аутофагии в клетках рака желудка. Они обнаружили, что стигмастерол подавляет пролиферацию клеток SGC-7901 и MGC-803, вероятно, через ингибирование сигнального пути Akt/mTOR и индуцирование апоптоза и аутофагии. Кроме того, эксперимент *in vivo* также подтвердил подавляющее действие стигмастерола на рост ксенотрансплантата опухоли. Объединив эти результаты, авторы пришли к выводу, что стигмастерол индуцирует апоптоз и защитную аутофагию в клетках рака желудка, ингибируя при этом сигнальный путь Akt/mTOR, и решили, что стигмастерол может стать потенциальным противораковым средством в будущем при лечении рака желудка. Стигмастерол и β -ситостерол в основном схожи по структуре, но в боковой цепи стигмастерола между позициями C22 и C23 имеется двойная связь. В большинстве случаев ацетил-КоА превращается в циклоартенол, а затем в 4-метил-24-метил-холестерин-7-енол. 4-метил-24-метил-холестерин-7-енол впоследствии превращается в 4-метил-24-этил-7-холестерин путем присоединения второй метильной группы под действием SMT2 — гена, ключевого для синтеза растительных

стеринов [3]. Затем SMO2 катализирует деметилирование 4-метил-24-этил-7-холестенола в положении C4, в результате чего образуется дельта-7-авенастерол. Дельта-7-авенастерол подвергается дегидрированию в положениях C5-C6 под действием SC5D1 с образованием 5-дегидрированного авенастера, который затем превращается в β -ситостерол после последовательного восстановления двойных связей C7-C8 и C24-C28 под действием 7-DR1 и SSR1 соответственно. В конце концов β -ситостерол дегидрогенизируется до стигмастераола под действием стерол-C22-десатуразы (22-SD) в положениях C22 и C23 [4].

Доклинические исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, показали, что β -ситостерол обладает множественной противораковой активностью в отношении различных видов рака, таких как рак печени, шейки матки, толстой кишки, желудка, молочной железы, легких, поджелудочной и предстательной желез, а также лейкомии, множественной миеломы, меланомы и фибросаркомы.

В ряде исследований сообщалось, что потребление богатых фитостеринами продуктов питания может в определенной степени снизить риск развития рака [9]. β -ситостерол является наиболее распространенным фитостерином и присутствует почти во всех растительных продуктах и некоторых травах. Он применяется для лечения многих заболеваний благодаря широкому спектру биологических эффектов, таких как противовоспалительная [10], жаропонижающая [11], анальгетическая [12] и антидиабетическая [13] активность. Что особенно важно, это соединение обладает значительным противораковым потенциалом [14]. Фактически потребление β -ситостерола частично объясняет снижение заболеваемости раком предстательной железы, толстой кишки и пищевода среди вегетарианцев, а также жителей в азиатских странах, которые потребляют гораздо больше β -ситостерола, чем большинство жителей Запада [15]. Контролируемые лабораторные эксперименты показали, что β -ситостерол проявляет ингибирующее рост и цитотоксическое действие против ряда установленных линий раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, но не вызывает острых/подострых токсических эффектов [16]. В совокупности имеющиеся доклинические данные, такие как исследования *in vitro*, исследования на животных и эпидемиологические исследования, позволяют рассматривать β -ситостерол как перспективный противоопухолевый препарат с потенциалом химиопрофилактики и химиотерапии, хотя пока и не подтвержденный клиническими испытаниями.

Также β -ситостерол широко используется для лечения хронических заболеваний предстательной железы. В 2020 году в США с этой целью были приобретены биологические активные добавки, содержащие бета-ситостерол, на 24 827 065 долларов [17]. Первые исследования были посвящены влиянию β -ситостерола на культивируемые клетки рака простаты. Awad et al. сообщили, что клетки PC-3, андрогеннезависимая клеточная линия рака простаты, выделенная из аденокарциномы простаты человека, метастазирующей

в кости [18], продемонстрировали снижение инвазивности, подвижности и связывания ламинина/фибронектина при обработке β -ситостеролом по сравнению с клетками, обработанными холестеролом. Более того, ксенотрансплантаты опухолей PC-3 у иммунокомпрометированных мышей, которых кормили бета-ситостеролом, росли хуже и давали меньше метастазов в лимфатических узлах и легких, чем опухоли у мышей, которых кормили холестеролом или кампестеролом [19]. Дальнейшие исследования этой группы показали, что β -ситостерол индуцировал апоптоз, повышал базальный уровень простагландинов и увеличивал продукцию реактивных видов кислорода (ROS) в клетках PC-3. В этом исследовании был сделан вывод, что β -ситостерол может подавлять рост опухоли, стимулируя апоптоз и способствуя остановке клеточного цикла через механизмы, включающие изменения в ROS и производстве простагландинов [20].

Кампестерол — это фитостерол, который содержится в различных овощах, фруктах, орехах и семенах, а также в большом количестве в рапсовом и кукурузном масле [21]. Кампестерол является одним из наиболее распространенных фитостеролов, наряду с β -ситостеролом и стигмастеролом. Благодаря структурному сходству с холестерином он конкурентно всасывается в кишечнике человека. Кампестерол может регулировать белки-переносчики, клетки кишечника и липидный обмен, включая синтез и этерификацию холестерина и сборку липопротеинов [22]. В исследовании Yvonne O'Callaghan et al. [23] изучали различные смеси кампестерола с другими фитостеролами на примере гепатоцеллюлярного рака и пришли к выводам о цитотоксичности кампестерола в клетках U937, но меньшей цитотоксичности в клетках HepG2. В исследовании Chih-Pin Chuu et al. [23] изучалось применение бета-ситостерола и кампестерола качестве терапевтической мишени при раке простаты и других видах рака. Печеночные X-рецепторы (LXR) являются важными регуляторами гомеостаза холестерина, жирных кислот и глюкозы. Они обнаружили, что агонисты LXR подавляют пролиферацию клеток рака простаты и молочной железы *in vitro*, а лечение мышей агонистом LXR T0901317 подавляет рост ксенотрансплантатов опухоли простаты. Также было показано, что фитостеролы являются агонистами LXRs. Бета-ситостерол и кампестерол, два наиболее распространенных фитостерола, подавляли пролиферацию клеток рака простаты и молочной железы, согласно результатам данного исследования.

Кампестерол индуцирует апоптоз клеток через митохондриальный путь; он снижает экспрессию BCL-2 и BCL-xL и повышает экспрессию BAX, BAD, BAK, а также активирует каспазу 3 и каспазу 9 в клетках аденокарциномы легких человека (A549) [24]. Сообщалось, что кампестерол снижает рост клеток рака печени (SSMC-7721), вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз, генерацию ROS, потерю MMP, снижение экспрессии Bcl-2 и активацию каспазы 3 и каспазы 9 [25]. При раке яичников кампестерол также активировал сигналы клеточной смерти, такие как расщепленная

каспаза 3, расщепленная каспаза 9, цитохром C, BAX и BAK. Кроме того, при обработке клеток кампестеролом снижалась функция митохондриальных мембран. Деполаризация митохондриального потенциала и секреция проапоптотических сигналов вызывают программируемую клеточную гибель [26]. В исследовании Huocheol Bae et al. кампестерол вызывал апоптоз клеток и активировал проапоптотические сигналы в клеточных линиях рака яичников человека. Обработка клеток кампестеролом нарушала функцию митохондриальной мембраны и нарушала баланс кальция. Кроме того, под действием кампестерола дозозависимым образом увеличивалось образование ROS и экспрессия белков-сенсоров ER-стресса. Белки, связанные с осью ER-митохондрий, также активировались кампестеролом в обеих клеточных линиях. Кампестерол подавлял рост клеток и прогрессию клеточного цикла через регуляцию сигнальных путей PCNA и P13K/МАРК. Он также подавлял агрегацию клеток рака яичников и усиливал противоопухолевое действие цисплатина и паклитаксела в этих линиях. Эти результаты указывают на возможность использования кампестерола в качестве нового терапевтического средства для лечения рака яичников [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение злокачественных новообразований с каждым годом претерпевает значительные изменения. Все больше лекарственных форм проходят клинические исследования и поступают на фармацевтический рынок. Необходимость во все новых лекарствах заставляет ученых и клиницистов обращать внимание на богатый кладезь химических веществ — лекарственные растения. Важными химическими веществами во всех растениях являются фитостеролы. Поэтому неудивительно, что в последнее время к этой группе веществ приковано пристальное внимание исследователей, количество публикаций с каждым годом растет. В данном обзоре литературы мы убедительно показали, что конкретные вещества этой группы — бета-ситостерол, стигмастерол и кампестерол — обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Стадия нынешних исследований не позволяет говорить о включении препаратов фитостеролов в протоколы лечения, но может быть основанием для проведения доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш., Кайдарова Д.Р., Кзыргалин Ш.Р., Кобяков Г.Л., Кудайбергенова И.О. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР; 2023.
- Sonawane P.D., Pollier J., Panda S., Szymanski J., Massalha H., Yona M., et al. Plant cholesterol biosynthetic pathway overlaps with phytosterol metabolism. *Nat Plants*. 2016;3:16205. DOI: 10.1038/nplants.2016.205
- Bansal R., Sen S.S., Muthuswami R., Madhubala R. Stigmasterol as a potential biomarker for amphotericin B resistance in *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):942–50. DOI: 10.1093/jac/dkz515
- Zhang X., Wang J., Zhu L., Wang X., Meng F., Xia L., et al. Advances in Stigmasterol on its anti-tumor effect and mechanism of action. *Front Oncol*. 2022;12:1101289. DOI: 10.3389/fonc.2022.1101289
- Kim Y.S., Li X.F., Kang K.H., Ryu B., Kim S.K. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *BMB Rep*. 2014;47(8):433–8. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.153
- Shuo Zhang Y.W., Wang L. The inhibitory effect of stigmasterol on hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo and its effect on proliferation cycle and apoptosis. *Adv Modern Biomed*. 2008;8(11):2016–7. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2008.11.017
- Dong Y., Chen C., Chen C., Zhang C., Zhang L., Zhang Y., et al. Stigmasterol inhibits the progression of lung cancer by regulating retinoic acid-related orphan receptor C. *Histol Histopathol*. 2021;36(12):1285–99. DOI: 10.14670/HH-18-388
- Zhao H., Zhang X., Wang M., Lin Y., Zhou S. Stigmasterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells. *Front Oncol*. 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.629008
- Woyengo T.A., Ramprasath V.R., Jones P.J. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(7):813–20. DOI: 10.1038/ejcn.2009.29
- Liao P.C., Lai M.H., Hsu K.P., Kuo Y.H., Chen J., Tsai M.C., et al. Identification of β -Sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*. *J Agric Food Chem*. 2018;66(41):10748–59. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04555
- Gupta M.B., Nath R., Srivastava N., Shanker K., Kishor K., Bhargava K.P. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med*. 1980;39(2):157–63. DOI: 10.1055/s-2008-1074919
- Nirmal S.A., Pal S.C., Mandal S.C., Patil A.N. Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from *Nyctanthes arbor-tristis* leaves. *Inflammopharmacology*. 2012;20:219–24. DOI: 10.1007/s10787-011-0110-8
- Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110702. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110702
- Bin Sayeed M.S., Ameen S.S. Beta-Sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1214–20. DOI: 10.1080/01635581.2015.1087042
- Nair P.P., Turjman N., Kessie G., Calkins B., Goodman G.T., Davidovitz H., et al. Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmasterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4 Suppl):927–30. DOI: 10.1093/ajcn/40.4.927
- Jayaprakasha G.K., Mandadi K.K., Poulouse S.M., Jadegoud Y., Nagana Gowda G.A., Patil B.S. Inhibition of colon cancer cell growth and antioxidant activity of bioactive compounds from *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(14):4923–32. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.044
- Macoska J.A. The use of beta-sitosterol for the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Exp Urol*. 2023;11(6):467–80. PMID: 38148931
- Kaighn M.E., Narayan K.S., Ohnuki Y., Lechner J.F., Jones L.W. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Invest Urol*. 1979;17(1):16–23. PMID: 447482
- Awad A.B., Fink C.S., Williams H., Kim U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(6):507–13. DOI: 10.1097/00008469-200112000-00005
- Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S. Effect of resveratrol and beta-sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(3):219–26. DOI: 10.1016/j.plefa.2004.11.005
- Segura R., Javierre C., Lizarraga M.A., Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr*. 2006;96(Suppl 2):S36–44. DOI: 10.1017/bjn20061862
- Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
- O'Callaghan Y., Kenny O., O'Connell N.M., Maguire A.R., McCarthy F.O., O'Brien N.M. Synthesis and assessment of the relative toxicity of the oxidised derivatives of campesterol and dihydrobrassicasterol in U937 and HepG2 cells. *Biochimie*. 2013;95(3):496–503. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.04.019
- Hsu H.F., Huang K.H., Lu K.J., Chiou S.J., Yen J.H., Chang C.C., et al. Typhonium blumei extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):492–500. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.048
- Li Q., Jiang C., Zu Y., Song Z., Zhang B., Meng X., et al. SFE-CO2 extract from *Typhonium giganteum* Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway. *Molecules*. 2011;16(10):8228–42. DOI: 10.3390/molecules16108228

- 26 Pinton P, Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407–18. DOI: 10.1038/onc.2008.308
- 27 Bae H., Park S., Yang C., Song G., Lim W. Disruption of endoplasmic reticulum and ROS production in human ovarian cancer by campesterol. *Antioxidants*. 2021;10:379. DOI: 10.3390/antiox10030379
- 14 Bin Sayeed M.S., Ameen S.S. Beta-Sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1214–20. DOI: 10.1080/01635581.2015.1087042
- 15 Nair P.P., Turjman N., Kessie G., Calkins B., Goodman G.T., Davidovitz H., et al. Diet, nutrition intake, and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer. Dietary cholesterol, beta-sitosterol, and stigmaterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4 Suppl):927–30. DOI: 10.1093/ajcn/40.4.927
- 16 Jayaprakasha G.K., Mandadi K.K., Poulouse S.M., Jadegoud Y., Nagana Gowda G.A., Patil B.S. Inhibition of colon cancer cell growth and antioxidant activity of bioactive compounds from *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(14):4923–32. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.044
- 17 Macoska J.A. The use of beta-sitosterol for the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Exp Urol*. 2023;11(6):467–80. PMID: 38148931
- 18 Kaighn M.E., Narayan K.S., Ohnuki Y., Lechner J.F., Jones L.W. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Invest Urol*. 1979;17(1):16–23. PMID: 447482
- 19 Awad A.B., Fink C.S., Williams H., Kim U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(6):507–13. DOI: 10.1097/00008469-200112000-00005
- 20 Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S. Effect of resveratrol and beta-sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(3):219–26. DOI: 10.1016/j.plefa.2004.11.005
- 21 Segura R., Javierre C., Lizarraga M.A., Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr*. 2006;96(Suppl 2):S36–44. DOI: 10.1017/bjn20061862
- 22 Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
- 23 O'Callaghan Y., Kenny O., O'Connell N.M., Maguire A.R., McCarthy F.O., O'Brien N.M. Synthesis and assessment of the relative toxicity of the oxidised derivatives of campesterol and dihydrobrassicasterol in U937 and HepG2 cells. *Biochimie*. 2013;95(3):496–503. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.04.019
- 24 Hsu H.F., Huang K.H., Lu K.J., Chiou S.J., Yen J.H., Chang C.C., et al. Typhonium blumei extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):492–500. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.048
- 25 Li Q., Jiang C., Zu Y., Song Z., Zhang B., Meng X., et al. SFE-CO₂ extract from *Typhonium giganteum* Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway. *Molecules*. 2011;16(10):8228–42. DOI: 10.3390/molecules16108228
- 26 Pinton P, Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407–18. DOI: 10.1038/onc.2008.308
- 27 Bae H., Park S., Yang C., Song G., Lim W. Disruption of endoplasmic reticulum and ROS production in human ovarian cancer by campesterol. *Antioxidants*. 2021;10:379. DOI: 10.3390/antiox10030379

REFERENCES

1 Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kaydarova D.R., Kzyrgalin Sh.R., Kobayakov G.L., Kudaibergenova I.O., et al. *Oncology*. Moscow: GEOTAR; 2023 (In Russ.).

2 Sonawane P.D., Pollier J., Panda S., Szymanski J., Massalha H., Yona M., et al. Plant cholesterol biosynthetic pathway overlaps with phytosterol metabolism. *Nat Plants*. 2016;3:16205. DOI: 10.1038/nplants.2016.205

3 Bansal R., Sen S.S., Muthuswami R., Madhubala R. Stigmaterol as a potential biomarker for amphotericin B resistance in *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):942–50. DOI: 10.1093/jac/dkz515

4 Zhang X., Wang J., Zhu L., Wang X., Meng F., Xia L., et al. Advances in Stigmaterol on its anti-tumor effect and mechanism of action. *Front Oncol*. 2022;12:1101289. DOI: 10.3389/fonc.2022.1101289

5 Kim Y.S., Li X.F., Kang K.H., Ryu B., Kim S.K. Stigmaterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *BMB Rep*. 2014;47(8):433–8. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.153

6 Shuo Zhang Y.W., Wang L. The inhibitory effect of stigmaterol on hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo and its effect on proliferation cycle and apoptosis. *Adv Modern Biomed*. 2008;8(11):2016–7. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2008.11.017

7 Dong Y., Chen C., Chen C., Zhang C., Zhang L., Zhang Y., et al. Stigmaterol inhibits the progression of lung cancer by regulating retinoic acid-related orphan receptor C. *Histol Histopathol*. 2021;36(12):1285–99. DOI: 10.14670/HH-18-388

8 Zhao H., Zhang X., Wang M., Lin Y., Zhou S. Stigmaterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells. *Front Oncol*. 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.629008

9 Woyengo T.A., Ramprasath V.R., Jones P.J. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(7):813–20. DOI: 10.1038/ejcn.2009.29

10 Liao P.C., Lai M.H., Hsu K.P., Kuo Y.H., Chen J., Tsai M.C., et al. Identification of β -Sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*. *J Agric Food Chem*. 2018;66(41):10748–59. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04555

11 Gupta M.B., Nath R., Srivastava N., Shanker K., Kishor K., Bhargava K.P. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med*. 1980;39(2):157–63. DOI: 10.1055/s-2008-1074919

12 Nirmal S.A., Pal S.C., Mandal S.C., Patil A.N. Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from *Nyctanthes arbor-tristis* leaves. *Inflammopharmacology*. 2012;20:219–24. DOI: 10.1007/s10787-011-0110-8

13 Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110702. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110702