

Д.Б. Корман

## СРЕДСТВА АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА: ЛЕТРИЛ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Одним из препаратов альтернативной лекарственной терапии рака, применяемым более трех десятилетий, является летрил (амигдалин), относящийся к цианогенным гликозидам, получаемый из ядер косточек разных фруктов (миндаль, абрикосы, персики и др). Основаниями для предложения летрила в качестве противоопухолевого средства послужили гипотезы о селективном ферментативном расщеплении амигдалина в опухолевых клетках с образованием цианида, что должно вести к гибели клетки в результате подавления аэробного гликолиза. Ни одно из этих предположений не нашло экспериментального подтверждения. В клинических испытаниях установлена неэффективность летрила при высокой вероятности развития тяжелой цианидной интоксикации. Несмотря на полученные научные данные и отсутствие разрешения на применение со стороны регуляторных органов (FDA), летрил продолжает пропагандироваться, производиться и распространяться в качестве противоопухолевого препарата.

Несмотря на все достижения противоопухолевой химиотерапии в последние десятилетия, альтернативная лекарственная терапия рака, всегда противопоставляемая конвенциональной терапии (или дополняющая ее), продолжает находить весьма широкое применение. К ней прибегают не только больные, занимающиеся самолечением, не только различные околослужащие «специалисты», но и дипломированные врачи, в том числе онкологи.

Этому феномену можно дать разные объяснения, но несомненным является факт устойчивого спроса на подобное лечение, несмотря на регулярно появляющиеся заключения официальных медицинских организаций об их неэффективности или недостаточном эффекте, о возможных побочных явлениях, в том числе и серьезных, и пр.

Весьма характерным примером этого феномена может служить препарат летрил (амигдалин).

Амигдалин (гликозид синильной кислоты)—вещество растительного происхождения

из группы цианогенных гликозидов, компонентами которых являются цианид и сахар. Химически амигдалин является нитрилом миндальной кислоты, содержится в ядрах косточек многих фруктов (миндаль, абрикосы, вишня, черешня, персики, сливы, яблоки, груши) и в некоторых видах бобовых (сорго, просо, чечевица). (*Нитрилы—это органические соединения, содержащие одну или несколько цианогрупп  $C\equiv N$ , связанных с органическим радикалом*).

При попадании в организм человека цианогенные гликозиды гидролизуются с образованием цианида (*цианиды—это соли циановодородной (синильной) кислоты. К цианидам относятся также С-производные синильной кислоты—нитрилы*). Цианиды ингибируют цитохром-с-оксидазу, тем самым блокируя перенос электронов в дыхательной цепи. Вследствие этого в клетке снижается потребление кислорода и подавляется аэробный метаболизм. Усиление анаэробного метаболизма приводит к лактацидозу и гибели клетки. В организме существует система детоксикации цианидов, в которой участвует митохондриальный фермент тиосульфат-сульфидтрансфераза, катализирующая перенос сульфида с тиосульфата на цианид с образованием менее токсичного тиоцианата, который выводится с мочой. Тиосульфат, наряду с амилнитритом, нитритом натрия, является антидотом при отравлениях цианидами.

Впервые амигдалин был выделен из ядер косточек миндаля в 1830 году. С середины XIX века экстракты ядер косточек широко использовались в медицинской практике аллопатами и гомеопатами. В 20-х годах прошлого века в США д-р E.Krebs Sr. изучал экстракт из ядер косточек абрикосов в качестве противоракового средства, однако довольно быстро эти исследования были прекращены в связи с высокой токсичностью экстракта, обусловленной наличием в нем амигдалина.

Интерес к этому соединению вновь возник в 1952 г., когда д-р E.Krebs Jr. (сын E.Krebs Sr.) сообщил, что им получена менее токсичная форма амигдалина, в которой молекула манделонитрила соединена с одной молекулой сахара, а не с двумя, что имеет место в молекуле

амигдалина. Это соединение он назвал «Летрил» и предположил, что механизм действия летрила и амигдалина различны [24]. Надо, однако, заметить, что последующий химический анализ летрила показал, что фактически он является существенной частью амигдалина. В ответ на это в 1970 г. E.Krebs Jr. заявил, что смесь амигдалина и летрила является витамином, который он назвал витамин B<sub>17</sub>. В официальных, научных и медицинских публикациях термины «летрил» и «амигдалин» рассматриваются как взаимозаменяемые [24].

Первым обоснованием возможной противоопухолевой активности амигдалина было предположение, что в результате действия фермента β-глюкозидазы происходит расщепление амигдалина по глюкозидной связи с разделением молекул сахара и манделонитрила с последующим образованием цианида, который убивает раковые клетки. Утверждалось также, что амигдалин избирательно повреждает опухолевые клетки, поскольку в опухолевой ткани содержание β-глюкозидазы намного выше, чем в нормальных тканях. Кроме того, заявлялось, что в опухолевых клетках имеется дефицит другого фермента – роданизы (сульфуртрансферазы), которая катализирует быстрый распад цианидов с образованием нетоксичного тиоцианата. Однако эти предположения быстро были опровергнуты. Экспериментально было показано, что в тканях животных, в том числе в опухолевой ткани определяются лишь следовые количества β-глюкозидазы, а содержание роданизы одинаково в нормальной и опухолевой ткани. Более того, уровень β-глюкозидазы в ткани печени и тонкого кишечника превосходил содержание фермента в опухоли [7].

Надо заметить, что позже, в 1998 году в экспериментах, проведенных K.Syrgies и соавт.[23], была подтверждена роль β-глюкозидазы в реализации цитотоксического эффекта амигдалина. Были получены конъюгаты β-глюкозидазы с опухольассоциированными моноклональными антителами и показано, что введение в культуру клеток рака мочевого пузыря линии HT 1376 комбинации амигдалина с этими конъюгатами цитотоксический эффект амигдалина усиливается в 36 раз по сравнению с применением одного амигдалина [23].

В ответ на эту критику E.Krebs Sr и E.Krebs Jr. в 1955 г. выдвинули новое предположение, согласно которому образование цианида из летрила происходит под действием не β-глюкозидазы, а другого фермента — β-глюкуронидазы, поскольку в молекуле летрила, в отличие от амигдалина, имеется глюкуронидная связь. По их мнению, содержание именно этого фермента в опухолевой ткани превосходит его уровень в нормаль-

ных тканях, что и обеспечивает селективное действие летрила. Однако и это предположение не выдержало экспериментальной проверки, так как оказалось, что, во-первых, нет различий в уровне β-глюкуронидазы в нормальных и опухолевых тканях, а во-вторых, существенную часть летрила составляет амигдалин, в котором имеется только глюкозидная связь. Следует отметить, что сравнительно недавно появились данные, указывающие, что в некротических областях больших опухолей действительно имеется высокий уровень β-глюкуронидазы, что предлагалось использовать для создания препаратов, активирующихся под действием этого фермента [4].

В 1970 г. E.Krebs Jr. выдвинул совершенно новую гипотезу механизма действия летрила, заявив, что летрил является витамином B<sub>17</sub>. По этой гипотезе рак — это заболевание, обусловленное дефицитом витамина B<sub>17</sub>, подобно тому как цинга связана с дефицитом витамина C, а пернициозная анемия — витамина B<sub>12</sub> [24]. В качестве подтверждения этой теории ссылались на данные неких исследований, в которых показано, что члены племени Ханса (Hunzas) в Гималаях никогда не болели раком, т.к. их традиционная диета была богата просом и абрикосами, с которыми они постоянно получали амигдалин. После того как это племя перешло на западную диету, они стали болеть раком. В качестве еще одного аргумента отмечают, что пища таких богатых летрилом злаков как просо и гречиха составляли основу питания первопроходцев Америки, не болевших раком, тогда как современные американцы или не употребляют эти злаки совсем, либо пользуются их гибридами, полностью лишенными летрила. И эта гипотеза была опровергнута; было показано, что летрил, во-первых, не обладает никакими, характерными для витаминов, свойствами, а, во-вторых, в специальных экспериментах, в которых было выращено несколько поколений крыс на диете, не содержащей цианогенных гликозидов, возникновения каких-либо опухолей не регистрировали [7, 24].

Несмотря на столь очевидные несоответствия идей, высказываемых авторами летрила, с экспериментальными данными, препарат стал производиться и широко применяться в США. Было организовано общество активных защитников летрила («Комитет за свободу выбора при лечении рака»), которое в различных средствах массовой информации пропагандировало препарат в качестве противоопухолевого средства, при этом описываемые свойства препарата колебались от «средства, излечивающего рак» до «помогающего терминальным больным» [24]. Особенно большое применение летрил нашел в 70-х

годах, когда в США и Мексике стала широко использоваться программа «метаболической профилактики и лечения злокачественных опухолей» посредством специальной диеты, важной составной частью которой являлся летрил. По некоторым данным, в 70-х годах применение летрила было разрешено в 22 странах. Подсчитано, что к 1978 г. в США летрилом лечилось > 70 000 больных раком, как правило, безуспешно. Однако это не препятствовало по-прежнему производить и широко использовать препарат.

С другой стороны, различные регуляторные органы США, включая суды, вплоть до Верховного Суда США, указывали на неэффективность и опасность применения летрила, строго регламентировали или совсем запрещали его производство, распространение и применение. В 2004 г. FDA выпустило специальное официальное заявление, согласно которому «летрил (амигдалин)—высокотоксичный продукт, не оказывающий положительного влияния при лечении любых заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований».

Сторонники летрила продолжают бороться за возможность легального применения препарата; одним из основных аргументов было утверждение, что все отрицательные заключения о неэффективности и токсичности летрила, а также официальные документы инспирированы крупными фармацевтическими компаниями, опасавшимися конкуренции их препаратам. Характерным показателем уровня и характера этой борьбы может служить цитата из книги апологета летрила E.Griffin «Мир без рака» (“World Without Cancer”), вышедшей в 1996 г.—«гораздо больше людей зарабатывают на жизнь на раке, чем умирают от него. Если загадка будет решена с помощью простого витамина, вся эта гигантская коммерческая и политическая индустрия внезапно исчезнет».

Такова краткая история летрила и она представляет определенный интерес для современных онкологов, с точки зрения понимания реальностей альтернативной лекарственной терапии рака, необходимого в первую очередь при контактах с больными и ответа на их вопросы. Ниже представлены факты, полученные при экспериментальном и клиническом исследовании противоопухолевых свойств этого препарата и опубликованные в научных изданиях.

#### **Экспериментальное исследование противоопухолевой активности**

Начиная с 1957 г., экспериментальное изучение эффективности летрила проводилось в 7 разных институтах США на разных штаммах перевиваемых опухолей (карциномы, лейкемии,

саркомы, меланома, лимфомы), а также на спонтанных опухолях [22, 24]. Испытывался летрил, полученный из разных источников, в том числе от основного производителя и пропагандиста препарата компании McNaughton Foundation. Ни в одном эксперименте не получено данных, которые указывали бы на противоопухолевую активность препарата (критерии активности—изменение размеров опухолей и длительности жизни животных) [3, 9, 22, 24]. В ряде экспериментов летрил применяли в комплексе с  $\beta$ -гликозидазой в попытке усиления активности летрила. Однако и в этом случае результаты были, как правило, отрицательными [12, 24, 25].

Цитотоксический эффект амигдалина при одновременном применении с  $\beta$ -гликозидазой обнаружен в опытах *in vitro* на клетках промиелоцитарного лейкоза человека линии HL-60, при этом в клетках, подвергнутых действию амигдалина, регистрировались морфологические признаки апоптоза [11]. В качестве еще одного способа усиления конверсии амигдалина в цианид предлагается сочетание его с большими дозами витамина С. В опытах *in vitro* показано, что такая комбинация, действительно, увеличивает содержание цианида. Кроме того, известно, что большие дозы витамина С уменьшают в организме содержание цистеина, который обладает способностью детоксицировать цианид [1]. Тем не менее противоопухолевого эффекта при сочетании летрила с витамином С в опытах *in vivo* не отмечено, хотя токсичность усиливалась.

В экспериментах *in vitro* обнаружено, что амигдалин может индуцировать апоптотическую гибель опухолевых клеток. H.Chang и соавт.[2] показали, что обработка клеток рака предстательной железы человека линий DU145 и LN-CaP ведет к появлению в этих клетках морфологических признаков апоптоза. Обнаружено, что амигдалин увеличивал экспрессию проапоптотического протеина Bax, уменьшал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и усиливал активность каспазы-3 [2]. На культуре клеток рака толстой кишки человека линии SNU-C4 показано, что амигдалин подавляет также экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла [21].

Имеются экспериментальные данные о способности амигдалина тормозить процесс канцерогенеза, в частности индуцированный вирусом Эпштейна—Барр [6].

Введение летрила не влияло на противоопухолевую активность и токсичность стандартных противоопухолевых препаратов [22]. Следует отметить, что практически во всех экспериментальных исследованиях *in vivo* использовалось парентеральное введение летрила. Возможно, с этим связана неэффективность препарата

в этих экспериментах, поскольку при парентеральном введении большая часть летрила выделяется в неизмененном виде, т.е. не происходит отщепления цианида, что считается необходимым для проявления противоопухолевой активности летрила.

### Клинические испытания

Несмотря на отсутствие экспериментального подтверждения противоопухолевой активности летрила, Национальный Институт рака США предпринял несколько клинических исследований, учитывая постоянное давление сторонников летрила, не соглашающихся с результатами экспериментального изучения и требующих официального признания препарата. Эти исследования можно разделить на два направления. Первоначально пытались ретроспективно оценить случаи успешного применения летрила. Было предложено предоставить для экспертной оценки истории болезни пациентов, лечившихся в клинике летрилом в Мексике, где наиболее широко использовался и пропагандировался препарат. Для рассмотрения было предоставлено 12 историй болезни, анализ которых, по мнению экспертов, не давал оснований считать лечение этих пациентов эффективным. Отмечалось, что в большинстве случаев не было морфологической верификации диагноза злокачественной опухоли, период прослеживания за всеми пациентами был очень короткий, регистрация эффекта основывалась на субъективных ощущениях.

Следующим шагом стала рассылка 450 000 писем врачам США с просьбой прислать сообщения о случаях успешного применения летрила при лечении онкологических больных. Было получено 93 ответа, хотя к тому времени лечение летрилом получили более 75 000 американцев. Для анализа оказались пригодными 67 случаев, так как в остальных не было подтверждения диагноза рака, а оценка результатов была только субъективной. К этим случаям из архива института были добавлены 67 историй болезни аналогичных больных, лечившихся стандартной химиотерапией, и после «ослепления» весь массив историй болезни был направлен для анализа 12 независимым экспертам. По заключению экспертов, среди пациентов, получавших летрил, в 62 случаях лечение было неэффективным, в 2 случаях регистрировалась полная ремиссия, в 4—частичная, т.е. объективный эффект регистрировался в 6 из 67 случаев (9%). Следует заметить, что эту цифру—9%—нельзя рассматривать как показатель эффективности летрила; она отражает лишь долю больных, в историях болезни которых были обнаружены данные, позволяющие расценивать лечение как эффек-

тивное, среди больных, которых первоначально (лечащими врачами) признавали лечеными с эффектом. Естественно, что при соотношении этой цифры с общим числом больных, получавших летрил, процент эффективности окажется неизмеримо меньше. В целом эксперты пришли к выводу, что результаты проведенного ими анализа не позволяют говорить об эффективности летрила [5].

Другое направление—это классические проспективные клинические исследования, которые были проведены Национальным институтом рака США в 1979 г. В этих исследованиях препарат (содержание амигдалина 99%) вводился однократно внутривенно, а затем принимался внутрь. Во время I-й фазы исследований, в которой участвовали 6 пациентов, у 5 никаких побочных явлений не наблюдали, у одного регистрировались клинические признаки отравления цианидами. Во время II-й фазы, для того, чтобы наиболее точно воспроизвести эффекты, описываемые пропагандистами летрила, лечение проводили на фоне «метаболической диеты», которая включала витамины А, Е и С, комплекс минералов и ферменты поджелудочной железы при одновременном ограничении употребления яиц, мяса, кофеина и алкоголя и увеличенном использовании свежих овощей, фруктов и цельных зерен. Летрил для исследования был получен из ядер косточек абрикосов и полностью соответствовал препарату, поставляемому на рынок его основным производителем.

В исследование было включено 178 больных с различными опухолями, из них 1/3 ранее не получали химиотерапию. Все больные были амбулаторными пациентами и 70% из них сохраняли трудоспособность. После трехмесячного лечения прогрессирование опухоли зарегистрировано у 90%, к 8 мес умерли 80% больных. Ни у одного больного лечение летрилом не сопровождалось сколько-нибудь значимым симптоматическим или субъективным улучшением.

Наиболее значительную группу составили больные колоректальным раком. У этих больных отдаленные результаты были сопоставимы с результатами неэффективной химиотерапии—кривые выживаемости больных в обоих случаях оказались идентичными. В процессе лечения регулярно исследовалось содержание цианида в крови; у нескольких пациентов он приближался к опасному для жизни уровню и сопровождался симптомами цианидной интоксикации. Заключение исследователей было однозначным—«летрил токсичен и неэффективен для лечения рака» [18].

В 2007 г. были опубликованы результаты обобщенного анализа клинических сообщений об эффективности летрила, которые имелись



в различных базах данных (начиная с 1951 г.). К удивлению авторов этого исследования, таких сообщений за это время опубликовано очень мало — удалось обнаружить только 36 публикаций, хотя все эти годы пропаганда летрила как эффективного противоопухолевого препарата и его применение были весьма интенсивными. Практически все сообщения касались описания отдельных случаев; данных о контролируемых клинических испытаниях не обнаружено. Ни в одной публикации не было достоверных сведений, которые могли бы свидетельствовать об эффективности летрила [16]. Вряд ли такие данные когда-либо будут получены в дальнейшем, так как, с учетом имеющейся информации, ни один этический комитет не разрешит проведение настоящего (с позиций современной клинической химиотерапии) рандомизированного исследования [8].

Тем не менее, летрил продолжает до настоящего времени использоваться в США в качестве альтернативного лекарственного средства при лечении больных со злокачественными опухолями. Об этом можно судить, в частности, по периодически появляющимся публикациям о случаях тяжелых цианидных отравлений у таких больных. Так, например, J.Bromly и соавт.[1] описали случай, когда 68-летняя больная раком приняла 3 г амигдалина (на фоне ежедневного приема витамина С по 4,8 г в день) и впала в кому, из которой ее удалось вывести введением нового антидота цианида — гидроксикобаламина [1]. В другом случае больная (32 года) раком молочной железы с метастазами в печень самостоятельно лечилась «витамином В<sub>12</sub>», о котором она узнала из Интернета как о средстве, излечивающем от рака. Больная была госпитализирована в состоянии комы и признаками цианидного отравления, из которых ее удалось вывести через 8 часов интенсивной терапии [20].

В Интернете до сегодняшнего дня можно обнаружить многочисленные сообщения о пользе и безвредности применения летрила для профилактики и лечения рака и предложения по его поставкам и продаже.

### Токсичность

Распространяемое сторонниками летрила мнение об его абсолютной нетоксичности («менее токсичен чем сахар») [19] не соответствует действительности. LD<sub>50</sub> для крыс составляет ~ 522 мг/кг, что в 15—75 раз превышает терапевтические дозы, рекомендуемые для человека. При внутрибрюшинном введении летрила крысам в дозе 750 мг/кг 60% животных погибли от цианидной интоксикации. В опытах на собаках показано, что применение амигдалина в до-

зах, сопоставимых с используемыми при лечении больных, одновременно с ядрами косточек миндаля, в 100% случаев сопровождается явлениями цианидной интоксикации, при этом 60% животных погибали при явлениях поражения респираторной, сердечно-сосудистой и нервной систем [15, 19].

Описаны случаи тяжелого цианидного отравления, в ряде случаев с летальным исходом у детей, случайно проглотивших таблетки летрила. У взрослых отравление цианидами регистрировалось не только при использовании высоких доз препарата, но и рекомендованных терапевтических доз [24], особенно когда прием летрила сочетался с употреблением большого количества ядер косточек абрикосов.

Описан случай некроза печени у больной гепатомой, который связывали с приемом одномоментно 3 г летрила [13].

Одним из проявлений цианидовой интоксикации при лечении летрилом является нейромииопатия в результате демиелинизации и дегенерации аксонов и атрофии мышечных волокон. После прекращения приема летрила клинические проявления нейромииопатии купируются [10].

Длительный прием летрила для «профилактики рака» ведет к развитию симптомов «тропической атаксической нейропатии», которая часто встречается в ряде африканских стран, в частности в Нигерии, вследствие хронического цианидного отравления в результате постоянного употребления большого числа растительных продуктов, содержащих цианогенные гликозиды [19]. Описан случай, когда прием одной таблетки летрила (500 мг) в день в течение 7 мес привел к параличу век и парезу верхних и нижних конечностей. После прекращения приема таблеток эти явления исчезли в течение 6 дней [19].

Риск цианидовой интоксикации ассоциирован только с пероральным приемом летрила. Это обусловлено тем, что расщепление амигдалина до цианида осуществляется с помощью β-гликозидазы, продуцируемой желудочно-кишечной флорой. Понятно, что токсичность амигдалина при оральном приеме у разных людей весьма варьирует, поскольку гидролиз амигдалина и выделение цианида в кишечнике сильно зависит от характера кишечной флоры. При внутривенном введении большая часть препарата экскретируется почками в неизмененном виде. Содержание цианида в крови после однократного орального приема амигдалина существенно превышает уровень после внутривенного введения. При хроническом приеме происходит аккумуляция цианида в крови, уровень его достигает 2,1 мкг/мл [17, 19].

Попытки FDA запретить использование летрила для лечения онкологических больных неоднократно отвергались различными судебными инстанциями в процессах, инициированных сторонниками летрила. В 80-х годах в 27 штатах США лечение летрилом было признано законным и широко практиковалось. Единственным ограничением, которое ввел Верховный Суд США, был запрет на поставки препарата из одного штата в другой, что серьезно ограничивало интересы производителей препарата, поскольку он производился только в нескольких местах США. Однако это никак не отразилось на использовании летрила в разных альтернативных методах лечения рака, несмотря на то, что комиссар FDA еще в 1977 г. заявил, что «летрил—это большое мошенничество в области здравоохранения» [24]. Летрил стал синонимом бездоказательного утверждения об эффективности какого-либо средства, предлагаемого для лечения рака. Например, в 90-х годах, когда возник миф о способности акульего хряща излечивать рак, препараты акульего хряща называли «летрилом 90-х» [14].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Bromley J., Hughes B.G., Leong D.C., Buckley N.A. Life-threatening interaction between complementary medicine: cyanide toxicity following ingestion of amygdaline and vitamin C // *Ann.Pharmacother.*—2005.—Vol. 39.—P. 1566-1569.
- Chang H.K., Shin M.S.W., Yang H.Y. et al. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU 145 and LNCaP prostate cancer cells // *Biol.Pharm.Bull.*—2006.—Vol. 29.—P. 1597-1602.
- Chitnis M.D., Adwankar M.K., Amonkar A.J. Studies of high-dose chemotherapy of amygdaline in murine P388 lymphocytic leukemia and P815 mast cell leukemia // *J.Cancer Res.Clin.Oncol.*—1985.—Vol. 109.—P. 208-209.
- de Graaf M., Boven E., Scheeren H.W. et al. Beta-glucuronidase-mediated drug release // *Curr. Pharm. Res.*—2002.—Vol. 8.—P. 1391-1403.
- Ellison N.M., Byar D.P., Newel G.R. Special report on Laetrile : the NCI Laetrile review. Results of the National Cancer Institute retrospective Laetrile analysis // *N. Engl. J. Med.*—1976.—Vol. 299.—P. 549-552.
- Fukuda T., Ito H., Mukainaka T. et al. Anti-tumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds // *Biol. Pharm.Bull.*—2003.—Vol. 26.—P. 271-273.
- Greenberg D.M. The case against Laetrile: the fraudulent cancer remedy // *Cancer (Philad.)*—1980.—Vol. 45.—P. 799-807.
- Hammerstrom K.T., Bjorundal A. If there are no randomized controlled trials, do we always need more research? // *Cochrane Database Syst.Rev.*—2011.—Vol. 14.—ED000024.
- Hill G.L., Shine T.E., Hill H.Z., Miller C. Failure of amygdaline to arrest B16 melanoma and BW 5147 AKR leukemia // *Cancer Res.*—1976.—Vol. 36.—P. 2102-2107.
- Kalyanaraman U.P., Kalyanaraman K., Cullinan S.A., McLean J.M. Neuromyopathy of cyanide intoxication due to "Laetrile" (amygdaline). A clinicopathologic study // *Cancer Philad.*—1983.—Vol. 51.—P. 2126-2133.
- Kwon H.Y., Hong S.P., Hahn D.H., Lim J.H. Apoptosis induction of Persical semen extract in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells // *Arch.Pharm.Res.*—2003.—Vol. 26.—P. 157-161.
- Laster W.R. Jr., Schabel F.M.Jr. Experimental studies of the antitumor activity of amygdaline MF (NSC-15780) alone and in combination with beta-glucosidase (NSC-128056) // *Cancer Chemother.Rep.*—1975.—Vol. 59.—P. 951-963.
- Leor R., Michaelli J., Brezis M., Stessman J. Laetrile intoxication and hepatic necrosis : a possible association // *South. Med.J.*—1986.—Vol. 79.—P. 259-260.
- Loprinzi C.L., Levitt R., Barton D.L. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer // *Cancer (Philad.)*—2005.—Vol. 104.—P. 176-182.
- McAnalley B.H., Gardiner T.H., Garriott J.C. Cyanide concentrations in blood after amygdalin (Laetrile) administration in rats // *Vet. Hum.Toxicol.*—1980.—Vol. 22.—P. 400-402.
- Milazzo S., Lejenne S., Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence // *Support.Care Cancer.*—2007.—Vol. 15.—P. 583-595.
- Moertel C.G., Ames M.M., Kovach J.S. et al. A pharmacologic and toxicological study of amygdalin // *JAMA.*—1981.—Vol. 245.—P. 591-594.
- Moertel C.G., Fecming T.R., Rubin J. et al. A clinical trial of amygdaline (Laetrile) in the treatment of human cancer // *New Engl. J. Med.*—1982.—Vol. 306.—P. 201-206.
- Newton G.W., Schmidt E.S., Lewis J.P. et al. Amygdalin toxicity studies in rats predict chronic cyanide poisoning in humans // *West,J,Med.*—1981.—Vol. 134.—P. 97-103.
- O'Brien B., Quigg C., Leong T. Severe cyanide toxicity from "vitamin supplements" // *Europ. J. Emerg. Med.*—2005.—Vol. 12.—P. 257-258.
- Park H.S., Yoon S.H., Han L.S. et al. Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-SU human colon cancer cells // *World J.Gastroenterol.*—2005.—P. 5156-5161.
- Stock C.C., Tarnowski G.S., Schmid F.A. et al. Antitumor tests of amygdaline in transplantable animal tumor systems // *J.Surg.Oncol.*—1978.—Vol. 10.—P. 81-88.
- Syrgios K.N., Rowlinson-Busza G., Epemtos A.A. In vitro cytotoxicity following specific activation of amygdaline by beta-glucosidase conjugated to a bladder cancer-associated monoclonal antibody // *Int.J.Cancer.*—1998.—Vol. 78.—P. 712-719.
- Unproved methods of cancer management. Laetrile // *Ca: Cancer J.Clin.*—1991.—Vol. 41.—P. 187-192.
- Wodinsky I., Swiniaski J.K. Antitumor activity of amygdaline MF (NSC-15780) as a single and with beta-glucosidase (NSC-126056) on a spectrum of transplantable rodent tumors // *Cancer Chemother.Rep.*—1985.—Vol.59.—P. 939-950.

Поступила в редакцию 4.10.2011 г.

*D.B. Korman*

**ALTERNATIVE MEANS OF DRUG THERAPY  
OF CANCER: LETRIL**

N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

Letril (amygdaline) is one of drugs of alternative therapy for cancer that is used over three decades and relates to cyanogenic glycosides received from kernels of various fruits (almonds,

apricots, peaches, etc. The basis of suggestion of letril as anti-tumor agent is hypotheses about selective fermentative splitting of amygdaline in tumor cells with developing of cyanide that should cause to apoptosis as a result of aerobic glycolysis suppression. None of these assumptions found their experimental confirmation. In clinical trials there was established inefficiency of letril with a very high probability to develop severe cyanide intoxication. Despite obtained scientific data and absence of permission from the supervising institutions (FDA) letril is still advertised, produced and distributed as anti-tumor drug.