

Противоопухолевая активность видов рода полынь (*Artemisia* L.): современное состояние и перспективы (обзор)

Ю. В. Романтеева✉, М. А. Березуцкий, М. Н. Курчатова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

✉ Контактное лицо: Романтеева Юлия Викторовна. E-mail: yuliyarom81@mail.ru

ORCID: Ю. В. Романтеева – <https://orcid.org/0000-0002-0048-9630>; М. А. Березуцкий – <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>;
М. Н. Курчатова – <https://orcid.org/0000-0003-4432-5555>.

Статья поступила: 16.02.2022

Статья принята в печать: 09.01.2023

Статья опубликована: 24.02.2023

Резюме

Введение. В последнее время активно изучается противораковая активность представителей рода *Artemisia* L., и большая часть исследований посвящена *Artemisia annua* L., которая издревле применялась в традиционной медицине ряда стран как противомалярийное и противораковое средство. Сходство химического состава предопределяет изучение противораковой активности других видов рода *Artemisia* L. Информация об этом еще недостаточно полно представлена в научных публикациях, весьма разнородна и иногда даже противоречива. Актуальным является обзор современных исследований о противораковой активности видов рода *Artemisia* L., обобщение имеющихся данных и предоставление информации для будущих исследований.

Текст. В статье представлен обзор экспериментальных данных по исследованию противораковой активности представителей рода *Artemisia* L. Отмечается, что основной механизм такой активности – апоптоз. Апоптоз запускается за счет повышения активных форм кислорода (АФК) внутри раковых клеток, снижения мембранного потенциала митохондрий, активации проапоптотических и, наоборот, ингибирования антиапоптотических белков, а также за счет образования мембранных пузырьков, сжатия клеток и посредством активации каспаз.

Заключение. В представленном обзоре охвачено около 30 видов рода *Artemisia* L. При представленной степени изученности данного направления остается нерешенным ряд вопросов. Наиболее изучены в отношении цитотоксической активности *Artemisia absinthium* L. и *Artemisia vulgaris* L. В этом аспекте перспективно исследование других близкородственных видов рода *Artemisia* L. Также актуальным является изучение цитотоксичности представителей рода полынь на нормальные культуры клеток и в сравнении с положительным контролем. Кроме того, значимым остается детальное изучение пула вторичных метаболитов различных видов рода *Artemisia* L. с целью достоверного определения компонентов, отвечающих за проявление противоракового действия. Выраженная эффективность представителей рода *Artemisia* L. в отношении раковых клеток и одновременно слабое воздействие на здоровые клетки открывает перспективу их применения в качестве источников препаратов-партнеров, обладающих синергетическим эффектом, и как средств augmentation противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: *Artemisia*, противораковое действие, цитотоксическое действие, апоптоз, сесквитерпеновые лактоны, эфирное масло, фенольные соединения, флавоноиды

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. В. Романтеева осуществила концепцию, сбор литературных данных, написание, редактирование обзора. М. А. Березуцкий произвел обсуждение, редактирование статьи. М. Н. Курчатова осуществила сбор материала, написание и обсуждение статьи.

Для цитирования: Романтеева Ю. В., Березуцкий М. А., Курчатова М. Н. Противоопухолевая активность видов рода полынь (*Artemisia* L.): современное состояние и перспективы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):40–51. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-40-51>

Antitumor Activity of Species of the Genus *Artemisia* L.: Current State and Prospects (Review)

Yuliya V. Romanteeva✉, Mikhail A. Berezutsky, Mariia N. Kurchatova

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

✉ Corresponding author: Yuliya V. Romanteeva. E-mail: yuliyarom81@mail.ru

ORCID: Yuliya V. Romanteeva – <https://orcid.org/0000-0002-0048-9630>; Mikhail A. Berezutsky – <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>;
Mariia N. Kurchatova – <https://orcid.org/0000-0003-4432-5555>.

Received: 16.02.2022

Revised: 09.01.2023

Published: 24.02.2023

Abstract

Introduction. Recently, the anticancer activity of representatives of the genus *Artemisia* L. has been actively studied, and most studies are devoted to *Artemisia annua* L., which has been used since ancient times in the folk medicine of several countries as an antimalarial and anticancer agent. The similarity of the chemical composition predetermines the study of the anticancer activity of other species of the genus

Artemisia L. The information about this is still not fully presented in scientific publications, is very diverse and sometimes even contradictory. Review of modern studies of anticancer activity of species of the genus *Artemisia* L., generalization of available data and providing information for future research is relevant.

Text. The article presents a review of experimental data on the study of anticancer activity of representatives of the genus *Artemisia* L. It is noted that the main mechanism of such activity is apoptosis. Apoptosis is triggered by the increase of reactive oxygen species (ROS) inside cancer cells, reduction of mitochondrial membrane potential, activation of pro-apoptotic and, on the contrary, inhibition of anti-apoptotic proteins, as well as by formation of membrane bubbles, cell compression and by activation caspase.

Conclusion. In the presented review, about 30 species of the genus *Artemisia* L. With the presented degree of study of this area, a number of questions remain unresolved. The most studied with respect to cytotoxic activity are *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. In this aspect, the study of other closely related species of the genus *Artemisia* L. Also relevant is the study of cytotoxicity of representatives of the genus *Artemisia* L. on normal cell cultures and in comparison with positive control. In addition, a detailed study of the pool of secondary metabolites of different species of the genus *Artemisia* L. remains significant in order to reliably determine the components responsible for the manifestation of anticancer action. The pronounced effectiveness against cancer cells and, at the same time, a weak effect on healthy cells of the body of representatives of the genus *Artemisia* L. opens up the prospect of their use as sources of partner drugs with a synergistic effect and means of augmentation of antitumor therapy.

Keywords: *Artemisia* L., anticancer activity, cytotoxic effect, apoptosis, sesquiterpene lactones, essential oil, phenolic compounds, flavonoids

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Yuliya V. Romanteeva carried out the concept, collection of literature data, writing, editing the review. Mikhail A. Berezutsky discussed and edited the article. Maria N. Kurchatova collected material, wrote and discussed the article.

For citation: Romanteeva Yu. V., Berezutsky M. A., Kurchatova M. N. Antitumor activity of species of the genus *Artemisia* L.: current state and prospects. *Drug development & registration*. 2023;12(1):40–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-40-51>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на растущее понимание механизмов канцерогенеза, по-прежнему существует острая потребность в новых и эффективных фармакологических стратегиях вмешательства в этот патологический процесс. Фармакологические агенты, вызывающие апоптоз, могут быть эффективными в отношении многих видов рака [1, 2]. Одним из распространенных и перспективных направлений в разработке новых химиотерапевтических средств является изучение растительных метаболитов. Среди терапевтических средств растительного происхождения известны винбластин, винкристин, этопозид, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, таксол и камптотецин [3, 4]. Биологическая активность вторичных природных метаболитов активно использовалась в народной медицине. Одним из растительных объектов, вызывающих интерес ученых, являются представители рода полынь (*Artemisia* L.), которые в последнее время стали активно и разнонаправленно изучаться. В результате таких исследований появляются публикации различного характера, в которых отражена информация о химическом составе, методах анализа, видах биологического действия видов рода полынь. Род *Artemisia* L. имеет долгую историю применения в народной, традиционной медицине и характеризуются достаточно широким ареалом распространения, разнообразным химическим составом и разноплановым спектром биологического действия. Виды, принадлежащие роду *Artemisia* L., применяются во всем мире. В миро-

вой флоре насчитывается порядка 800 видов полыни [5, 6], некоторые из них популярны в традиционной медицине Китая и других азиатских стран для лечения различных заболеваний, таких как малярия, гепатит, рак, а также вирусных, бактериальных и грибковых инфекций [5].

Полынь горькая и другие растения рода *Artemisia* L. интересны для изучения, в частности, за счет содержания сесквитерпеновых лактонов [6, 7]. К настоящему времени из различных растительных источников выделено более 1200 лактонов различных типов. Из полыней разных видов выделены следующие лактоны – артемизинин, арглабин, артабсин, абсинтин, анабсин, анабсинтин, сиверсинин и др. [8–11].

Данный класс соединений активно изучается в настоящее время благодаря широкому спектру их биологического действия – противопаразитарного, противовоспалительного, противогрибкового, противовирусного, противомаларийного, противоракового [7, 9–12].

Интерес к этим соединениям возрос благодаря открытию артемизинина, доминирующего в траве *Artemisia annua* L., которую применяют в традиционной медицине Африки и Азии, как противомаларийное и противораковое средства [12, 13]. Артемизинин, выделенный из полыни однолетней, показал противоопухолевый эффект. Предположительный механизм действия этого соединения объясняется наличием в его структуре эндопероксидного «мостика», который может реагировать с железом с образованием цитотоксических свободных радикалов. Рако-

вые клетки содержат значительно больше внутриклеточного свободного железа, чем нормальные клетки, и было обнаружено, что артемизинин и его аналоги избирательно вызывают апоптоз во многих линиях раковых клеток. Кроме того, было установлено, что производные артемизинина обладают противовоспалительным, антиангиогенным, антиметастатическим действием и эффектом ингибирования роста. Эти свойства делают производные артемизинина привлекательным кандидатом в качестве химиотерапевтических препаратов для лечения рака [14]. Одним из актуальных направлений изучения растительных компонентов является определение их защитного действия против ксенобиотиков, что включает в себя изучение их противораковых свойств. В настоящее время уже имеются некоторые данные о вышеуказанной активности разных видов полыни.

Схожесть в химическом составе представителей рода *Artemisia L.* предопределяет изучение их противораковой активности. Информация об этом еще недостаточно полно представлена в научных публикациях, весьма разнородна и иногда даже противоречива. Вместе с тем сравнение, систематизация результатов экспериментов необходимы для направленного проведения последующих исследований и понимания механизмов антиканцерогенного действия видов рода *Artemisia L.* В данной статье представлены данные исследований противораковой активности различных видов рода полынь, кроме того, приведены их механизмы действия.

Цель работы – обзор последних исследований о противораковой активности видов рода *Artemisia L.*, обобщение имеющихся данных и предоставление информации для будущих исследований. Сбор и анализ сведений проводился с использованием научных баз данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct, Google Scholar и др. доступных ресурсов за 2011–2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ современных научных публикаций, в которых рассматриваются представители рода *Artemisia L.*, позволяет сделать вывод, что в них рассмотрены около 30 видов.

Результаты испытаний на наличие антиканцерогенного действия были получены преимущественно при изучении эфирных масел, экстрактов, полученных из разных морфологических групп растительного сырья и с помощью различных технологических приемов разнополярными растворителями, и их компонентов. В экспериментах цитотоксичность тестируемых образцов определяли, в основном, с помощью метода МТТ и его модификаций, реже применяли WST-1 метод, анализ SRB, измерение электрического импеданса, оценку активности LDG, Alamar Blue-тест. Апоптотический эффект оценивали с помощью проточной цитометрии, фазово-контрастной микроскопии после окраски специальными красите-

лями (аннексин V, пропидия йодид, родамин 123), вестерн-блоттинга, анализа клеточного цикла, анализа каспазы-3, qRT-PCR, ELISA. В результате испытаний выявлены разнообразные механизмы апоптоза – увеличение АФК внутри клетки, митохондриальный путь, повышение экспрессии проапоптотических белков, и, наоборот, снижение ее для антиапоптотических, конденсация хроматина и образование цитоплазматических пузырьков, активация сигнального пути TGF- β , регуляция пути PI3K/AKT, повышение чувствительности клеток рака к апоптозиндуцирующему лиганду. В ряде публикаций приводится информация о том, за счет каких вторичных метаболитов проявляют антиканцерогенную активность представители рода *Artemisia L.* В большинстве случаев в этом аспекте приводят различные группы фенольных соединений, в частности, флавоноиды, оксикоричные кислоты, сесквитерпеновые лактоны, реже – представители класса терпенов, входящие в состав эфирных масел.

ОБЗОР ВИДОВ РОДА ARTEMISIA L.

Artemisia absinthium L.

Метанольный экстракт *A. absinthium* был протестирован в отношении его воздействия на культуры раковых клеток толстой кишки (DLD-1) и эндометрия (ECC-1), а также эмбриональных клеток почек человека (HEK-293), которые явились контрольной группой [15]. В результате исследования выявлена его цитотоксическая активность в отношении клеточных линий рака, в то время как на контрольную группу экстракт практически не оказал влияния. Установлено, что растительный экстракт оказал более высокий цитотоксический эффект на раковые клетки толстой кишки DLD-1 в низкой концентрации (3,92 мг/мл) сопоставимый с препаратом сравнения фторурацилом. В высокой концентрации (652,7 мг/мл) было отмечено воздействие на нормальные клетки (эмбриональные клетки почек), т. е. имеет место так называемое, терапевтическое (фармацевтическое) окно. Авторы отмечают, что увеличение внутриклеточного количества свободных радикалов в раковых клетках происходит за счет возникновения окислительного стресса в клетках, что, впоследствии, приводит к повреждению ДНК, которое индуцирует апоптоз раковых клеток. Такой эффект связывают с содержанием хлорогеновой кислоты в растительном экстракте, относящейся к группе фенольных соединений, которые, как известно, обладают высокой антиоксидантной активностью, что имеет важное значение в лечении рака [15]. Таким образом, экстракт может применяться в низких концентрациях, не повреждая нормальные клетки организма, одновременно эффективно запуская гибель раковых клеток.

В другом исследовании водный экстракт из листьев *A. absinthium* индуцировал апоптоз клеток хронического лимфоцитарного лейкоза В, выделенных у больных лейкемией [16]. Многими работами под-

тверждено губительное действие экстрактов *A. absinthium* на клетки рака молочной железы [17–22]. Эффективность растительные экстракты показали в различных концентрациях: 20–25 мкг/мл [20], 80,96 мкг/мл [22], 270 мкг/мл [17], 221 мкг/мл [18], 491,19 мкг/мл [19], 4 мкг/мл [21], что обусловлено как технологией изготовления этих извлечений, так и их химическим составом. Антиканцерогенная активность растительного этанольного экстракта *A. absinthium* связана с антипролиферативным действием на раковые клетки и запуском апоптоза посредством модуляции белков [21]. Выявлено также, что цитотоксическое действие метанольных экстрактов полыни в отношении клеточной линии рака молочной железы MCF-7 связано с содержанием артемизинина [23]. Причем, выраженность воздействия прямо пропорциональна высоте произрастания растения над уровнем моря, т. к. данный фактор влияет на накопление этого лактона в полыни [18].

В другом исследовании этанольный экстракт *A. absinthium* проявил цитотоксическую активность в отношении клеток линии Huh7 (рак печени), не оказав влияния на клеточную линию Vero, взятых в эксперимент в качестве контроля [24]. Установлено, метанольный экстракт *A. absinthium* подавлял жизнеспособность клеток линии колоректального рака человека (HCT-116) и индуцировал апоптоз в клетках HCT-116, активируя митохондриальный путь [25].

Кроме антиканцерогенной активности для метанольных экстрактов *A. absinthium* было выявлено и генопротекторное действие с помощью метода защиты ДНК плазмиды pBR322 после обработки H_2O_2 . Данный эффект обусловлен соединениями фенольной природы, содержащихся в извлечении, которые, как известно, являются природными антиоксидантами и связывают свободные радикалы [26]. ДНК-защитный потенциал экстрактов можно использовать с целью синергии противоопухолевой терапии.

Цитотоксическое действие в отношении различных видов рака было выявлено для эфирного масла (ЭМ) *A. absinthium* [27]. Наиболее чувствительными линиями клеток для тестируемых фракций эфирного масла оказались SK-MEL-5 (меланома), HCT-116 (колоректальная аденокарцинома), A549 и NCI-H292 (аденокарцинома и плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), менее чувствительной – MCF-7 (аденокарцинома молочной железы). Также замечено, что фракции эфирного масла практически не оказали воздействия на неопухолевые клетки HS5, что свидетельствует об их избирательной цитотоксической активности. Таким образом, экстракт *A. absinthium* по сравнению с эфирным маслом этого вида более эффективен в отношении опухоли молочной железы.

Artemisia vulgaris L.

В недавних исследованиях, проведенных на различных моделях рака [28], водные экстракты *A. vulgaris* продемонстрировали свою высокую противоопухоле-

вую активность. Выявлено, что метанольный экстракт листьев *A. vulgaris* существенно снижал жизнеспособность клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) за счет активации апоптоза. Данный процесс обусловлен аутофагической гибелью, к которой привели конденсация хроматина и образование цитоплазматических пузырьков [29]. Известно также, что различные виды экстрактов *A. vulgaris* индуцировали апоптоз в клеточных линиях рака простаты, молочной железы, толстой кишки [23, 28, 30, 31], что обусловлено рядом факторов: индукции аутофагии, возрастания концентрации внутриклеточных АФК в совокупности с понижением потенциала митохондриальных мембран [30], кроме того, повышалась чувствительность клеток рака к TRAIL, лиганду, индуцирующему апоптоз [31].

Метанольный экстракт *A. vulgaris* был протестирован с целью определения его цитотоксического воздействия на линии раковых клеток человека: аденокарциномы молочной железы (MCF-7), немелкоклеточного рака легкого (A549), рака шейки матки (HeLa), нормальных гладкомышечных клеток сосудов (A7R5) и клеток почки эмбриона человека (293T) [17]. Экстракт *A. vulgaris* проявил ингибирующую активность в различных концентрациях в отношении всех клеточных линий рака, взятых в эксперимент, кроме A549, наряду с минимальным воздействием на клетки линии 293T. Таким образом, экстракты *A. vulgaris* и *A. absinthium* могут быть эффективны при применении против опухоли молочной железы, что требует дальнейшего изучения на доклиническом и клиническом уровнях.

Также было оценено воздействие этанольного экстракта *A. vulgaris* в отношении клеточных линий лейкоза человека [32]. В результате эксперимента было выявлено, что испытуемый образец подавил рост всех клеточных линий лейкоза человека. Данная активность обусловлена сжатием клеток и образованием мембранных пузырьков, вызванных воздействием растительных экстрактов, что в совокупности и индуцировало апоптоз.

Изучено влияние метанольных экстрактов *A. vulgaris* и *A. alba* на клетки периферической крови с помощью микроядерного теста, на культуры клеток рака прямой кишки (SW-480) и стволовых клетках периодонтальной связки человека (PDLSC) [33]. Все концентрации экстрактов (*A. vulgaris* или *A. alba*) снижали частоту увеличения микроядер в лимфоцитах периферической крови, и дозозависимо снижали повреждение хромосом, вызванные воздействием митомицина С по сравнению с клетками положительного контроля. Кроме того, экстракт *A. vulgaris* проявил цитотоксическую активность в отношении культуры клеток рака прямой кишки (SW-480) при совместной обработке с мутагеном митомицином С после длительного воздействия за счет некроза. Экстракт *A. alba* индуцировал в клетках SW-480 апоптоз. Такая активность исследуемых экстрактов в отношении кле-

ток рака опосредована флавоноидами и гидроксикоричными кислотами, присутствующими в растениях. Оба образца не оказывали значительного влияния на жизнеспособность стволовых клеток периодонтальной связки человека [33].

Впервые установлено, что низкие дозы ЭМ *A. vulgaris* индуцируют апоптоз в различных линиях раковых клеток человека (HL-60, K562, MCF-7, HepG2, PC-3 и HeLa), но не обладают значительной цитотоксичностью в отношении нормальных клеток млекопитающих, таких как фибробласты кожи человека BJ, эмбриональных клетки почек HEK-293 и клетки легких китайского хомячка V79-4. Отмечено, что апоптотический эффект эфирного масла в клетках HL-60 проявляется через митохондрии и механизмы, зависящие от каспаз [34].

***Artemisia abrotanum* L.**

Противоопухолевую активность эфирного масла, полученного из травы *A. abrotanum*, тестировали на клеточной линии рабдомиосаркомы (RD). Результаты исследования доказывают, что эфирное масло *A. abrotanum* оказывает противоопухолевое действие сопоставимое с метотрексатом, благодаря наличию таких соединений, как: борнеол, цимол, камфора, терпинеол, 1,8-цинеол и аромадендрен [35]. В другой работе были протестированы метанольные экстракты листьев *A. abrotanum* на следующих клеточных линиях: лимфобластоподобные Т-клетки (Jurkat), аденокарцинома груди (MCF-7), аденокарцинома шейки матки (HeLa), аденокарцинома толстой кишки (HT-29) и клетки нормальной эмбриональной почки человека (HEK-293) [36]. Отмечено, что экстракт *A. abrotanum* обладает антипролиферативной и цитотоксической активностью в отношении всех раковых клеток, взятых в эксперимент, не оказывая влияния на нормальные клетки HEK-293. Выявленные эффекты опосредованы присутствием флавоноидов и гидроксикоричных кислот в растительном экстракте [36].

***Artemisia campestris* L.**

В исследовании влияния на клеточные линии эстроген-зависимой аденокарциномы молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки наименьшую цитотоксическую активность в сравнении с *A. arborescens*, *A. absinthium*, *A. vulgaris*, *A. scoparia*, *A. santonicum* проявил экстракт *A. campestris* [17]. Выявлена цитотоксическая активность против клеток рака толстой кишки (HT-29) у эфирного масла и различных экстрактов *A. campestris*. Данное действие эфирного масла обусловлено за счет высокого содержания α -пинена, β -пинена и лимонена, у экстрактов – за счет веществ фенольной природы [37]. Также было замечено, что эфирное масло *A. campestris* проявило выраженный антипролиферативный эффект в отношении клеточных линий MCF-7 и RKO по сравнению с известным химиотерапевтиче-

ским средством доксорубицином. Такая активность эфирного масла связана с повышенной экспрессией p21 и индукцией апоптоза. Кроме того, эфирное масло имело сниженный цитотоксический эффект на HEK-293 Т по сравнению с наблюдаемым эффектом в линиях раковых клеток, что указывает на потенциальное терапевтическое окно между обработанными ЭМ раковыми и нормальными клетками [38].

***Artemisia capillaris* Thunb.**

Цитотоксичность этанольного экстракта листьев *A. capillaris* была проверена в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы (Huh7 и HepG2). Выявлено, что экстракт подавлял рост опухоли в модели *ex vivo*, а также в ксенотрансплантате мыши *in vivo*, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток и индуцируя апоптоз за счет регуляции пути PI3K/AKT [39].

Интерлейкин-6 (IL-6)/преобразователь сигнала и активатор сигнального пути транскрипции 3 (STAT3) играет решающую роль в развитии и прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы (HCC). Экстракт *A. capillaris* значительно подавлял рост и образование колоний клеток HCC. Кроме того, он ингибировал активацию STAT3 с помощью IL-6 и значительно подавлял миграцию клеток. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что спиртовой экстракт *A. capillaris* способен оказывать различные противоопухолевые эффекты в отношении HCC посредством модуляции пути IL-6/STAT3. Но еще предстоит идентифицировать компоненты, ответственные за ингибирование STAT3, и раскрыть основной молекулярный механизм [40]. В другом эксперименте с той же клеточной линией рака выявлено, что этилацетатная фракция *A. capillaris* значительно ингибировала рост опухоли в модели ксенотрансплантата мышей HCC за счет подавления сигнального пути PI3K/AKT [41].

В обзоре 2017 г., посвященном биологической активности эфирных масел, отмечено, что эфирное масло *A. capillaris* проявило цитотоксическое действие и индуцировало апоптоз в клетках эпидермоидной карциномы ротовой полости человека (KB). Данный эффект прямо пропорционален времени экспозиции. Предполагается, что механизм гибели клеток связан с 38/ядерным фактором каппа β (NF- κ B) и JNK/Bcl-2-опосредованными путями, активацией каспазы [42].

***Artemisia herba-alba* Asso**

Метанольные экстракты *Artemisia herba-alba* были протестированы в отношении нескольких клеточных линий: карциномы мочевого пузыря человека RT-112 [43], карциномы гортани человека Hep2 [43, 44], миелогенной лейкемии человека K562 [43], гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2), рака легкого (A549) [44]. В качестве контроля использова-

лись моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) [43], нормальные клетки печени (THLE2) и нормальные клетки легких [44]. Замечено, что экстракты *A. herba-laba* проявили сильное цитотоксическое и антипролиферативное действия на раковые клетки человека, взятые в эксперимент. Напротив, нормальные клетки печени (THLE2), а также нормальные клетки легких показали очень низкую чувствительность к тестируемым экстрактам. Выявлена корреляционная зависимость между противоопухолевой активностью на клетки Hep2, RT-112 и K562 и содержанием дубильных веществ на клетках, тогда как содержание флавоноидов коррелирует только с противоопухолевой активностью в отношении клеток линии K562 [43]. Апоптотический эффект испытуемых образцов в отношении клеток HepG2 обусловлен активацией p53 и Bax и снижением уровня экспрессии Bcl-2. Тем не менее, цитотоксического эффекта при воздействии растительных экстрактов на нормальные клеточные линии не зарегистрировано [44]. В другой работе [45] был отмечен цитотоксический дозозависимый эффект ЭМ *A. herba-alba* на линию раковых клеток CEM.

***Artemisia nilagirica* (C.B.Clarke) Pamp.**

В работе [46] было изучено влияние этанольных экстрактов *A. nilagirica* на различные клеточные культуры рака: толстой кишки (DLD-1), легких (A-549), молочной железы (MCF-7) и нормальные клетки VERO, выбранные в качестве контроля. В ходе эксперимента наблюдали сильную цитотоксичность в отношении тестируемых культур рака сопоставимую с доксорубицином, наряду с умеренным воздействием на нормальные клетки. Причем, наиболее выраженные цитотоксические эффекты установлены в отношении DLD-1, что указывает на селективность испытуемых экстрактов *A. nilagirica* [46]. В другом исследовании [47] в качестве модельной системы была выбрана клеточная культура (MDA-MB-231), поскольку метастазирование является основной причиной смертности при раке молочной железы, а в качестве контроля использовали необработанные растительным экстрактом клетки MDA-MB-231. В результате эксперимента идентифицировали активацию сигнального пути (TGF- β), который как известно, активирует путь апоптоза на ранних стадиях роста опухоли.

***Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal**

В эксперименте протестирован этанольный экстракт травы *A. princeps* Pamp. в отношении клеток рака толстой кишки [48]. Выявлено, что испытуемый образец способствует апоптозу посредством ослабления продукции провоспалительных цитокинов за счет инактивации транскрипционного фактора NF- κ B, и снижения патологической инфильтрации иммунных клеток. В результате останавливается повреждение ткани толстой кишки, вызванное воспалением, и, как следствие, подавляется канцерогенез. Исследу-

емый экстракт ингибирует экспрессию антиапоптотического белка посредством инактивации NF- κ B в раковых клетках толстой кишки через каспазозависимый механизм [48]. В исследовании [49] было оценено воздействие активной флавоноидсодержащей фракции *A. princeps* на культуру клеток рака шейки матки. Выявлено, что данная фракция индуцирует апоптоз клеток HeLa, и ингибирует рост опухоли *in vivo* у мышей с ксенотрансплантатом за счет митохондриальной гибели опосредованной каспазой. Такие эффекты связаны с содержанием флавоноидов, сесквитерпеновых лактонов в исследуемых растительных экстрактах.

Метанольный экстракт *A. princeps* оказал антипролиферативный эффект за счет остановки клеточного цикла и подавления роста клеток гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, апоптотическое действие испытуемого образца обусловлено снижением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и повышением концентрации проапоптотического белка Bax [50].

***Artemisia turanica* Krasch.**

В исследовании определены цитотоксические эффекты различных экстрактов *A. turanica* на две линии лейкозных раковых клеток человека (K562 и HL-60) и на нормальные клетки J774 [51]. Экстракты *A. turanica* оказали наиболее выраженное антипролиферативное действие на раковые клетки, в то время как нормальные клетки не были подвержены их воздействию [51]. Цитотоксическая активность масла *A. turanica* была проверена на лимфоцитах и клетках HeLa [52]. Масло инактивировало клетки HeLa, не оказав существенного влияния на лимфоциты.

Мало изученные виды рода *Artemisia* L.

Gordanian с соавторами [23] изучал влияние метанольных экстрактов *Artemisia incana* (L.) Druce, *Artemisia spicigera* C. Koch и *Artemisia fragrans* Willd. на клетки линии рака молочной железы (MCF7). Установлена цитотоксическая активность экстракта листьев *A. incana* в отличие от экстрактов *A. spicigera* и *A. fragrans*, которые не только не оказали цитотоксический эффект, но и способствовали увеличению количества раковых клеток.

Ряд работ посвящен изучению воздействия метанольных экстрактов *Artemisia arborescens* L., *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit., *Artemisia santonicum* L. на различные линии раковых клеток человека [17]. Среди исследуемых образцов экстракт *A. scoparia* оказал сильное влияние на клетки лейкемии человека (THP1) [53], рака молочной железы (MCF7) и шейки матки (HeLa), наряду с умеренным воздействием на клетки рака легкого (A549) и нормальные клетки человека [17]. Такая активность экстракта обусловлена фенольными соединениями и сесквитерпеновыми лактонами [53]. Экстракты *A. santonicum* и *A. arbo-*

rescens не проявили активности в отношении A549, но оказали слабое воздействие на другие клеточные линии [17]. Кроме того, метанольный экстракт *A. scoparia* оказал генопротекторное действие после воздействия четыреххлористого углерода (CCl_4), провоцирующего повреждения ДНК. Введение крысам экстракта в дозе 300 мг/кг значительно уменьшило повреждения ДНК [54].

В другом исследовании [55] оценивали антипролиферативную активность на клеточные линии рака молочной железы человека T47D и HS578T, после обработки метанольными экстрактами некоторых видов полыни (*Artemisia stolonifera* (Maxim.) Kom., *Artemisia selengensis* Turcz. ex Besser, *Artemisia japonica* Thunb., *Artemisia Montana* (Nakai) Pamp., *Artemisia sylvatica* Maxim., *Artemisia keiskeana* Miq., *A. capillaris* и *A. scoparia*). Выявлено, что все экстракты показали одинаковую антипролиферативную активность в зависимости от дозы и времени в клетках HS578T. Хотя экстракты в более низких концентрациях и за более короткое время стимулировали рост клеток T47D, антипролиферативное же действие экстрактов на клетки T47D при более высоких концентрациях (>100 мг/мл) было значительно выше, чем у клеток HS578T [55]. В другой работе было изучено воздействие экстрактов этих же видов полыней [56], но уже в отношении другой клеточной культуры рака – MCF-7. Наблюдался двухфазный эффект: экстракты ингибировали пролиферацию при высоких концентрациях и стимулировали ее при низких. Тем не менее, все испытуемые экстракты индуцировали апоптоз при высокой концентрации (200 мкг/мл).

Выявлена цитотоксическая активность эфирных масел *Artemisia lavandulifolia* DC., *Artemisia aucheri* Boiss. и *Artemisia ciniformis* Krasch. & Popov ex Poljakov в отношении клеточной линии рака матки (HeLa) [57–59], при минимальном влиянии на лимфоциты человека [58, 59]. Отмечено, что ЭМ листьев *A. lavandulifolia* приводит к гибели раковые клетки путем апоптоза, опосредованным каспазой-3-PARP [57]. Экстракт *A. aucheri* показал цитотоксическое действие на клетки нейробластомы (SKNMC) за счет апоптоза, вызванного нарушением митохондриального мембранного потенциала, активации каспаз и увеличения проапоптотических генов [60]. Различные экстракты *A. ciniformis* показали высокие антипролиферативные эффекты на клеточные линии HL-60 и K562. Данный эффект опосредован повреждением ДНК и увеличением количества проапоптотического белка Bax. Отмечено также, что экстракты не оказали влияния на макрофаги (J774) [61]. На такие же миелоидные клеточные линии (HL-60 и K562) действовали различными экстрактами другого вида – *Artemisia armenica* Lam., с целью исследования их цитотоксического и апоптотического действий. В качестве контроля использовали клетки J774 [62]. Результаты подтверждают цитотоксические и апоптотические эффекты ис-

пытуемых образцов на линии раковых клеток K562 и HL-60, без воздействия на клетку J774.

Изучено влияние различных экстрактов *Artemisia dracunculus* L. в отношении лимфобластомы L5178Y *in vivo* на лабораторных животных и *in vitro* [63]. Испытуемые экстракты полыни эстрагон подавляли рост опухолевых клеток, что обусловлено содержанием в них полифенольных соединений и алкамидов. В другой работе [64] изучена противоопухолевая эффективность этанольного экстракта *A. dracunculus*, а также соединений, выделенных из него, на культивируемые клетки плоскоклеточного рака пищевода EC-109 (ESCC). Выявлена апоптотическая активность экстракта за счет повреждения ДНК и снижения мембранного потенциала митохондрий в клетках EC-109 [64]. Аналогичный механизм апоптоза выявлен и для этилацетатного экстракта другого вида полыни – *Artemisia indica* Willd. в эксперименте с клеточными линиями MCF-7, BHY, MiaPaCa-2, Colo-205 и A-549 [65]. В результате исследования выявлено сильное ингибирующее действие у тестируемого экстракта в отношении взятых в эксперимент линий раковых клеток [65]. В данном исследовании [66] оценивали цитотоксическую и апоптотическую активности этанольных экстрактов *Artemisia kopetdaghensis* Krasch. & Poljakov на клеточную линию ПКР (ACHN). Жизнеспособность клеток снижалась под действием всех растительных экстрактов в клетках ACHN по сравнению с контролем. Результаты показали, что тестируемые экстракты ингибируют рост клеток ACHN в зависимости от концентрации и времени. Кроме того, в качестве возможного механизма действия предлагается апоптоз [66]. В недавней работе [67] было изучено воздействие спиртового экстракта *Artemisia macrocephala* Jacq. на клеточную культуру гепатомы человека HepG2. Испытуемый образец продемонстрировал сильное антипролиферативное действие в отношении линии клеток рака печени человека HepG2 [67]. У этанольного экстракта *Artemisia quettensis* Podlech. было отмечено цитотоксическое действие на клеточную линию HT29 [68].

Изучена цитотоксическая активность спиртового экстракта *Artemisia marschalliana* Sprengel. в отношении карциномы желудка человека (AGS) и линий клеток фибробластов мышей L929, взятых в качестве контроля [69]. Губительное действие испытуемого экстракта оказал на культуру клеток AGS в концентрации 60 мг/мл, практически не оказав влияния на нормальные клетки [69]. В другом исследовании было выявлено цитотоксическое действие эфирного масла *A. marschalliana* на клеточную линию аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7). Такой эффект ученые связывают с синергетическим действием терпеноидов, входящих в состав эфирного масла *A. marschalliana* [70].

В следующей работе [71] было изучено влияние этанольного экстракта *Artemisia monosperma* Delile в отношении различных клеточных культур рака (LNCaP,

Colo-205, HEC-1A, OVCAR-3, HepG2, MCF-7, 293, Karpas 299, A549, SU-DHL-1, YC, OSTR, HUT-102, T24P). В качестве контроля использовались нормальные лимфобластные клетки человека. Установлено, что экстракт *A. monosperma* проявил способность, зависимость от дозы и времени, уничтожать различные гематологические и солидные опухолевые клеточные линии человека. Данная активность опосредована апоптозом, индуцированным растительным экстрактом. Лизинговая активность экстракта специфична по отношению к опухолевым клеткам, так как растительные экстракты не оказали воздействия на первичные культуры здоровых клеток человека [71].

Для оценки цитотоксического потенциала различных экстрактов *Artemisia rupestris* L. *in vitro* использовались линии клеток лимфоцитарного лейкоза мышей (L1210) и моноцитарного лейкоза человека (THP-1) [72]. У экстрактов *A. rupestris* было выявлено цитотоксическое действие на клеточную линию THP-1 наряду с минимальным воздействием на клетки L1210. Данный результат обусловлен различной чувствительностью взятых в эксперимент линий клеток лейкоза к одному или нескольким биологически активным соединениям тестируемых экстрактов.

В недавнем исследовании [73] была проведена оценка этанольного экстракта *Artemisia santolinifolia* Turcz. ex Besser на его способность к химиосенсибилизации в сочетании с противоопухолевым препаратом доцетакселом (DTX) против немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Установлено, что экстракт *A. santolinifolia* синергетически усиливал цитотоксический эффект DTX, индуцируя апоптоз в клетках H23 через каспазозависимый путь, тогда как в клетках A549 избирательно увеличивал популяцию некротических клеток после снижения уровня GPX4 и активации АФК. Способность экстракта *A. santolinifolia* к химиосенсибилизации в сочетании с DTX тесно связана с синергическим ингибированием сигнальной молекулы онкогенеза STAT3 в обеих клеточных линиях и одновременным подавлением белка сурвивина, который является ингибитором апоптоза. Выявлено, что экстракт *A. santolinifolia* может усиливать апоптоз раковых клеток, индуцированный DTX, подавляя экспрессию антиапоптотических белков, и запуская различные пути гибели раковых клеток.

В данном исследовании [74] были протестированы различные клеточные культуры рака человека: HT-29 (рак толстой кишки), BGC-823 (рак желудка) и HepG-2 (гепатоцеллюлярный рак) после обработки водными экстрактами *Artemisia selengensis* Turcz. Экстракты проявили противораковую активность в отношении HT-29, BGC823 и противоопухолевую активность в отношении HepG-2. Кроме того, испытываемые образцы в наибольшей степени ингибировали клетки карциномы толстой кишки HT-29. Такую активность ученые связывают с полисахаридами, содержащимися в испытываемых экстрактах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре представлена информация об исследованиях противораковой активности видов рода *Artemisia* L. Растения рода *Artemisia* L. способны оказывать цитостатическое и цитотоксическое действие на различные линии раковых клеток. Наиболее часто использовались в исследованиях линии MCF-7, HeLa, HepG-2 и HL. При этом большая часть испытываемых видов полыней показали свою эффективность именно в отношении клеток линии рака молочной железы MCF-7. Несмотря на представленную степень изученности данного направления, остается нерешенным ряд вопросов. Наиболее исследованы в отношении цитотоксической активности *A. absinthium* и *A. vulgaris*, поэтому в этом аспекте перспективно изучение и других близкородственных видов рода *Artemisia* L. Кроме того, перспективным направлением является изучение влияния на нормальные культуры клеток и в сравнении с положительным контролем. Недостаточно еще изучена информация об активных компонентах исследуемых представителей рода полынь, отвечающих за противоопухолевый эффект. В связи с этим, актуальным остается детальное изучение пула вторичных метаболитов различных видов рода *Artemisia* L. с целью достоверного определения компонентов, отвечающих за проявление противоракового действия. Кроме того, необходимы доклинические исследования *in vivo* и клинические испытания для подтверждения выявленной в экспериментах противоопухолевой активности различных экстрактов, эфирных масел полыней. К тому же, актуальными будут исследования в рамках разработки, стандартизации эффективных лекарственных препаратов на основе видов рода *Artemisia* L.

Выраженная специфическая цитотоксичность в отношении раковых клеток и одновременно слабое повреждающее воздействие видов рода *Artemisia* L. на здоровые клетки организма открывают перспективу их применения в качестве потенциальных препаратов-партнеров, обладающих синергетическим эффектом, как средств аугментации противоопухолевой терапии, с целью оптимизации их воздействия, а также нивелирования их токсического влияния на нормальные клетки организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfeffer C. M., Singh A. T. K. Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):448. DOI: 10.3390/IJMS19020448.
2. An W., Lai H., Zhang Y., Liu M., Lin X., Cao S. Apoptotic Pathway as the Therapeutic Target for Anticancer Traditional Chinese Medicines. *Front Pharmacol.* 2019;10:758. DOI: 10.3389/fphar.2019.00758.
3. Rajandeep K., Karan K., Harpreet K. Plants as a source of anticancer agents. *J Nat Pro. Plant.* 2011;1(1):119–124.
4. Стуков А. Н., Бланк М. А., Семиглазова Т. Ю., Беляев А. М., ред. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича. СПб: Вопросы онкологии; 2017. 512 с.
5. Bora K. S., Sharma A. The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharm. Biol.* 2011;49(1):101–109. DOI: 10.3109/13880209.2010.497815.

6. Буданцев А. Л., ред. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Семейство Asteraceae (Compositae). Роды Achillea–Doronicum. СПб, М.: Товарищество научных изданий КМК; 2012. Т. 5. Ч. 1. 320 с.
7. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from Artemisia Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *J Anal Methods Chem.* 2015;2015:247685. DOI: 10.1155/2015/247685.
8. Рандалова Т. Э. Сесквитерпеновые лактоны растений рода *Artemisia* L. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019;64(4):3–9. DOI: 10.18101/2306-1995-2019-4-3-9.
9. Bailén M., Julio L. F., Diaz C. E., Sanz J., Martínez-Díaz R. A., Cabrera R., Burillo J., Gonzalez-Coloma A. Chemical composition and biological effects of essential oils from *Artemisia absinthium* L. cultivated under different environmental conditions. *Ind Crop Prod.* 2013;49:102–107. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.04.055.
10. Haider S. Z., Andola H. C., Mohan M. Constituents of *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm. from Uttarakhand Himalaya: A Source of Artemisia Ketone. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(3):265–267. DOI: 10.4103/0250-474X.106074.
11. Wang X., Zhao X., Bin Y., Dong H., Liu D., Huang L. Combination of ultrasonic-assisted extraction with RRLC–QQQ method for the determination of artemisinin in the Chinese herb *Artemisia annua* L. *Phytochem Anal.* 2011;22(3):280–284. DOI: 10.1002/pca.1277.
12. Suberu J. O., Romero-Canelón I., Sullivan N., Lapkin A. A., Barker G. C. Comparative cytotoxicity of artemisinin and cisplatin and their interactions with chlorogenic acids in MCF7 breast cancer cells. *Chem Med Chem.* 2014;9(12):2791–2797. DOI: 10.1002/cmdc.201402285.
13. Feng X., Cao S., Qiu F., Zhang B. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacol Ther.* 2020;216:107650. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107650.
14. Lai H. C., Singh N. P., Sasaki T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Invest New Drugs.* 2013;31(1):230–246. DOI: 10.1007/s10637-012-9873-z.
15. Koyuncu I. Evaluation of anticancer, antioxidant activity and phenolic compounds of *Artemisia absinthium* L. extract. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018;64(3):25–34. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.3.5.
16. Mirkin V., Berrebi A., Rakhman I., Haran M., Shvidel L. The role of the plant artemisia in survival and induction of apoptosis of b cells in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Harefuah.* 2017;156(2):86–88.
17. Erel B., Aydin F., Ballar P. In vitro cytotoxic properties of six *Artemisia* L. species. *Turk J Pharm Sci.* 2011;8(3):247–252.
18. Gordanian B., Behbahani M., Carapetian J., Fazilati M. I. Cytotoxic effect of *Artemisia absinthium* L. grown at two different altitudes on human breast cancer cell line MCF7. *Research in Medicine.* 2012;36(3):124–131.
19. Mughees M., Samim M., Ahmad S., Wajid S. Comparative analysis of the cytotoxic activity of extracts from different parts of *A. absinthium* L. on breast cancer cell lines and correlation with active compounds concentration. *Plant Biosyst.* 2018;153(4):569–579. DOI: 10.1080/11263504.2018.1527792.
20. Shafi G., Hasan T. N., Syed N. A., Al-Hazzani A. A., Alshatwi A. A., Jyothi A., Munshi A. *Artemisia absinthium* (AA): a novel potential complementary and alternative medicine for breast cancer. *Mol Biol Rep.* 2012;39(7):7373–7379. DOI: 10.1007/s11033-012-1569-0.
21. Uğur D., Güneş H., Güneş F., Mammadov R. Cytotoxic activities of certain medicinal plants on different cancer cell lines. *Turkish J Pharm Sci.* 2017;14:222–230. DOI: 10.4274/tjps.80299.
22. Sultan M. H., Zuwaiel A. A., Moni S. S., Alshahrani S., Alqah-tani S. S., Madkhali O., Elmobark M. E. Bioactive Principles and Potentiality of Hot Methanolic Extract of the Leaves from *Artemisia absinthium* L. "in vitro" Cytotoxicity Against Human MCF-7 Breast Cancer Cells, Antibacterial Study and Wound Healing Activity". *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(15):1711–1721. DOI: 10.2174/1389201021666200928150519.
23. Gordanian B., Behbahani M., Carapetian J., Fazilati M. In vitro evaluation of cytotoxic activity of flower, leaf, stem and root extracts of five *Artemisia* species. *Res Pharm Sci.* 2014;9(2):91–96.
24. Ali M., Iqbal R., Safdar M., Murtaza S., Mustafa G., Sajjad M., Bukhari S. A., Huma T. Antioxidant and antibacterial activities of *Artemisia absinthium* and Citrus paradisi extracts repress viability of aggressive liver cancer cell line. *Mol Biol Rep.* 2022;49(4):3367–3367. DOI: 10.1007/s11033-021-07103-4.
25. Nazeri M., Mirzaie-Asl A., Saidijam M., Moradi M. Methanolic extract of *Artemisia absinthium* prompts apoptosis, enhancing expression of Bax/Bcl-2 ratio, cell cycle arrest, caspase-3 activation and mitochondrial membrane potential destruction in human colorectal cancer HCT-116 cells. *Mol Biol Rep.* 2020;47(11):8831–8840. DOI: 10.1007/s11033-020-05933-2.
26. Ali A., Rahman K., Jahan N., Jamil A., Rashid A., Shah S. M. A. Protection of DNA during oxidative stress and cytotoxic potential of *Artemisia absinthium*. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(1 Suppl):295–299.
27. Martínez-Díaz R. A., Ibáñez-Escribano A., Burillo J., de las Heras L., del Prado G., Agulló-Ortuño M. T., Julio L. F., González-Coloma A. Trypanocidal, trichomonocidal and cytotoxic components of cultivated *Artemisia absinthium* Linnaeus (Asteraceae) essential oil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(5):693–699. DOI: 10.1590/0074-02760140129.
28. Nawab A., Yunus M., Mahdi A. A. Gupta S. Evaluation of anticancer properties of medicinal plants from the Indian sub-continent. *Mol Cell Pharmacol.* 2011;3(1):21–29. DOI: 10.4255/mcpharmacol.11.04.
29. Sharmila K., Padma P. R. Anticancer activity of *Artemisia vulgaris* on hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Int J Pharm Pharmacol Sci.* 2013;5(3):479–483.
30. Lian G., Li F., Yin Y., Chen L., Yang J. Herbal extract of *Artemisia vulgaris* (mugwort) induces antitumor effects in HCT-15 human colon cancer cells via autophagy induction, cell migration suppression and loss of mitochondrial membrane potential. *J BUON.* 2018;23(1):73–78.
31. Abdelhamed S., Yokoyama S., Hafiyani L., Kalauni S. K., Hayakawa Y., Awale S., Saiki I. Identification of plant extracts sensitizing breast cancer cells to TRAIL. *Oncol Rep.* 2013;29(5):1991–1998. DOI: 10.3892/or.2013.2293.
32. Ly B. T. K., Ly D. M., Linh P. H., Son H. K., Ha N. L., Chi H. T. Screening of medicinal herbs for cytotoxic activity to leukemia cells. *J BUON.* 2020;25(4):1989–1996.
33. Jakovljević M. R., Grujić D., Vukajlović J. T., Marković A., Milutinović M. G., Stanković M. S., Vuković N. L., Vukić M., Milošević-Djordjević O. In vitro study of genotoxic and cytotoxic activities of methanol extracts of *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia alba* Turra. *S Afr J Bot.* 2020;132:117–126. DOI: 10.1016/j.sajb.2020.04.016.
34. Saleh A. M., Aljada A., Rizvi S. A., Nasr A., Alaskar A. S., Williams J. D. In vitro cytotoxicity of *Artemisia vulgaris* L. essential oils mediated by a mitochondria-dependent apoptosis in HL-60 leukemic cell line. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14(1):226. DOI: 10.1186/1472-6882-14-226.
35. Almahdawy S. S., Said A. M., Abbas I. S., Dawood A. H. The evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of the essential oil extracted from the aerial parts of southernwood herb (*Artemisia abrotanum* L.) that recently grown in Iraq. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(10):3847. DOI: 10.22159/ajpcr.2017.10i10.21725.
36. Elansary H. O., Szopa A., Kubica P., Ekiert H., El-Ansary D. O., Al-Manna F. A., Mahmoud E. A. Polyphenol content and biological activities of *Ruta graveolens* L. and *Artemisia abrotanum* L. in Northern Saudi Arabia. *Processes.* 2020;8(5):531. DOI: 10.3390/pr8050531.
37. Akrouf A., Gonzalez L. A., El Jani H., Madrid P. C. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(2):342–347. DOI: 10.1016/j.fct.2010.11.003.
38. Beeby E., Magalhães M., Poças J., Collins T., Lemos M. F. L., Barros L., Ferreira I. C. F. R., Cabral C., Pires I. M. Secondary metabolites (essential oils) from sand-dune plants induce cytotoxic effects in cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2020;258:112803. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112803.
39. Kim J., Jung K. H., Yan H. H., Cheon M. J., Kang S., Jin X., Park S., Oh M. S., Hong S. S. *Artemisia Capillaris* leaves inhibit cell proliferation and induce apoptosis in hepatocellular carcinoma. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):147. DOI: 10.1186/s12906-018-2217-6.
40. Jang E., Kim S. Y., Lee N. R., Yi C. M., Hong D. R., Lee W. S., Kim J. H., Lee K. T., Kim B. J., Lee J. H., Inn K. S. Evaluation of antitumor activity of *Artemisia capillaris* extract against hepatocellular carcinoma through the inhibition of IL-6/STAT3 signaling axis. *Oncol Rep.* 2017;37(1):526–532. DOI: 10.3892/or.2016.5283.
41. Yan H., Jung K. H., Kim J., Rummman M., Oh M. S., Hong S. S. *Artemisia capillaris* extract AC68 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma by blocking the PI3K/AKT pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;98:134–141. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.043.
42. Sharifi-Rad J., Sureda A., Tenore G. C., Daglia M., Sharifi-Rad M., Valussi M., Tundis R., Sharifi-Rad M., Loizzo M. R., Ademiluyi A. O., Sharifi-Rad R., Ayatollahi S. A., Iriti M. Biological Activities of Essen-

- tial Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems. *Molecules*. 2017;22(1):70. DOI: 10.3390/molecules22010070.
43. Khelifi D., Sghaier R. M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M., Bouajila J. Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalcensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food Chem Toxicol*. 2013;55:202–208. DOI: 10.1016/j.fct.2013.01.004.
 44. Mohammed H., Alsenosy N., Ebeed N., Fahmy K. Estimation of anticancer effect of methanolic extract of *Artemisia herba alba* on human cancer cell lines. *Arab Universities Journal of Agricultural Sciences*. 2019;27(4):2215–2222. DOI: 10.21608/ajs.2019.19168.1112.
 45. Tilaoui M., Mouse H. A., Jaafari A., Aboufatima R., Chait A., Ziad A. Chemical composition and antiproliferative activity of essential oil from aerial parts of a medicinal herb *Artemisia herba-alba*. *Rev Bras Farmacogn*. 2011;21(4):781–785. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000114.
 46. Sahu N., Meena S., Shukla V., Chaturvedi P., Kumar B., Datta D., Arya K. R. Extraction, fractionation and re-fractionation of *Artemisia nilagirica* for anticancer activity and HPLC-ESI-QTOF-MS/MS determination. *J Ethnopharmacol*. 2018;213:72–80. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.029.
 47. Raju S. R., Balakrishnan S., Kollimada S., Chandrashekara K. N., Jampani A. Anti-tumor effects of *Artemisia nilagirica* extract on MDA-MB-231 breast cancer cells: deciphering the biochemical and biomechanical properties via TGF- β upregulation. *Heliyon*. 2020;6(10):e05088. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05088.
 48. Chung K.-S., Choi H.-E., Shin J.-S., Cho E. J., Cho Y. W., Choi J. H., Baek N. I., Lee K. T. Chemopreventive effects of standardized ethanol extract from the aerial parts of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal via NF- κ B inactivation on colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Food Chem Toxicol*. 2015;75:14–23. DOI: 10.1016/j.fct.2014.11.007.
 49. Ju H.-K., Lee H.-W., Chung, K.-S., Choi J. H., Cho J. G., Baek N. I., Chung H. G., Lee K. T. Standardized flavonoid-rich fraction of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal induces apoptosis via mitochondrial pathway in human cervical cancer HeLa cells. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(1):460–468. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.011.
 50. Choi E.-J., Kim G.-H. Antioxidant and anticancer activity of *Artemisia princeps* var. *orientalis* extract in HepG2 and Hep3B hepatoma cells. *Chin J Cancer Res*. 2013;25(5):536–543. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.10.02.
 51. Tayarani-Najaran Z., Sareban M., Gholami A., Emami S. A., Mojarab M. Cytotoxic and apoptotic effects of different extracts of *Artemisia turanica* Krasch. on K562 and HL-60 cell lines. *Scientific World Journal*. 2013;2013:628073. DOI: 10.1155/2013/628073.
 52. Taherkhani M. In vitro cytobiological effects of phytochemicals from *Artemisia turanica*. *J Rep Pharm Sci*. 2019;8(1):106–113.
 53. Khan K., Fatima H., Taqi M. M., Zia M., Ur-Rehman T., Mirza B., Haq I. U. Phytochemical and in vitro biological evaluation of *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit. for enhanced extraction of commercially significant bioactive compounds. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2015;2(3):77–86. DOI: 10.1016/j.jarmap.2015.04.002.
 54. Sajid M., Khan M. R., Shah N. A., Ullah S., Younis T., Majid M., Ahmad B., Nigussie D. Proficiencies of *Artemisia scoparia* against CCl₄ induced DNA damages and renal toxicity in rat. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12906-016-1137-6.
 55. Choi E., Park H., Lee J., Kim G. Anticancer, antiobesity, and anti-inflammatory activity of *Artemisia* species in vitro. *J Tradit Chin Med* 2013;33(1):92–97. DOI: 10.1016/s0254-6272(13)60107-7.
 56. Choi E., Kim G. Effect of artemisia species on cellular proliferation and apoptosis in human breast cancer cells via estrogen receptor-related pathway. *J Tradit Chin Med*. 2013;33(5):658–663. DOI: 10.1016/s0254-6272(14)60038-8.
 57. Zhang L., Lv X., Shao L., Ma Y. F., Cheng W. Z., Gao H. T. Essential oil from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis and necrosis of HeLa cells. *Zhong Yao Cai*. 2013;36(12):1988–1992.
 58. Taherkhani M. Chemical constituents, total phenolic content, antimicrobial, antioxidant and radical scavenging properties, chelating ability, tyrosinase inhibition and in vitro cytotoxic effects of *Artemisia aucheri* herbs. *Pharm Chem J*. 2017;50(11):736–745. DOI: 10.1007/s11094-017-1523-5.
 59. Taherkhani M. Chemical constituents, antimicrobial, cytotoxicity, mutagenic and antimutagenic effects of *Artemisia ciniformis*. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(3):471–481.
 60. Ahmadi F., Mojarab M., Ghazi-Khansari M., Hosseinzadeh L. A semipolar fraction of petroleum ether extract of *Artemisia aucheri* induces apoptosis and enhances the apoptotic response to doxorubicin in human neuroblastoma SK-NMC cell line. *Res Pharm Sci*. 2015;10(4):335–344.
 61. Tayarani-Najaran Z., Hajian Z., Mojarab M., Emami S. A. Cytotoxic and apoptotic effects of extracts of *Artemisia ciniformis* Krasch. & Popov ex Poljakov on K562 and HL-60 cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7055–7059. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.17.7055.
 62. Mojarab M., Lagzianb M., Emami S. A. Asilic J., Tayarani-Najaran Z. In-vitro anti-proliferative and apoptotic activity of different fractions of *Artemisia armeniaca*. *Rev Bras Farmacogn*. 2013;23(5):783–788. DOI: 10.1590/S0102-695X2013000500010.
 63. Navarro-Salcedo M. H., Delgado-Saucedo J. I., Siordia-Sánchez V. H., González-Ortiz L. J., Castillo-Herrera G. A., Puebla-Pérez A. M. *Artemisia dracunculoides* extracts obtained by organic solvents and supercritical CO₂ produce cytotoxic and antitumor effects in mice with L5178Y lymphoma. *J Med Food*. 2017;20(11):1076–1082. DOI: 10.1089/jmf.2017.0044.
 64. Hong L., Ying S. H. Ethanol extract and isolated constituents from *Artemisia dracunculoides* inhibit esophageal squamous cell carcinoma and induce apoptotic cell death. *Drug Res. (Stuttg)*. 2015;65(2):101–106. DOI: 10.1055/s-0034-1372647.
 65. Zeng Y. T., Jiang J. M., Lao H. Y., Guo J. W., Lun Y. N., Yang M. Antitumor and apoptotic activities of the chemical constituents from the ethyl acetate extract of *Artemisia indica*. *Mol Med Rep*. 2015;11(3):2234–2240. DOI: 10.3892/mmr.2014.3012.
 66. Hosseini A., Bakhtiari E., Khajavi Rad A., Shahraiki S., Mousavi S. H., Havakhah S., Amiri M. S. The Evaluation and Comparing of Cytotoxic Effects of *Ferula gummosa* Gum, *Scutellaria lindbergii*, *Kelussia odoratissima* and *Artemisia kopetdaghensis* Extracts on ACHN Cell Line. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(3):1104–1112.
 67. Nyamsambu A., Ahmed A., Khusbu F. Y., Oidovsambu S., Khan M. A., Zhou X., Fu J. J., Chen H. C. Anti-oxidant and Antiproliferative Activities of Mongolian Medicinal Plant Extracts and Structure Isolation of Gnetin-H Compound. *Med Chem*. 2021;17(9):963–973. DOI: 10.2174/1573406416666201106110117.
 68. Farahani Z. B., Mirzaie A., Ashrafi F., Hesari M. R., Chitgar A., Noorbazargan H., Rahimi A. Phytochemical composition and biological activities of *Artemisia quettensis* Podlech ethanol extract. *Nat Prod Res*. 2017;31(21):2554–2558. DOI: 10.1080/14786419.2017.1318385.
 69. Salehi S., Mirzaie A., Sadat Shandiz S. A., Noorbazargan H., Rahimi A., Yarmohammadi S., Ashrafi F. Chemical composition, antioxidant, antibacterial and cytotoxic effects of *Artemisia marschalliana* Sprengel extract. *Nat Prod Res*. 2017;31(4):469–472. DOI: 10.1080/14786419.2016.1174234.
 70. Asgharian P., Zadehkamand M., Delazar A., Safarzadeh E., Asnaashari S. Chemical Composition and Some Biological Activities of *Artemisia marschalliana* Essential Oil. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2019;6(4):71–77. DOI: 10.22127/rjp.2019.93527.
 71. Solowey E., Lichtenstein M., Sallon S., Paavilainen H., Solowey E., Lorberboum-Galsk H. Evaluating medicinal plants for anticancer activity. *Sci World J*. 2014;2014:721402. DOI: 10.1155/2014/721402.
 72. Nokerbek S., Sakipova Z., Chalupová M., Nejezchlebová M., Hošek J. Cytotoxic, anti-cancer, and anti-microbial effects of different extracts obtained from *Artemisia rupestris*. *Ceska Slov Farm*. 2017;66(1):15–22.
 73. Batbold U., Liu J.-J. *Artemisia santolinifolia*-Mediated Chemosensitization via Activation of Distinct Cell Death Modes and Suppression of STAT3/Survivin-Signaling Pathways in NSCLC. *Molecules*. 2021;26(23):7200. DOI: 10.3390/molecules26237200.
 74. Wang J., Lu H. D., Muhammad U., Wei Z. H., Lu Z. X., Bie X. M., Lu F. X. Ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Artemisia selengensis* Turcz. and its antioxidant and anticancer activities. *J Food Sci Technol*. 2016;53(2):1025–1034. DOI: 10.1007/s13197-015-2156-x.

REFERENCES

1. Pfeffer C. M., Singh A. T. K. Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):448. DOI: 10.3390/IJMS19020448.
2. An W., Lai H., Zhang Y., Liu M., Lin X., Cao S. Apoptotic Pathway as the Therapeutic Target for Anticancer Traditional Chinese Medicines. *Front Pharmacol*. 2019;10:758. DOI: 10.3389/fphar.2019.00758.
3. Rajandeep K., Karan K., Harpreet K. Plants as a source of anticancer agents. *J Nat Pro. Plant*. 2011;1(1):119–124.

4. Stukov A. N., Blank M. A., Semiglazova T. Yu., Belyaev A. M., editors. Pharmacotherapy of tumors. Dedicated to the memory of Mikhail Lazarevich Gershanovich. Saint Petersburg: Voprosy onkologii; 2017. 512 p. (In Russ.)
5. Bora K. S., Sharma A. The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharm. Biol.* 2011;49(1):101–109. DOI: 10.3109/13880209.2010.497815.
6. Budantsev A. L., editor. Plant resources of Russia. Wild flowering plants, their component composition and biological activity. The family *Asteraceae*. The genera *Achillea* to *Doronicum*. Saint Petersburg, Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2012. V. 5. P. 1. 320 p. (In Russ.)
7. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *J Anal Methods Chem.* 2015;2015:247685. DOI: 10.1155/2015/247685.
8. Randalova T. E. Sesquiterpene lactones of plants of the genus *Artemisia* L. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya.* 2019;64(4):3–9. (In Russ.) DOI: 10.18101/2306-1995-2019-4-3-9.
9. Bailén M., Julio L. F., Díaz C. E., Sanz J., Martínez-Díaz R. A., Cabrerá R., Burillo J., González-Coloma A. Chemical composition and biological effects of essential oils from *Artemisia absinthium* L. cultivated under different environmental conditions. *Ind Crop Prod.* 2013;49:102–107. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.04.055.
10. Haider S. Z., Andola H. C., Mohan M. Constituents of *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm. from Uttarakhand Himalaya: A Source of *Artemisia* Ketone. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(3):265–267. DOI: 10.4103/0250-474X.106074.
11. Wang X., Zhao X., Bin Y., Dong H., Liu D., Huang L. Combination of ultrasonic-assisted extraction with RRLC–QQQ method for the determination of artemisinin in the Chinese herb *Artemisia annua* L. *Phytochem Anal.* 2011;22(3):280–284. DOI: 10.1002/pca.1277.
12. Suberu J. O., Romero-Canelón I., Sullivan N., Lapkin A. A., Barker G. C. Comparative cytotoxicity of artemisinin and cisplatin and their interactions with chlorogenic acids in MCF7 breast cancer cells. *Chem Med Chem.* 2014;9(12):2791–2797. DOI: 10.1002/cmde.201402285.
13. Feng X., Cao S., Qiu F., Zhang B. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacol Ther.* 2020;216:107650. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107650.
14. Lai H. C., Singh N. P., Sasaki T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Invest New Drugs.* 2013;31(1):230–246. DOI: 10.1007/s10637-012-9873-z.
15. Koyuncu I. Evaluation of anticancer, antioxidant activity and phenolic compounds of *Artemisia absinthium* L. extract. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018;64(3):25–34. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.3.5.
16. Mirkin V., Berrebi A., Rakhman I., Haran M., Shvidel L. The role of the plant *artemisia* in survival and induction of apoptosis of b cells in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Harefuah.* 2017;156(2):86–88.
17. Erel B., Aydin F., Ballar P. In vitro cytotoxic properties of six *Artemisia* L. species. *Turk J Pharm Sci.* 2011;8(3):247–252.
18. Gordanian B., Behbahani M., Carapetian J., Fazilati M. I. Cytotoxic effect of *Artemisia absinthium* L. grown at two different altitudes on human breast cancer cell line MCF7. *Research in Medicine.* 2012;36(3):124–131.
19. Mughees M., Samim M., Ahmad S., Wajid S. Comparative analysis of the cytotoxic activity of extracts from different parts of *A. absinthium* L. on breast cancer cell lines and correlation with active compounds concentration. *Plant Biosyst.* 2018;153(4):569–579. DOI: 10.1080/11263504.2018.1527792.
20. Shafi G., Hasan T. N., Syed N. A., Al-Hazzani A. A., Alshatwi A. A., Jyothi A., Munshi A. *Artemisia absinthium* (AA): a novel potential complementary and alternative medicine for breast cancer. *Mol Biol Rep.* 2012;39(7):7373–7379. DOI: 10.1007/s11033-012-1569-0.
21. Uğur D., Güneş H., Güneş F., Mammadov R. Cytotoxic activities of certain medicinal plants on different cancer cell lines. *Turkish J Pharm Sci.* 2017;14:222–230. DOI: 10.4274/tjps.80299.
22. Sultan M. H., Zuwaiel A. A., Moni S. S., Alshahrani S., Alqah-tani S. S., Madkhali O., Elmobark M. E. Bioactive Principles and Potentiality of Hot Methanolic Extract of the Leaves from *Artemisia absinthium* L. "in vitro" Cytotoxicity Against Human MCF-7 Breast Cancer Cells, Antibacterial Study and Wound Healing Activity". *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(15):1711–1721. DOI: 10.2174/1389201021666200928150519.
23. Gordanian B., Behbahani M., Carapetian J., Fazilati M. In vitro evaluation of cytotoxic activity of flower, leaf, stem and root extracts of five *Artemisia* species. *Res Pharm Sci.* 2014;9(2):91–96.
24. Ali M., Iqbal R., Safdar M., Murtaza S., Mustafa G., Sajjad M., Bukhari S. A., Huma T. Antioxidant and antibacterial activities of *Artemisia absinthium* and *Citrus paradisi* extracts repress viability of aggressive liver cancer cell line. *Mol Biol Rep.* 2022;49(4):3367–3367. DOI: 10.1007/s11033-021-07103-4.
25. Nazeri M., Mirzaie-Asl A., Saidijam M., Moradi M. Methanolic extract of *Artemisia absinthium* prompts apoptosis, enhancing expression of Bax/Bcl-2 ratio, cell cycle arrest, caspase-3 activation and mitochondrial membrane potential destruction in human colorectal cancer HCT-116 cells. *Mol Biol Rep.* 2020;47(11):8831–8840. DOI: 10.1007/s11033-020-05933-2.
26. Ali A., Rahman K., Jahan N., Jamil A., Rashid A., Shah S. M. A. Protection of DNA during oxidative stress and cytotoxic potential of *Artemisia absinthium*. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(1 Suppl):295–299.
27. Martínez-Díaz R. A., Ibáñez-Escribano A., Burillo J., de las Heras L., del Prado G., Agulló-Ortuño M. T., Julio L. F., González-Coloma A. Trypanocidal, trichomonocidal and cytotoxic components of cultivated *Artemisia absinthium* Linnaeus (Asteraceae) essential oil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(5):693–699. DOI: 10.1590/0074-02760140129.
28. Nawab A., Yunus M., Mahdi A. A. Gupta S. Evaluation of anticancer properties of medicinal plants from the Indian sub-continent. *Mol Cell Pharmacol.* 2011;3(1):21–29. DOI: 10.4255/mcpharmacol.11.04.
29. Sharmila K., Padma P. R. Anticancer activity of *Artemisia vulgaris* on hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Int J Pharm Pharmacol Sci.* 2013;5(3):479–483.
30. Lian G., Li F., Yin Y., Chen L., Yang J. Herbal extract of *Artemisia vulgaris* (mugwort) induces antitumor effects in HCT-15 human colon cancer cells via autophagy induction, cell migration suppression and loss of mitochondrial membrane potential. *J BUON.* 2018;23(1):73–78.
31. Abdelhamed S., Yokoyama S., Hafiyani L., Kalauni S. K., Hayakawa Y., Awale S., Saiki I. Identification of plant extracts sensitizing breast cancer cells to TRAIL. *Oncol Rep.* 2013;29(5):1991–1998. DOI: 10.3892/or.2013.2293.
32. Ly B. T. K., Ly D. M., Linh P. H., Son H. K., Ha N. L., Chi H. T. Screening of medicinal herbs for cytotoxic activity to leukemia cells. *J BUON.* 2020;25(4):1989–1996.
33. Jakovljević M. R., Grujičić D., Vukajlović J. T., Marković A., Milutinović M. G., Stanković M. S., Vuković N. L., Vukić M., Milošević-Djordjević O. In vitro study of genotoxic and cytotoxic activities of methanol extracts of *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia alba* Turra. *S Afr J Bot.* 2020;132:117–126. DOI: 10.1016/j.sajb.2020.04.016.
34. Saleh A. M., Aljada A., Rizvi S. A., Nasr A., Alaskar A. S., Williams J. D. In vitro cytotoxicity of *Artemisia vulgaris* L. essential oils mediated by a mitochondria-dependent apoptosis in HL-60 leukemic cell line. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14(1):226. DOI: 10.1186/1472-6882-14-226.
35. Almahdawy S. S., Said A. M., Abbas I. S., Dawood A. H. The evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of the essential oil extracted from the aerial parts of southernwood herb (*Artemisia abrotanum* L.) that recently grown in Iraq. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(10):3847. DOI: 10.22159/ajpcr.2017.v10i10.21725.
36. Elansary H. O., Szopa A., Kubica P., Ekiert H., El-Ansary D. O., Al-Manna F. A., Mahmoud E. A. Polyphenol content and biological activities of *Ruta graveolens* L. and *Artemisia abrotanum* L. in Northern Saudi Arabia. *Processes.* 2020;8(5):531. DOI: 10.3390/pr8050531.
37. Akrouf A., Gonzalez L. A., El Jani H., Madrid P. C. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(2):342–347. DOI: 10.1016/j.fct.2010.11.003.
38. Beeby E., Magalhães M., Poças J., Collins T., Lemos M. F. L., Barros L., Ferreira I. C. F. R., Cabral C., Pires I. M. Secondary metabolites (essential oils) from sand-dune plants induce cytotoxic effects in cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2020;258:112803. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112803.
39. Kim J., Jung K. H., Yan H. H., Cheon M. J., Kang S., Jin X., Park S., Oh M. S., Hong S. S. *Artemisia Capillaris* leaves inhibit cell proliferation and induce apoptosis in hepatocellular carcinoma. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):147. DOI: 10.1186/s12906-018-2217-6.

40. Jang E., Kim S. Y., Lee N. R., Yi C. M., Hong D. R., Lee W. S., Kim J. H., Lee K. T., Kim B. J., Lee J. H., Inn K. S. Evaluation of antitumor activity of *Artemisia capillaris* extract against hepatocellular carcinoma through the inhibition of IL-6/STAT3 signaling axis. *Oncol Rep.* 2017;37(1):526–532. DOI: 10.3892/or.2016.5283.
41. Yan H., Jung K. H., Kim J., Rumman M., Oh M. S., Hong S. S. *Artemisia capillaris* extract AC68 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma by blocking the PI3K/AKT pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;98:134–141. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.043.
42. Sharifi-Rad J., Sureda A., Tenore G. C., Daglia M., Sharifi-Rad M., Valussi M., Tundis R., Sharifi-Rad M., Loizzo M. R., Ademiluyi A. O., Sharifi-Rad R., Ayatollahi S. A., Iriti M. Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemocology to Traditional Healing Systems. *Molecules.* 2017;22(1):70. DOI: 10.3390/molecules22010070.
43. Khelifi D., Sghaier R. M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M., Bouajila J. Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalcensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food Chem Toxicol.* 2013;55:202–208. DOI: 10.1016/j.fct.2013.01.004.
44. Mohammed H., Alsenosy N., Ebeed N., Fahmy K. Estimation of anticancer effect of methanolic extract of *Artemisia herba alba* on human cancer cell lines. *Arab Universities Journal of Agricultural Sciences.* 2019;27(4):2215–2222. DOI: 10.21608/ajs.2019.19168.1112.
45. Tilaoui M., Mouse H. A., Jaafari A., Aboufatima R., Chait A., Ziad A. Chemical composition and antiproliferative activity of essential oil from aerial parts of a medicinal herb *Artemisia herba-alba*. *Rev Bras Farmacogn.* 2011;21(4):781–785. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000114.
46. Sahu N., Meena S., Shukla V., Chaturvedi P., Kumar B., Datta D., Arya K. R. Extraction, fractionation and re-fractionation of *Artemisia nilagirica* for anticancer activity and HPLC-ESI-QTOF-MS/MS determination. *J Ethnopharmacol.* 2018;213:72–80. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.029.
47. Raju S. R., Balakrishnan S., Kollimada S., Chandrashekara K. N., Jampani A. Anti-tumor effects of *Artemisia nilagirica* extract on MDA-MB-231 breast cancer cells: deciphering the biochemical and biomechanical properties via TGF- β upregulation. *Heliyon.* 2020;6(10):e05088. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05088.
48. Chung K.-S., Choi H.-E., Shin J.-S., Cho E. J., Cho Y. W., Choi J. H., Baek N. I., Lee K. T. Chemopreventive effects of standardized ethanol extract from the aerial parts of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal via NF- κ B inactivation on colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Food Chem Toxicol.* 2015;75:14–23. DOI: 10.1016/j.fct.2014.11.007.
49. Ju H.-K., Lee H.-W., Chung, K.-S., Choi J. H., Cho J. G., Baek N. I., Chung H. G., Lee K. T. Standardized flavonoid-rich fraction of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal induces apoptosis via mitochondrial pathway in human cervical cancer HeLa cells. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(1):460–468. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.011.
50. Choi E.-J., Kim G.-H. Antioxidant and anticancer activity of *Artemisia princeps* var. *orientalis* extract in HepG2 and Hep3B hepatocellular carcinoma cells. *Chin J Cancer Res.* 2013;25(5):536–543. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.10.02.
51. Tayarani-Najaran Z., Sareban M., Gholami A., Emami S. A., Mojarab M. Cytotoxic and apoptotic effects of different extracts of *Artemisia turanica* Krasch. on K562 and HL-60 cell lines. *Scientific World Journal.* 2013;2013:628073. DOI: 10.1155/2013/628073.
52. Taherkhani M. In vitro cytobiological effects of phytochemicals from *Artemisia turanica*. *J Rep Pharma Sci.* 2019;8(1):106–113.
53. Khan K., Fatima H., Taqi M. M., Zia M., Ur-Rehman T., Mirza B., Haq I. U. Phytochemical and in vitro biological evaluation of *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit. for enhanced extraction of commercially significant bioactive compounds. *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2015;2(3):77–86. DOI: 10.1016/j.jarmap.2015.04.002.
54. Sajid M., Khan M. R., Shah N. A., Ullah S., Younis T., Majid M., Ahmad B., Nigussie D. Proficiencies of *Artemisia scoparia* against CCl₄ induced DNA damages and renal toxicity in rat. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12906-016-1137-6.
55. Choi E., Park H., Lee J., Kim G. Anticancer, antiobesity, and anti-inflammatory activity of *Artemisia* species in vitro. *J Tradit Chin Med* 2013;33(1):92–97. DOI: 10.1016/s0254-6272(13)60107-7.
56. Choi E., Kim G. Effect of artemisia species on cellular proliferation and apoptosis in human breast cancer cells via estrogen receptor-related pathway. *J Tradit Chin Med.* 2013;33(5):658–663. DOI: 10.1016/s0254-6272(14)60038-8.
57. Zhang L., Lv X., Shao L., Ma Y. F., Cheng W. Z., Gao H. T. Essential oil from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis and necrosis of HeLa cells. *Zhong Yao Cai.* 2013;36(12):1988–1992.
58. Taherkhani M. Chemical constituents, total phenolic content, antimicrobial, antioxidant and radical scavenging properties, chelating ability, tyrosinase inhibition and in vitro cytotoxic effects of *Artemisia aucheri* herbs. *Pharm Chem J.* 2017;50(11):736–745. DOI: 10.1007/s11094-017-1523-5.
59. Taherkhani M. Chemical constituents, antimicrobial, cytotoxicity, mutagenic and antimutagenic effects of *Artemisia ciniformis*. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(3):471–481.
60. Ahmadi F., Mojarab M., Ghazi-Khansari M., Hosseinzadeh L. A semipolar fraction of petroleum ether extract of *Artemisia aucheri* induces apoptosis and enhances the apoptotic response to doxorubicin in human neuroblastoma SKNMC cell line. *Res Pharm Sci.* 2015;10(4):335–344.
61. Tayarani-Najaran Z., Hajian Z., Mojarab M., Emami S. A. Cytotoxic and apoptotic effects of extracts of *Artemisia ciniformis* Krasch. & Popov ex Poljakov on K562 and HL-60 cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):7055–7059. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.17.7055.
62. Mojarab M., Lagzianb M., Emami S. A., Asilic J., Tayarani-Najaran Z. In-vitro anti-proliferative and apoptotic activity of different fractions of *Artemisia armeniaca*. *Rev Bras Farmacogn.* 2013;23(5):783–788. DOI: 10.1590/S0102-695X2013000500010.
63. Navarro-Salcedo M. H., Delgado-Saucedo J. I., Siordia-Sánchez V. H., González-Ortiz L. J., Castillo-Herrera G. A., Puebla-Pérez A. M. *Artemisia dracunculus* extracts obtained by organic solvents and supercritical CO₂ produce cytotoxic and antitumor effects in mice with L5178Y lymphoma. *J Med Food.* 2017;20(11):1076–1082. DOI: 10.1089/jmf.2017.0044.
64. Hong L., Ying S. H. Ethanol extract and isolated constituents from *Artemisia dracunculus* inhibit esophageal squamous cell carcinoma and induce apoptotic cell death. *Drug Res. (Stuttg).* 2015;65(2):101–106. DOI: 10.1055/s-0034-1372647.
65. Zeng Y. T., Jiang J. M., Lao H. Y., Guo J. W., Lun Y. N., Yang M. Antitumor and apoptotic activities of the chemical constituents from the ethyl acetate extract of *Artemisia indica*. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):2234–2240. DOI: 10.3892/mmr.2014.3012.
66. Hosseini A., Bakhtiari E., Khajavi Rad A., Shahraki S., Mousavi S. H., Havakhah S., Amiri M. S. The Evaluation and Comparing of Cytotoxic Effects of *Ferula gummosa* Gum, *Scutellaria lindbergii*, *Kelussia odoratissima* and *Artemisia kopetdaghensis* Extracts on ACHN Cell Line. *Iran J Pharm Res.* 2017;16(3):1104–1112.
67. Nyamsambu A., Ahmed A., Khusbu F. Y., Oidovsambu S., Khan M. A., Zhou X., Fu J. J., Chen H. C. Anti-oxidant and Antiproliferative Activities of Mongolian Medicinal Plant Extracts and Structure Isolation of Gnetin-H Compound. *Med Chem.* 2021;17(9):963–973. DOI: 10.2174/1573406416666201106110117.
68. Farahani Z. B., Mirzaie A., Ashrafi F., Hesari M. R., Chitgar A., Noorbazargan H., Rahimi A. Phytochemical composition and biological activities of *Artemisia quettensis* Podlech ethanolic extract. *Nat Prod Res.* 2017;31(21):2554–2558. DOI: 10.1080/14786419.2017.1318385.
69. Salehi S., Mirzaie A., Sadat Shandiz S. A., Noorbazargan H., Rahimi A., Yarmohammadi S., Ashrafi F. Chemical composition, antioxidant, antibacterial and cytotoxic effects of *Artemisia marschalliana* Sprengel extract. *Nat Prod Res.* 2017;31(4):469–472. DOI: 10.1080/14786419.2016.1174234.
70. Asgharian P., Zadehkamand M., Delazar A., Safarzadeh E., Asnaashari S. Chemical Composition and Some Biological Activities of *Artemisia marschalliana* Essential Oil. *Research Journal of Pharmacognosy.* 2019;6(4):71–77. DOI: 10.22127/rjp.2019.93527.
71. Solowey E., Lichtenstein M., Sallon S., Paavilainen H., Solowey E., Lorberbaum-Galsk H. Evaluating medicinal plants for anticancer activity. *Sci World J.* 2014;2014:721402. DOI: 10.1155/2014/721402.
72. Nokerbek S., Sakipova Z., Chalupová M., Nejezchlebová M., Hošek J. Cytotoxic, anti-cancer, and anti-microbial effects of different extracts obtained from *Artemisia rupestris*. *CeskaSlov Farm.* 2017;66(1):15–22.
73. Batbold U., Liu J.-J. *Artemisia santolinifolia*-Mediated Chemosensitization via Activation of Distinct Cell Death Modes and Suppression of STAT3/Survivin-Signaling Pathways in NSCLC. *Molecules.* 2021;26(23):7200. DOI: 10.3390/molecules26237200.
74. Wang J., Lu H. D., Muhammad U., Wei Z. H., Lu Z. X., Bie X. M., Lu F. X. Ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Artemisia selengensis* Turcz. and its antioxidant and anticancer activities. *J Food Sci Technol.* 2016;53(2):1025–1034. DOI: 10.1007/s13197-015-2156-x.