

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Турсунова Н.В.¹, Чуринов Б.В.¹, Клиникова М.Г.¹

¹*Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

Представлен обзор современных достижений в области изучения противоопухолевой активности природных соединений некоторых химических классов (хиноны, алкалоиды, изопреноиды). Показаны перспективы оценки фармакологической активности и биологических свойств веществ, выделенных из микробных, растительных и животных объектов как потенциальных противоопухолевых соединений на моделях опухолей *in vitro* и *in vivo*. Обсуждаются некоторые молекулярные механизмы действия природных соединений с противоопухолевой активностью, в том числе обусловленные нарушением процессов репликации, репарации, транскрипции, митотического деления, воздействием на специфические ферментные системы. Отмечена способность природных соединений модифицировать активность генов – регуляторов апоптоза, пролиферации, ангиогенеза. Рассмотрены вещества с цитостатическим и цитотоксическим типами действия, химические агенты, усиливающие дифференцировку клеток, оказывающие иммуностимулирующее действие и способствующие таким образом повышению эффективности иммунных реакций. Показано преимущество ряда исследованных природных соединений по сравнению с известными препаратами с противоопухолевым действием. Приведены данные о противоопухолевой эффективности некоторых растительных композиций, разрешенных в настоящее время к медицинскому применению. Отдельно обсуждаются природные вещества как средства адресной доставки химиотерапевтических соединений, способствующие избирательному попаданию цитостатиков в опухоль. Полиэтиологичность онкологических заболеваний диктует необходимость использования веществ с различным направлением лечебного воздействия. В этом аспекте природные соединения рассматриваются как перспективные химические платформы для разработки новых лекарственных средств с противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: опухолевый процесс, природные вещества, противоопухолевая активность, хиноны, алкалоиды, терпеноиды.

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF SOME NATURAL COMPOUNDS

Tursunova N.V.¹, Churin B.V.¹, Klinnikova M.G.¹

¹*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk; e-mail: pathol@inbox.ru*

The review of current scientific research about natural compounds of some chemical classes with antitumor activities (quinones, alkaloids, isoprenoids) is presented. The perspectives of pharmacological study of substances isolated from microbial, plant, and animal objects as potential antineoplastic agents on different cell lines and tumor models in experiments *in vitro* and *in vivo* in preclinical and clinical trials are shown. Some aspects of the mechanisms of action of natural compounds with antitumor activity associated with the disruption of transcription, reparation, tubulin formation, and exposure to specific enzyme systems are discussed. The ability of the compounds to affect the genes-regulators of apoptosis, proliferation, neoangiogenesis is noted. Substances with cytostatic and cytotoxic types of action, chemical agents, enhancing cell differentiation, exhibiting immunostimulation effects and thus contributing in increase of effectiveness of immune responses are considered. The advantage of a number of natural compounds studied in comparison with known drugs with antitumor effect is shown. Data on the antitumor efficacy of some natural compositions currently permitted for medical use are given. Natural substances are discussed separately as a means of targeted delivery of chemotherapeutic compounds that promote selective ingestion of cytostatics into the tumor. The polyetiologic nature of oncological diseases dictates the necessity of using substances with a different direction of therapeutic effect. In this aspect, natural compounds are considered as promising chemical platforms for the development of new antitumor drugs.

Keywords: tumor process, natural compounds, antitumor activity, quinones, alkaloids, terpenoids.

В современной терапии онкологических заболеваний применяется значительное количество лекарственных препаратов, различающихся по механизмам действия и

происхождению [1]. Фармакогенетические исследования показали, что эффективность и переносимость некоторых препаратов связаны с особенностями генотипа пациента [2]. В некоторых случаях опухоли оказываются нечувствительными к проводимому лечению или становятся к нему резистентными уже в процессе лечения. Большинство противоопухолевых препаратов, в частности алкилирующие агенты, антибиотики, антимитотики, относятся к мутагенам и обуславливают развитие у опухолевых клеток так называемой множественной лекарственной устойчивости, распространяющейся на разные группы цитостатиков. Кроме того, большинство противоопухолевых лекарственных средств воздействуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь быстро пролиферирующие, чем определяется наличие практически у всех препаратов этой группы токсических эффектов. Поиск новых противоопухолевых агентов должен учитывать все эти особенности [3].

Природные соединения являются перспективным объектом исследований в области онкотерапии из-за возможности нахождения веществ с новым механизмом действия и меньшей токсичностью. В настоящее время на основании анализа структуры природных соединений, проявляющих антибластные свойства, выделены наиболее перспективные вещества с полициклическим строением молекул (хиноны, алкалоиды, терпеноиды и др.) [4–8]. Многие из этих соединений уже используются в клинической практике, но одновременно продолжается дальнейшее исследование свойств природных соединений в целях выявления более эффективных противоопухолевых агентов.

К основным механизмам цитотоксического действия большинства веществ с хиноидным строением молекул относят нарушение вторичной спирализации ДНК вследствие интеркаляции в нее антрахинонового фрагмента хромофора с помощью водородных связей с азотистыми основаниями, образование свободных радикалов и арилирование SH-групп цистеинсодержащих белков, способность связываться с липидами клеточных мембран, изменение транспорта ионов, активности протеинкиназ, фосфатаз и транскрипционных факторов [8, 9]. Некоторые представители хинонов также обладают фермент-ингибирующим действием: ингибиторы топоизомераз I и II стабилизируют ДНК-топоизомеразный комплекс, участвующий в раскручивании двойной спирали ДНК, ингибиторы деацетилаз гистонов изменяют конформацию хроматина, вызывают гиперацетилирование, активацию транскрипции и деметилирование ДНК, что приводит к замедлению роста, гибели (апоптозу) опухолевых клеток [10].

К природным антрахинонам с самым выраженным противоопухолевым эффектом относятся антрациклиновые антибиотики, полученные из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (даунорубицин, доксорубицин, дактиномицин, митомицин и другие продуценты *Streptomyces sp.*). В настоящее время они являются препаратами первой линии

при лечении мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, гемобластозов, мягкотканых опухолей, чаще всего при совместном введении с противоопухолевыми препаратами других классов [11, 12]. Однако применение антрациклиновых антибиотиков в большинстве случаев сопровождается выраженными органотоксическими проявлениями, особенно кардиотоксическими проявлениями, что приводит к развитию сердечной недостаточности и летальным исходам [13, 14]. Кроме того, показано, что введение доксорубина вызывает дислипидемии [15, 16], что может существенно осложнять постхимиотерапевтический период.

Для повышения противоопухолевой активности антрациклиновых антибиотиков и уменьшения побочных эффектов используют их полусинтетические модификации, конъюгаты с антителами, комплексы с аминокислотами, глюкуроновой кислотой, липосомальные формы [11, 12]. Одновременно проводится дальнейший поиск активных соединений этого ряда среди природных продуктов [7]. Так, установлена значительная противоопухолевая активность *in vitro* нового антибиотика динемидина А (*Micromonospora chersina*) [17]. Резистомидин и тетраценомидин D, выделенные из морского актиномицета *Streptomyces corchorusii*, проявили значительное цитотоксическое действие *in vitro* на клеточных линиях аденокарциномы желудка НМ02 и гепатокарциномы Нер G2 [8].

В экспериментальных исследованиях установлена противоопухолевая активность с ДНК-интеркалирующим механизмом действия и для других производные хинонов, выделенных из некоторых растительных и животных организмов [18]. Нафтохинон β-лапахон, полученный из коры *Handroanthus impetiginosus*, выражено ингибирует *in vitro* топоизомеразы I и II человека, но в отличие от доксорубина, который стабилизирует ковалентный комплекс топоизомеразы с ДНК и индуцирует дальнейшее расщепление ДНК, β-лапахон взаимодействует непосредственно с ферментом для ингибирования катализа и блокирует образование расщепляемого комплекса или с самим комплексом, вызывая повторное сшивание разрывов ДНК, задерживает клеточный цикл в фазе G1 и/или S, вызывает апоптоз клеток человеческой карциномы [19].

Нафтохинон плюмбагин из корней *Plumbago sp.* *in vitro* и *in vivo* влияет на клеточную пролиферацию и радиорезистентность, стимулирует апоптотическую гибель клеток, вызванную цитокинами и химиотерапевтическими средствами, превосходя по активности доксорубин, тамоксифен и цисплатин; оказывает также антиметастатическое действие на модели рака легких человека [6]. Показано, что нафтохинон шиконин (*Lithospermum erithrorizon* Sieb. et Zucc) замедляет рост опухолевых клеток шейки матки и вызывает их апоптоз *in vitro* [20].

Растительные алкалоиды – еще один класс природных соединений, нашедший

применение в онкологической практике. Они относятся к азотсодержащим органическим соединениям с гетероциклической структурой. Винкаалкалоиды винбластин и винкристин (*Catharanthus roseus*), колхамин и колхицин (*Colchicum speciosum* Stev.), таксаны паклитаксел и доцетаксел (*Taxus baccata*), камптотецин и его полусинтетические производные иринотекан и топотекан (*Camptotheca acuminata*) как цитотоксины и цитостатики применяются в терапии опухолей уже более 30 лет (паклитаксел был получен в 1971 г., иринотекан – в 1983 г., винбластин – в 1989 г.). Большинство из них по действию относятся к анти tubулиновым (колхицин, винкаалкалоиды, таксаны) и анти топоизомеразным (этопозид, тенипозид, иринотекан, топотекан) химическим агентам [1]. Винбластин и винкристин рекомендованы при лечении быстропролиферирующих новообразований (гематосаркома, миеломная болезнь, острый лейкоз и др.), раке молочной железы, невробластоме, хорионэпителиоме, лимфогранулематозе. Колхамин, менее токсичный, чем колхицин, применяют местно в составе мазей – при раке кожи, а в сочетании с сарколизинном – внутрь при раке пищевода и желудка; подофиллин разрешен при папилломатозах гортани, мочевого пузыря. Таксаны назначают в комплексном лечении рака молочной железы, яичников, немелкоклеточного рака легких, опухолей головы, шеи и др. Иринотекан используется для лечения рака толстой кишки, топотекан – при лечении рака легкого и яичников. Основными побочными эффектами известных противоопухолевых алкалоидов является миелодепрессия (лейкопения, анемия, реже – тромбоцитопения), мукозиты, поражения периферической нервной системы, алопеция, тахикардия, артериальная гипотония, гиперурикемия, гепатотоксичность [13]. Поиск новых алкалоидов с противоопухолевой активностью идет в направлении снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам и преодоления резистентности к лечению. Алкалоид хелеритрин, полученный из чистотела большого (*Chelidonium majus* L.), является селективным ингибитором протеинкиназы C *in vitro*. Предварительная обработка им предотвращала индукцию множественной лекарственной устойчивости к цитозару, доксорубину и тетрадеcanoилкарболацетату в клетках T-лимфоцитарного лейкоза H9 [21].

Тристетрагидроизохинолиновый алкалоид трабектедин (основа препарата Йонделис), выделенный из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*, действует как интеркалятор ДНК, при совместном применении с доксорубином усиливает эффект последнего при лечении диссеминированных сарком мягких тканей. Также при использовании трабектедина не отмечено проявлений кардио- и нейротоксичности [22]. Изохинолиновые алкалоиды хемантамин и хемантидин из растений семейства Amaryllidaceae блокируют синтез белков рибосомами, что замедляет рост опухолевых клеток, вызывает апоптоз p53-негативных Jurkat-клеток человеческой лейкемии. Апоптотический эффект хемантамина и хемантидина

на лейкемические клетки более выражен, чем у гамма-излучения [23, 24].

Достаточно много исследований посвящено противоопухолевой активности растительных терпеноидов [4, 5, 25]. Структурная схожесть с терпеноидами клеток млекопитающих объясняет их способность снижать активность фarnезилтрансферазы и участвовать в регуляции сигналов белков семейства Ras [26]. Монотерпеноиды α - и β -пинены, лимонен и его производные, гераниол, борнеол, цитраль подавляют размножение опухолевых клеток путем торможения их перехода в S-фазу клеточного цикла [27]. Обнаружена способность этих химических соединений ингибировать транскрипционный фактор NF- κ B [28].

Цитотоксический и противоопухолевый эффекты сесквитерпеноидных лактонов обусловлены способностью экзоциклической метиленовой группы в их структуре алкилировать цистеин в составе белков, участвующих в делении клетки, а также селективно ингибировать активность фarnезилпротеинтрансферазы. На основе лактона арглабина из полыни гладкой (*Artemisia glabella*) разработан препарат Арглабин [29]. Доклинические испытания показали его выраженный ингибирующий эффект по отношению к ряду солидных перевиваемых опухолей (лимфосаркома Плисса, карциносаркома Уокера, карциносаркома Герена, саркома-45, -M1, рак молочной железы RMC-1, альвеолярный рак печени, лейкемии P-388 и Д-1210), а также по отношению к опухолевым штаммам, устойчивым к стандартным химиопрепаратам (фторурацил, сарколизин, проспидин, руболицин циклофосфамид и др.). В опытах *in vitro* на моделях человеческой эпителиальной карциномы A431 и рака легких A549 показано, что абиетиновая кислота (дiterпеноид) обладает антипролиферативными свойствами, тормозит развитие множественной лекарственной устойчивости [30]. Токотриенолы – изомеры витамина E, содержащие дiterпеноидные компоненты, проявляют синергизм с ловастатином и аторвастатином в подавлении HMG-CoA-редуктазы [31]. Следует отметить, что способность подавлять активность ферментов HMG-CoA-синтазы, HMG-CoA-редуктазы, скваленсинтазы, фarnезилпирофосфатсинтазы, синтезирующих стеролы, сочетается у токотриенолов с противоопухолевым действием [32]. Ретиноиды третиноин и трансретиноевая кислота (дифференцирующие агенты) активируют начальное созревание примитивных промиелоцитов и их замещение в костном мозге и периферической крови нормальными гемопоэтическими клетками. Препараты на основе ретиноидов в настоящее время используются при лечении острого промиелоцитного лейкоза, плоскоклеточного рака шейки матки. У тритерпеновых гликозидов некоторых растений (*Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, *Glycyrrhiza glabra*) противоопухолевая активность и способность усиливать действие цитостатиков при совместном применении связаны с их иммуномодулирующими и

адаптогенными свойствами, нормализацией нарушенного на фоне цитостатической терапии уровня гормонов гипофизарно-адреналовой системы, ингибированием активности протеинкиназы С и пролиферации опухолевых клеток [33, 34].

Имеются сведения, что тритерпеноиды ингибируют белки сигнального пути транскрипционного фактора NF- κ B [35]. Растительный тетратерпен ликопин, изомер β -каротина и самый сильный из каротиноидов антиоксидант, может использоваться для профилактики раковых заболеваний (как и β -каротин). В экспериментах на различных видах опухолей также установлена собственно противоопухолевая активность ликопина и β -каротина [36]. Представители полимерных терпеноидных соединений – полипренолы – помимо адаптогенного, регенераторного, иммуномодулирующего действия, проявляют и противоопухолевые свойства. Долихолы, метаболиты полипренолов в человеческом организме, влияя на активизацию Р-гликопротеинов, могут снижать устойчивость злокачественных клеток к химиотерапии [37].

Естественные комплексы биологически активных веществ часто проявляют множественные фармакологические эффекты, воздействуют на различные стороны патологического процесса. Терпеноидсодержащая фармацевтическая композиция Абисилин на основе моно-, сескви-, ди- и тритерпеноидов хвойных деревьев проявила цитотоксическое действие *in vitro* в отношении клеток Т-клеточного лимфобластного лейкоза, В-клеточного лейкоза, миелолейкоза U937 и рака предстательной железы РС-3 [38]. В опытах *in vivo* на перевиваемых опухолях мышей и крыс под воздействием Абисилина выявлено торможение роста аденокарциномы молочной железы, эпидермоидной карциномы легкого Льюис, меланомы В-16, рака шейки матки и саркомы М-1. При аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ применение Абисилина совместно с цисплатином усиливало противоопухолевое действие последнего. В опытах *in vitro* и *in vivo* обнаружены антиангиогенные свойства Абисилина [39]. В настоящее время проводятся клинические испытания Абисилина у пациентов при диссеминированных опухолях легкого, желудка, поджелудочной и молочной желез, толстой кишки и меланомы.

Из хвои сосны и ели также были получены биологически активные соединения Феокарпин и Фитопрен, действующими веществами которых являются различные терпеноиды (моно- и дитерпеноиды, фитостерины, сквален, полипренолы). В эксперименте они эффективно ингибировали развитие опухолей молочной железы, легких, кожи, шейки матки, что предположительно связано с их антимуtagenными, антиоксидантными, иммуностимулирующими свойствами, активацией детоксифицирующих ферментов, индукцией апоптоза, ингибированием протеаз и медиаторов воспаления [39]. Феокарпин и Фитопрен рекомендованы как онкопрофилактические средства у пациентов, прошедших

противоопухолевую терапию, в процессе лечения предраковых заболеваний (мастопатии, полипоза толстого кишечника и некоторых других), пациентам с раком молочной железы.

Кроме веществ с хиноидной, алкалоидной и терпеноидной структурами, как потенциальные противоопухолевые активно изучаются соединения, относящиеся к флавоноидам [40], полисахаридам [41], белкам [42]. Некоторые факторы роста, гормоны, антитела, гликопротеины, онкофетальные белки, а также коллоидные вещества естественного происхождения (хитозан, желатин, альгинат натрия и др.) могут быть использованы в качестве полимерных наночастиц и молекулярных векторов для доставки цитотоксических препаратов в опухолевые клетки.

Адресная доставка химиопрепаратов к клеткам-мишеням системами направленного транспорта позволяет повысить селективность их действия и преодолеть резистентность опухолевых клеток [43]. В этих целях применяются липосомальные формы антибластомных препаратов [44–47]. Использование иммунолипосом, содержащих антитела, повышает эффективность противоопухолевых препаратов при одновременном снижении побочных эффектов [48, 49]. Например, противоопухолевый эффект иммунолипосомального паклитаксела выше, чем у препарата Таксол и липосом без антител, содержащих этот препарат [50].

Таким образом, использование природных соединений в лечении онкологических заболеваний – самостоятельно или в комплексе со стандартными химиотерапевтическими препаратами синтетического происхождения – одна из стратегий современной онкотерапии. Исследования в этом отношении направлены на оптимизацию воздействия уже существующих препаратов, снижение их токсического влияния на здоровые ткани и органы, создание новых лекарств, возможно, с иными механизмами действия, отличными от уже известных. При этом большое значение приобретают преодоление лекарственной устойчивости опухолевых клеток, разработка препаратов с адресной доставкой к специфическим мишеням, индукция клеточного противоопухолевого иммунитета с учетом особенностей генотипа больного, снижение общего токсического эффекта противоопухолевой терапии. Изучение новых терапевтических подходов сопровождается расширением представлений о механизмах возникновения и развития малигнизации, что позволит добиться стабильных результатов в лечении онкозаболеваний различного генеза.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
2. Stingl J.C., Bartels H., Viviani R., Lehmann M.L., Brockmoller J. Relevance of UDP-

glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: a quantitative systematic review. *Pharmacol. Therapeut.* 2014. vol. 141. P. 92-116.

3. Дыгай А.М., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю. Система отбора природных соединений для использования в онкологической практике. Опыт работы института фармакологии СО РАМН // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2010. № 2. С. 10-15.

4. Сорокина И.В., Майнагашев И.Я., Жукова Н.А., Корчагина Д.В., Толстикова Т.Г., Николин В.П., Попова Н.А., Покровский М.А., Покровский А.Г., Салахутдинов Н.Ф. Противоопухолевая активность амидов дигидробетулоновой кислоты *in vitro* и *in vivo* // *Биоорганическая химия.* 2013. Т. 39. № 2. С. 221-229.

5. Лацерус Л.А., Барышников А.Ю. Растительные терпеноиды как возможные противоопухолевые агенты // *Российский биотерапевтический журнал.* 2010. Т.9. № 1. С. 3-8.

6. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Природные нафтохиноны: перспективы медицинского применения. МО, Щелково: Изд. Мархотин П.Ю., 2011. 252 с.

7. Тренин А.С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы // *Антибиотики и химиотерапия.* 2015. Т. 60. № 7-8. С. 34-46.

8. Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Таврикова Т.И., Руковец Т.А., Талдыкина Д.С., Халявина Ю.Г., Штиль А.А. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов // *Сибирское медицинское обозрение.* 2017. № 6. С. 21-31.

9. Крылова Н.Г., Кулагова Т.А., Семенкова Г.Н., Шадыро О.И., Черенкевич С.Н. Молекулярные механизмы хинонопосредованной регуляции клеточных сигнальных путей // *Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук.* 2014. № 3. С. 105-115.

10. Marks P.A., Xu W.S. Histone deacetylase inhibitors: potential in cancer therapy. *J. Cell. Biochem.* 2009. vol. 107. no. 4. P. 600-608.

11. Тевяшова А.Н. Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков // *Вестник МИТХТ.* 2014. Т. 9. № 6. С. 11-25.

12. Артамонова Е.В. Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016. Т. 12. № 2. С. 35-45.

13. Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы // *Российский онкологический журнал.* 2016. Т. 21. № 6. С. 325-333.

14. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей

антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 143. № 3. С. 145-154.

15. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью – доксорубина и циклофосфана – на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4. С. 30-35.

16. Клиникова М.Г., Лушникова Е.Л., Колдышева Е.В., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Южик Е.И., Мжельская М.М. Кардиотоксический и дислипидемический эффект доксорубина и амида бетулоновой кислоты // Бюл. exper. биол. 2016. Т. 162. № 8. С. 247-252.

17. Bhattacharya B., Mukherjee S. Cancer therapy using antibiotics. J. Cancer Ther. 2015. no. 6. P. 849-858.

18. Iribarra J., Vasquez D., Theoduloz C., Benites J., Rios D., Valderrama J.A. Synthesis and antitumor evaluation of 6-aryl-substituted benzo[j]phenanthridine- and benzo[g]pyrimido[4,5-c]isoquinolinequinones. Molecules. 2012. vol. 17. P. 11616-11629.

19. Yu H.Y., Kim S.O., Jin C.-Y., Gi-Young Kim G.-Y., Kim W.-J., Yoo Y.H., Choi Y.H. β -lapachone-induced apoptosis of human gastric carcinoma AGS cells is caspase-dependent and regulated by the PI3K/Akt pathway. Biomol. Ther. (Seoul). 2014. vol. 22. no. 3. P. 184-192.

20. Yao Y., Zhou Q. A novel antiestrogen agent shikonin inhibits estrogen dependent gene transcription in human breast cancer cells. Breast Cancer Res. Treat. 2010. vol. 121. P. 233-240.

21. Штиль А.А. Развитие множественной лекарственной устойчивости как срочный ответ клетки на экзогенные воздействия // Биологические мембраны. 2003. Т. 20. С. 236-243.

22. Феденко А.А., Горбунова В.А. Трабектедин: новые возможности химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 9. С. 617-621.

23. Havelek R., Seifrtova M., Kralovec K., Bruckova L., Cahlikova L., Dalecka M., Vavrova J., Rezacova M., Opletal L., Bilkova Z. The effect of Amaryllidaceae alkaloids haemanthamine and haemanthidine on cell cycle progression and apoptosis in p53-negative human leukemic Jurkat cells. Phytomedicine. 2014. vol. 21. no 4. P. 479-490.

24. Pellegrino S., Meyer M., Zorbas C., Bouchta S.A., Saraf K., Pelly S.C., Yusupova G., Evidente A., Mathieu V., Kornienko A., Lafontaine D.L.J., Yusupov M. The Amaryllidaceae alkaloid haemanthamine binds the eukaryotic ribosome to repress cancer cell growth. Structure. 2018. vol. 26. no. 3. P. 416-425.

25. Hassan S.B., Gali-Muhtasib H., Goransson H., Larsson R. Alpha-terpineol: a potential anticancer agent which act through suppressing NF-kappaB signaling. Anticancer Res. 2010. vol.

30. no. 6. P. 1911-1919.

26. Sousa S.F., Fernandes P.A., Ramos V.J. Farnesyl transferase inhibitors: a detailed chemical view on an elusive biological problem. *Curr. Med. Chem.* 2008. vol. 15. P. 1478-1492.

27. Seo K.A., Kim H., Ku H.Y., Ahn H.J., Park S.J., Bae S.K., Shin J.G., Liu K.H. The monoterpenoids citral and geraniol are moderate inhibitors of CYP2B6 hydroxylase activity. *Chem Biol. Interact.* 2008. vol. 174. no 3. P. 141-146.

28. Salminen A., Lehtonen M., Suuronen T., Kaarniranta K., Huuskonen J. Terpenoids: natural inhibitors of NF- κ B signaling with antiinflammatory and anticancer potential. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. vol. 65. P. 2979-2999.

29. Мусулманбеков К.Ж., Сирота В.Б., Омарова И.М., Кострова Е.В., Альжанов С.С., Адекенов С.М. Применение арглабина в клинике // Сибирский онкологический журнал. 2007. Т. 23. № 3. С.27-30.

30. Yang H., Dou Q.P. Targeting apoptosis pathway with natural terpenoids: implications for treatment of breast and prostate cancer. *Current Drug Targets.* 2010. vol. 10. no. 6. P. 733-744.

31. Yang Z., Lee M.J., Zhao Y., Yang C.S. Metabolism of tocotrienols in animals and synergistic inhibitory actions of tocotrienols with atorvastatin in cancer cells. *Genes and Nutrition.* 2012. vol. 7. no. 1. P. 11-18.

32. Rozovski U., Hazan-Halevy I., Barzilay M., Keating M.J., Estrov Z. Metabolism pathway synchronous lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2016. vol. 57. no. 4. P. 758-765.

33. Попов А.М. Механизмы биологической активности гликозидов женьшеня: сравнение с гликозидами голотурий // Вестник ДВО РАН. 2006. №6. С. 92-104.

34. Павлова С.И., Утешев Б.С., Сергеев А.В. Корень солодки. Возможные механизмы антиоксидантных, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств. Обзор // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 6. С. 36-39.

35. Petronelli A., Pannitteri G., Testa U. Triterpenoids as new promising anticancer drugs. *Anticancer Drugs.* 2009. vol. 20. no. 10. P. 880-892.

36. Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 1. С. 77-86.

37. Kuznecovs S., Jegina K., Kuznecovs I. P9 inhibition of P-glycoprotein by polyphenol in human breast cancer cells. *The Breast.* 2007. vol. 16. no. 1. P. S15.

38. Лацерус Л.А., Пинигина Н.М., Смирнова З.С., Барышников А.Ю. Противоопухолевая активность препарата абисилин // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 1. С. 17-20.

39. Лацерус Л.А., Барышников А.Ю. Противоопухолевая активность терпеноидов

семейства *Pinaceae* и потенциальные мишени их действия // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. № 3. С. 9-14.

40. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013. 310 с.

41. Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Гурьев А.М., Амосова Е.Н., Рыбалкина О.Ю., Сафонова Е.А., Ефимова Л.А., Белоусов М.В. Доклиническое исследование лекарственной формы $\alpha(1,2)$ -1-рамно- $\alpha(1,4)$ -d-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного *Acorus calamus* L. в онкологическом эксперименте // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 1. С. 59-63.

42. Покровский В.С., Комарова М.В., Александрова С.С., Покровская М.В., Калишьян М.С., Каршиева С.Ш., Трещалина Е.М. Роль ферментативной активности в реализации антипролиферативного эффекта L-аспарагиназ // Клиническая онкогематология. 2015. Т. 8. № 2. С. 120-128.

43. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УрО РАН. Сыктывкар. 2012. Т. 9. Вып. 1. С. 46-55.

44. Афанасьева Д.А., Барышникова М.А., Барышников А.Ю. Молекулярные механизмы преодоления множественной лекарственной устойчивости липосомальными противоопухолевыми препаратами // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14. № 1. С. 3-10.

45. Райков А.О., Хашем А., Барышникова М.А. Липосомы для направленной доставки противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. № 2. С. 90-96.

46. Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А., Клиникова М.Г., Богданова Л.А., Морозкова Т.С. Высокая противометастатическая активность липосомальной формы Платина после лиофильного высушивания и хранения // Бюл. exper. биол. 2017. Т. 163, № 3. С. 331-334.

47. Каледин В.И., Коваль О.А., Кулигина Е.В., Лушников Е.Л., Николин В.П., Попова Н.А., Пышная И.А., Рихтер В.А. Противометастатический эффект липосомальной формы рекомбинантного лактапина // Бюл. exper. биол. 2017. Т. 164, № 12. С. 734-738.

48. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // Вестник РАМН. 2012. № 3. С. 23-31.

49. Fernandes E., Ferreira J.A., Andreia P., Luís L., Barroso S., Sarmiento B., Santos L.L. New trends in guided nanotherapies for digestive cancers: A systematic review. J. Control. Release.

2015. vol. 209. P. 288-307.

50. Shi C., Cao H., He W., Gao F., Liu Y., Yin L. Novel drug delivery liposomes targeted with a fully human anti-VEGF165 monoclonal antibody show superior antitumor efficacy in vivo. *Biomed. Pharmacother.* 2015. vol. 73. P.48–57.