

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ PHLOJODICARPUS SIBIRICUS НА РАКОВЫЕ ЛИНИИ HEPG2 И HELA

CYTOTOXIC EFFECT OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS ON CANCER HEPG2 AND HELA LINES

A. Egorov
A. Golderova
I. Troev
I. Nikolaeva
R. Gotovtsev

Summary. Despite the many synthetic substances used in modern pharmacology, the issue of finding new substances that would be safe and effective is as pressing as before. Plants growing in a sharply continental climate are promising and poorly studied. At this time, the *Phlojodicarpus sibiricus* is a promising, but poorly studied medicinal plant, growing in cryolithozone conditions it can be a source of biologically active compounds with oncoprotective and antitumor activity. The aim of this study was to evaluate the cytotoxic effect of *Phlojodicarpus sibiricus* lyophilisate on the proliferative activity of cultured cancer cells on HepG2 and HeLa.

Keywords: *Phlojodicarpus sibiricus*, lyophilisate, HepG2, HeLa, cytotoxicity, MTT test.

Введение

Онкологические заболевания в мире занимают вторую причину по смертности. Рак является динамичным заболеванием, сложность лечения заключается в том, что он является гетерогенной группой заболеваний, с нарушением целостности генома человека и способностью к метастазам. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире всего было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев рака что выше более чем на 6.2 % чем в 2018 г. было зарегистрировано 18,1 млн новых случаев заболевания [1,

Егоров Андрей Николаевич
Аспирант, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)
291219942014@mail.ru

Гольдерова Айтилина Семеновна
д.м.н., профессор ФГАОУ ВО
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)
hoto68@mail.ru

Троев Иван Петрович
Старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)
ysumed@yandex.ru

Николаева Ирина Эдуардовна
Научный сотрудник, ФГАОУ ВО
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)
ysucell@gmail.com

Готовцев Радомир Андреевич
Лаборант, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (Якутск)
radomirgotovtsev@gmail.com

Аннотация. Несмотря на множество синтетических веществ, используемых в современной фармакологии, вопрос поиска новых веществ, которые обладали бы безопасностью, эффективностью стоит также остро, как и раньше. Перспективными и малоизученными являются растения, произрастающие в резко континентальном климате. В данное время *Phlojodicarpus sibiricus* является перспективным, но слабоизученным лекарственным растением, произрастая в условиях криолитозоны может быть источником биологически активных соединений с онкопротекторной и противоопухолевой активностью.

Целью данного исследования была оценка цитотоксического действия лиофилизата *Phlojodicarpus sibiricus* на пролиферативную активность культивируемых раковых клеток на HepG2 и HeLa.

Ключевые слова: *Phlojodicarpus sibiricus*, лиофилизат, HepG2, HeLa, цитотоксичность, МТТ-тест.

2]. По данным министерства здравоохранения в России всего ЗНО болели 2562,3 людей на 100 тыс. населения 2018 году, и более чем на 5.8 % больше в 2021 году 2712,9 на 100 тыс. населения. Что свидетельствует о том, что рак имеет тенденцию к росту [3].

Исследование фармакодинамики и фармакокинетики, согласно общепринятым стандартам, проводятся *in vivo* на животных моделях. Зачастую результаты доклинических испытаний не всегда релевантны для клинических испытаний. В связи с этим, в последнее время практикуется альтернативный метод испытаний — на клеточных

моделях. Цитотоксическое действие лекарственных растений на раковые линии клеток является одним из активных областей исследования. Как известно растения играют важную роль в медицине, из них можно выделить уникальные соединения, способные взаимодействовать с раковыми клетками и ингибировать их рост. Суть метода заключается в выделении определенных линий клеток человека, культивировании их в специальных условиях и испытаний лекарственного вещества, результаты которых репрезентативны для моделирования фармакологических свойств в организме человека [4]. При этом используются особые сенсоры, определяющие параметры физиологического и функционального состояния клеток, или стандартные цитологические методы. В ряде исследований методы скрининга на клеточных моделях демонстрируют преимущества по сравнению с испытаниями на животных по ряду факторов [5, 6, 7]: высокая скорость получения результатов, относительно низкая себестоимость, данные надежно экстраполируются на физиологию органов и тканей человека. Модели могут быть усложнены и комбинированы несколькими линиями клеток в одно устройство, именуемое как «орган-на-чипе», объединяющее разные ткани в единую сеть имитационного взаимодействия [8]. Испытание на клетках все чаще используется для предварительных исследований, определяющих дозировку, токсикологические явления и влияние на внутриклеточные процессы. Таким образом, обоснованно подбирается дозировка препарата до этапов испытаний на животных [9].

Моделирование онкологических заболеваний на клетках находится на этапе становления, когда актуальны разработка и апробация новых протоколов и их стандартизация. Эти модели, главным образом, предоставляют возможность своевременно предсказать реакции органов и тканей человека *ex vivo*.

Применение иммортализованных клеток в испытаниях лекарственных растений вполне обосновано. Из листьев *Casearia kurzii* были получены биологические активные вещества дитерпеноиды, цитотоксичность проверяли на человеческих раковых линиях A549 (рак легкого), HeLa (рак шейки матки), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома). Большинство дитерпеноидов проявили сильную цитотоксичность в отношении трех выбранных линий раковых клеток [10]. Из экстракта сердцевины *Pterocarpus santalinus* были выделены три новых сесквитерпена канусенол К (1), канусенол L (2) и 12,15-дигидроксикуркумен (3), а также пять известных (4–8). Оценивали цитотоксическую активность всех этих соединений в отношении линий раковых клеток HepG2 (рак печени человека), MCF-7 (рак молочной железы человека), MDA-MB-231 (рак молочной железы человека) и HeLa (карцинома шейки матки человека). Соединение 1 проявляло умеренную цитотоксическую активность по отношению к клеточным линиям MDA-MB-231 [11].

В настоящее время *in vitro* исследования являются одним из методов изучения и оценки эффективности различных субстанций, в том числе различных растительных экстрактов в медицине и фармакологии. В сравнении с традиционными испытаниями на людях, исследования *in vitro* позволяют более прямо и детально исследовать воздействие экстрактов на клеточный уровень. Такие исследования могут помочь в определении потенциального механизма действия экстракта и его целевых молекул.

В настоящем исследовании мы оценили цитотоксичность лиофилизата вздутоплодника сибирского (лат. *Phlojodicarpus sibiricus*) на иммортализованные раковые линии клеток HepG2 и HeLa. Само понимание механизмов цитотоксичности лекарственных растений на раковые клетки может способствовать развитию поиска новых противоопухолевых лекарств, что делает данную тему актуальной.

На территории РС(Я) произрастает большое количество лекарственных растений, в том числе, эндемиков, чьи уникальные свойства представляют интерес для науки и фармацевтики. Резко континентальный климат района с большим перепадом температур в течении года (разница между самым теплым и самым холодным месяцем составляет 70–75°C) оказывает свое влияние на биохимический состав, произрастающего на территории республики растительного сырья местных популяций, способствуя более продуктивному накоплению биологических активных веществ, нежели в популяциях таких же видов из других регионов РФ. Данный факт подтверждается сравнением составов эфирного масла из корней *Phlojodicarpus sibiricus*: в масле из сырья, собранного в Баргузинском районе содержится ионол (10,99 %), диметиловый эфир тимогидрохинона (10,45 %), δ -кадинен (7,53 %); в 2008 г. — γ -терпинен (37,86 %), терпинолен (30,1 %), *n*-цимол (9,35 %), а в эфирном масле из сырья, собранного на территории Монголии и Дальнего Востока, содержится мирцен, -пинен, лимонен, *n*-цимол, (Z)- β -оцимен; исследователями подчеркивается, что хотя основной набор составляющих эфирных масел из разных районов РФ весьма схож, но все же имеет значительные отличия по количественному содержанию компонентов в зависимости от места произрастания популяции [12, 13]. Авторы продемонстрировали, что кумарины *P. sibiricus* из Прибайкалья представлены фурано-пиранокумаринами, а пеоциенидин и либанорин доминируют в подземных частях *Ph. turczaninovi* Бурятии и Монголии, что свидетельствует о том, что схожие виды одного растения могут отличаться составом биологических активных веществ, в зависимости от района произрастания [13]. Основываясь на этих результатах, можно утверждать о перспективе изучения растений, собранных на территории РС(Я) с целью более глубокого изучения биохимического состава и дальнейшей разработке

на основе них лекарственных препаратов, в том числе онкопротекторов.

В данное время вздутоплодник сибирский является перспективным, но слабоизученным лекарственным растением, произрастая в условиях криолитозоны может быть источником биологически активных соединений с онкопротекторной и противоопухолевой активностью.

В экстракте листьев вздутоплодника содержится фитостерины (фитостеролы; также растительные стерин / стеролы), рассматриваемые в работе как исследуемое активное вещество, относятся к группе стероидных спиртов, естественным образом присутствующих в растениях. Они выглядят как нетвёрдый белый порошок с характерным запахом, нерастворимые в воде и растворимые в спирте. Фитостерины широко используются в медицине, косметике, в качестве пищевых добавок. Известно, что фитостерины обладают высокой иммуномодулирующей, гипохолестеринемической и онкопротекторной активностью и широко применяются в медицине. Наличие в экстракте листьев содержания кофеилхиновых кислот может обуславливать гипохолестеринемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное, противоопухолевое действие на организм человека [14].

Установлено, что экстракт травы *P. sibiricus* оказывает цитотоксический эффект на диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, вызывая снижение экспрессии антиапоптотических членов семейства Bcl-2, Bcl-xL и Mcl-1 индуцируя коллапс потенциала митохондриальной мембраны, что вызывает апоптоз [15].

Цель этого исследования заключалась в оценке токсического влияния лиофилизата *P. sibiricus* на пролиферацию культивируемых раковых клеток (HepG2 и HeLa). Измерение эффективности противоопухолевого действия была основана на МТТ-анализе, используемого в качестве индикатора митохондриальной функции в живых клетках.

Материалы и методы

Для исследования были использованы коммерческие клеточные линии иммортализованные HepG2 (ДИАМ, Россия) и HeLa (БИОЛОТ, Россия), обладающие высокой ростовой активностью, стабильностью, обе клеточные линии хорошо репрезентируют физиологию и особенности данных форм рака.

Лиофилизат вздутоплодника сибирского (лат. *Phlojodicarpus sibiricus*), который был предоставлен Институтом биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного научного учреждения

Федеральный исследовательский центр «Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Для экстрагирования использовали надземную часть (стебли, листья, цветки) *P. sibiricus*, которую собирали в период цветения. Высушивали в комнатных условиях без доступа света до воздушно-сухого состояния. Биологически активные вещества извлекали путем последовательного экстрагирования водно-этанольными 70 % (трёхкратно) и 96 % (двухкратно) растворами. Экстракты объединяли, упаривали на ротаторном испарителе до водной фракции, которую высушивали на лиофильной установке. Полученный сухой экстракт хранили в вакуумной упаковке в комнатных условиях без доступа света.

Перед проведением экспериментального исследования, представленный лиофилизат проверили на стерильность по стандарту TP TC 021/2011. Протокол №1 от 25.03.2022 г., который показал отрицательный результат на патогенные микробы таких как *E. Coli*, *S. Aureus*, бактерий группы кишечных палочек (колиформы) в том числе дрожжей, плесени, а также на количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов.

Клеточные линии культивировали в стерильных чашках Петри с диаметром 100 мм (CORNING, США) в стандартной полной питательной среде DMEM/F12 1:1 («ПанЭко», Россия) содержащей 10 % FBS (Диа-М, Россия), 1 % антибиотика-антимикотика (Gibco, США) и 1 % натрия пирувата (ПанЭко, Россия). Питательную среду меняли на 4 сутки.

Измерение противоопухолевой активности было основано на использовании стандартного МТТ-теста (Диа-М, Россия), позволяющий оценить метаболическую активность клеток. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут, при определенных условиях, отражать количество жизнеспособных клеток. Клетки с низким уровнем метаболизма восстанавливают очень мало МТТ, быстро делящиеся клетки показывают высокую степень восстановления МТТ.

Монослой клеток HepG2 и HeLa для теста открепляли путем трипсинизации с последующей инактивацией, ресуспендировали в свежей питательной среде и высевали в объеме 0,2 мл в лунки 96-луночного луночного планшета. Высевали 2000–3000 клеток в каждую лунку, подсчет проводился с помощью камеры Горяева и культивировали в течение 24 часов в 37°C и содержанием 5 % CO₂ для адгезии клеток.

В исследовании были рассмотрены три группы сравнения: 1 группа — контроль, т.е. культивируемые раковые клетки без добавления лиофилизата *P. sibiricus*.

По истечении указанного 24 часов инкубирования во 2-ю и 3-ю группы сравнения были добавлены по 22 мкл приготовленного лиофилизата со следующими концентрациями: во 2-ю группу — 0,02 г/мл (1:5) и в 3 группу — 0,01 г/мл (1:10). Концентрацию лиофилизата рассчитывали из учета исходной концентрации лиофилизата $C=0,1$ г/мл (1:1). Для расчёта концентраций учитывали рекомендуемые концентрации применения вздутоплодника *P. sibiricus* в народной медицине.

После добавления лиофилизата в лунки инкубировали 72 часа в CO_2 инкубаторе при температуре 37°C. За 10 минут до окончания инкубирования был приготовлен МТТ-реагент, т.е. в отдельной ванночке 8-канального дозатора приготовили раствор из 9 мл культуральной среды + 1 мл МТТ-реагента (5 мг/мл в растворе Хэнкса). После приготовления реагента питательную среду убирала аспиратором стараясь не задевать клетки. Приготовленный раствор вносили по 0,1 мл в каждую лунку с последующим инкубированием в CO_2 инкубаторе на 4 часа при температуре 37°C. Затем убирала надосадочную жидкость с реагентом и добавляли 0,1 мл диметилсульфоксида (ДМСО), инкубировали при 37°C на 10 мин. Полученное окрашивание детектировали планшетным ридером (Bio-Rad iMark, США) при оптической плотности 650 нм.

Анализ статистических данных проводился с применением программы IBM SPSS Statistics. Для проверки гипотезы нормального распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. Так как в группах сравнения проверяемое распределение не являлось нормальным, для независимых выборок значимость различий была оценена U-критерием Манна—Уитни, непрерывные величины представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 процентилей. Статистически значимыми считались результаты при достижении уровня $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

На первом этапе экспериментального исследования оценивалась степень цитотоксичности лиофилизата *P. sibiricus* на клеточные линии HepG2 при помощи МТТ-анализа. Оптическая плотность во всех трех группах (контроль, 1:5 и 1:10) оценивалась на 9 лунках планшета, т.е. в сумме были рассмотрены 27 лунок.

Сравнительный анализ значений оптических плотностей указывает на значимо низкие значения второй (0,008 (0,005; 0,013) нм) и третьей группы (0,007 (0,005; 0,010) нм) по сравнению с контрольной группой (0,019 (0,013; 0,024) нм); $p=0,013$ и $p=0,001$, соответственно (рис. 1). Полученные результаты сравнительного анализа указывают, что рассмотренные нами концентрации *P. sibiricus* существенно снижают метаболическую активность (2 группа — в 2,37 раз и 3 группа — в 2,71 раз) пролиферирующих раковых клеток HepG2:

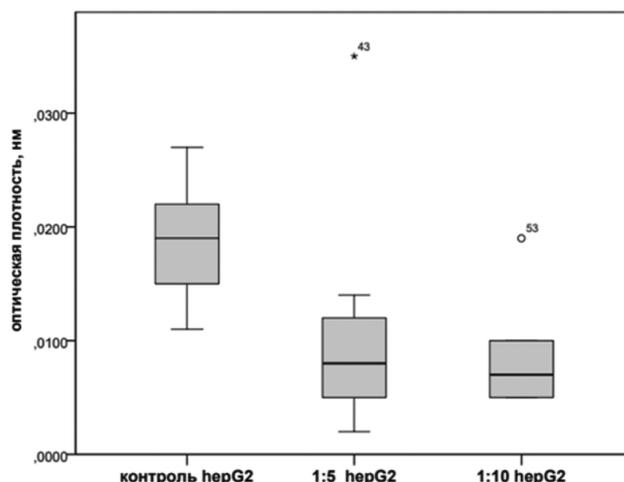


Рис. 1. Колориметрические данные МТТ-теста в результате испытаний различных концентраций вещества на клеточных культурах HepG2

На втором этапе эксперимента аналогично предыдущему этапу оценивали цитотоксичность на другой клеточной линии раковых клеток — HeLa. Сравнительный анализ значений оптических плотностей указывает также на выраженное подавление пролиферации раковых клеток по сравнению с контрольной группой (0,304 (0,245; 0,311) (рис. 2). Во второй группе (0,045 (0,041; 0,054) значение оптической плотности оказалось в 6,75 раз ниже, а в третьей группе (0,027 (0,017; 0,039) — в 11,25 раз, чем контрольной группы, ($p=0,000$ и $p=0,000$, соответственно).

Выраженное различие в степени подавления двух различных раковых линий, скорее всего, связано с тем, что клеточная линия HeLa характеризуется высокой пролиферативной активностью, чем клетки HepG2. В статье 2022 года подтверждают, что скорость пролиферации в контрольной группе клеток HeLa была выше, чем у клеток HepG2 [16].

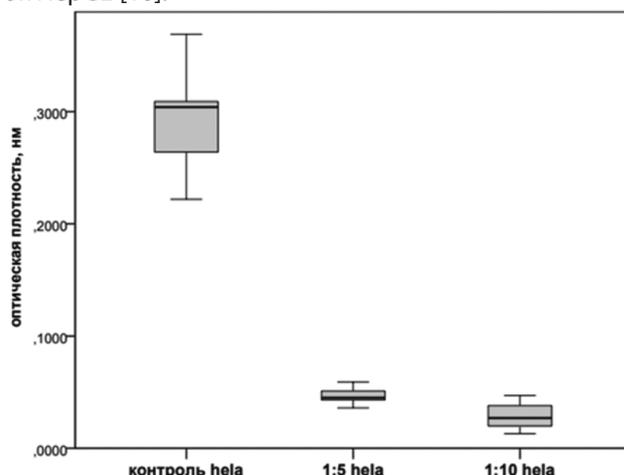


Рис. 2. Колориметрические данные МТТ-теста в результате испытаний различных концентраций вещества на клеточных культурах HeLa

Заключение

Полученные нами результаты экспериментального исследования оценки цитотоксичности сухого экстракта из надземной биомассы вздутоплодника сибирского *P. sibiricus* в исследованных концентрациях с помощью МТТ-теста указывает на существенное подавление метаболической активности раковых клеточных линий HeLa и HepG2, в наибольшей степени выраженное на клетках HeLa. Необходимо дальнейшее углубленное изучение механизмов противоракового влияния данного растения, что будет способствовать разработке новых методов лечения рака.

Вклад авторов. А.С. Гольдерова — концепция и руководство работой; А.Н. Егоров, Р.А. Готовцев — проведение экспериментов; И.П. Троев, И.Э. Николаева — обсуждение результатов исследования; А.Н. Егоров — написание текста; А.С. Гольдерова — редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполняется в рамках федерального проекта «Развитие человеческого капитала

в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок» национального проекта «Наука и университеты», шифр тематики FSRG-2022-0009 «Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий»

Благодарности. Авторы выражают признательность ИБПК СО РАН ФГБУН ФИЦ «Якутский научный центр сибирского отделения РАН» за предоставление лиофилизата *Phlojodicarpus sibiricus*, так же авторы выражают особую благодарность ГАУ Республики Саха (Якутия) Технопарк «Якутия» за предоставленное оборудование (планшетный ридер (Bio-Rad iMark, США)).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. // CA Cancer J Clin. — 2021. — № 71. — С. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. // CA Cancer J Clin. — 2018. — № 68(6). — С. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492 PMID: 30207593.
- Каприна, А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова, А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году [Текст] / А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 — 239 с. ISBN 978-5-85502-275-9.
- Huggins, D.J., Venkitaraman, A.R. Spring, D.R. Rational methods for the selection of diverse screening compounds. / Huggins, D.J., Venkitaraman, A.R. Spring, D.R. // ACS Chem. Biol. — 2011. — № 6. — С. 208–217.
- Байзигитов, Д.Р., Медведев, С.П., Деметьева, Е.В., Покушалов, Е.А., Закиян, С.М. Моделирование наследственных кардиомиопатий человека на основе дифференцированных производных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. / Д.Р. Байзигитов, С.П. Медведев, Е.В. Деметьева, Е.А. Покушалов, С.М. Закиян // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2015. — № Т. 19 № 4-2. — С. 95–103.
- Афоничева, П.К., Буляница, А.Л., Евстапов, А.А. «ОРГАН-НА-ЧИПЕ» — материалы и методы изготовления (обзор). / П. К. Афоничева, А.Л. Буляница, А.А. Евстапов // Научное приборостроение. — 2019. — Т. 29 № 4. — С. 3–18.
- Халимова, А.А., Коваленко, А.В., Парамонов, Г.В. «Органы-на-Чипе»: Оценка перспектив использования в фармацевтической отрасли. / А.А. Халимова, А.В. Коваленко, Г.В. Парамонов // Медикофармацевтический журнал «Пульс». — 2022. — № Т.24, № 5. — С. 81–87.
- Буляница, А.Л., Черняков, И.С., Евстапов, А.А. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ОБРАЗОВАНИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБА НА МИКРОСИСТЕМАХ «ОРГАН-НА-ЧИПЕ». / А.Л. Буляница, И.С. Черняков, А.А. Евстапов // Научное приборостроение. — 2020. — Т. 30, № 3. — С. 29–37.
- Silvani S, Figliuzzi M, Remuzzi A. Toxicological evaluation of airborne particulate matter. Are cell culture technologies ready to replace animal testing? / Silvani S, Figliuzzi M, Remuzzi A. // J Appl Toxicoloe. — 2019. — № 39 (11). — С. 1484–1491. doi: 10.1002/jat.3804. PMID: 31025406.
- Jun Ma, Xueyuan Yang, Qi Zhang, Xuke Zhang, Chunfeng Xie, Muhetaer Tuerhong, Jie Zhang, Da-Qing Jin, Dongho Lee, Jing Xu, Yasushi Ohizumi, Yuanqiang Guo Cytotoxic clerodane diterpenoids from the leaves of *Casearia kurzii*. / Jun Ma, Xueyuan Yang, Qi Zhang, Xuke Zhang, Chunfeng Xie, Muhetaer Tuerhong, Jie Zhang, Da-Qing Jin, Dongho Lee, Jing Xu, Yasushi Ohizumi, Yuanqiang Guo // Bioorganic Chemistry. — 2019. — № 85. — С. 558–567. ISSN 0045-2068, DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.048.
- Li Li, Run-Hong Tao, Ji-Ming Wu, Ya-Ping Guo, Chao Huang, Hong-Gang Liang Three new sesquiterpenes from *Pterocarpus santalinus*. / Li Li, Run-Hong Tao, Ji-Ming Wu, Ya-Ping Guo, Chao Huang, Hong-Gang Liang // Journal of Asian Natural Products Research. — 2018. — № 20. — С. 306–312. DOI: 10.1080/10286020.2017.1335714.
- Тараскин, В.В., Раднаева, Л.Д., Аненхонов, О.А., Жигжитжапова, С.В., Гуляев, С.М., Соктоева, Т.Э. Состав эфирного масла *Phlojodicarpus sibiricus* (Apiaceae). / Тараскин, В.В., Раднаева, Л.Д., Аненхонов, О.А., Жигжитжапова, С.В., Гуляев, С.М., Соктоева, Т.Э. // Acta Biomedica Scientifica. — 2011. — № 1–2. — С. 177–180.

13. Тараскин, В.В. Фармакогностическое исследование *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. и *Phlojodicarpus turczaninoivii* Sipl. : специальность 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» : Автореферат на соискание кандидата фармацевтических наук / Тараскин, В.В.; Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения РАН . — Улан-Удэ, 2011. — 148 с.
14. Giamperi L., Bucchini A., Cara P., Fraternali D., Ricci D., Genovese S., Curini M., Epifano F. Composition and antioxidant activity of *Nepeta foliosa* essential oil from Sardinia (Italy) [Текст] / Giamperi L., Bucchini A., Cara P., Fraternali D., Ricci D., Genovese S., Curini M., Epifano F. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2009. — № 45. — С. 554–556.
15. Kim Jisu, Kim Dong, Nam Jehyun, Jeon Byeol, Okhlopkoval Zhanna, Zulfugarov Ismayil, Kim Sang-Woo. Anti-lymphoma Activities of *Phlojodicarpus sibiricus* and *Artemisia kruhsiana* Besser Extracts. / Kim Jisu, Kim Dong, Nam Jehyun, Jeon Byeol, Okhlopkoval Zhanna, Zulfugarov Ismayil, Kim Sang-Woo. // *Journal of Life Science*. — 2020. — № 30 (4). — С. 379–385.
16. Sun M, Zhou D, Wu J, Zhou J, Xu J. Sdy-1 Executes Antitumor Activity in HepG2 and HeLa Cancer Cells by Inhibiting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. / Sun M, Zhou D, Wu J, Zhou J, Xu J. // *Marine Drugs*. — 2022. — № 20 (2). — С. 125. <https://doi.org/10.3390/md20020125>

© Егоров Андрей Николаевич (291219942014@mail.ru); Гольдерова Айтилина Семеновна (hoto68@mail.ru);

Троев Иван Петрович (ysumed@yandex.ru); Николаева Ирина Эдуардовна (ysucell@gmail.com);

Готовцев Радомир Андреевич (radomirgotovtsev@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»