

Скрининг фитоконпонентов для разработки онкопротектора

О.А. Бочарова¹, А.А. Аксенов¹, Р.В. Карпова¹, Е.В. Бочаров¹, Н.Н. Касаткина¹, И.В. Казеев¹,
М.В. Уткина¹, В.Г. Кучеряну², В.С. Косоруков¹, И.С. Стилиди¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Регина Васильевна Карпова planta39@rambler.ru

Введение. Лекарственные растения обладают высоким химиопрофилактическим потенциалом в онкологии. Структурное разнообразие биологически активных веществ, входящих в их состав, например фенольных соединений (простых фенолов, флавоноидов, фенольных кислот, дубильных веществ и др.), терпеноидов (моно-, дитерпеноидов, тритерпеновых сапонинов и др.), эфирных масел, обуславливает широкий спектр их противоопухолевой активности. Комплексные растительные препараты более эффективны и безопасны благодаря их многоцелевому воздействию на различные регуляторные механизмы в сочетании с относительно низкой токсичностью. Разработка эффективных растительных фармацевтических композиций на основе структурного разнообразия биологически активных веществ представляется актуальной.

Цель исследования – изучение антипролиферативного эффекта ряда растительных экстрактов в отношении клеток аденокарциномы яичников человека линии CaOv и отбор потенциальных фитоконпонентов для создания новой противоопухолевой фармацевтической композиции.

Материалы и методы. Антипролиферативную активность растительных экстрактов оценивали радиометрическим методом по уровню включения ³H-тимидина в ДНК клеток аденокарциномы яичников человека CaOv. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) вычисляли с применением пробит-анализа. Выбор растительного масла в качестве оптимального экстрагента экспериментального состава фитоконпозиции проводили на самцах мышей линии C57BL/6 по влиянию на заживление раневой поверхности.

Результаты. Исследована антипролиферативная активность экстрактов 27 лекарственных растений. По показателю IC₅₀ отобраны 14 наиболее эффективных в данных условиях. На основании ранозаживляющего эффекта отдельных растительных масел (льняного, подсолнечного, кукурузного), а также соответствующих масляных экстрактов фитоконпозиции в качестве фармакологически приемлемого экстрагента выбрано льняное масло.

Заключение. Отобранные фитоконпоненты могут послужить основой для формирования оптимального состава новой растительной фармацевтической композиции как химиопрофилактического лекарственного средства в онкологии. Обоснован выбор льняного масла в качестве экстрагента для получения масляного экстракта экспериментальной фитоконпозиции.

Ключевые слова: фитоконпозиция, клеточная линия CaOv, концентрация полумаксимального ингибирования, онкология

Для цитирования: Бочарова О.А., Аксенов А.А., Карпова Р.В. и др. Скрининг фитоконпонентов для разработки онкопротектора. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(2):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-32-40>

Phytocomponents screening for oncoprotector development

Olga A. Bocharova¹, Andrey A. Aksyonov¹, Regina V. Karpova¹, Evgeny V. Bocharov¹, Natalia N. Kasatkina¹, Ilya V. Kazeev¹,
Marina V. Utkina¹, Valerian G. Kucheryanu², Vyacheslav S. Kosorukov¹, Ivan S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Regina Vasilievna Karpova planta39@rambler.ru

Background. Medicinal plants have a high chemopreventive potential in oncology. The structural diversity of plant biologically active substances: phenolic compounds (simple phenols, flavonoids, phenolic acids, tannins, etc.), terpenoids (mono-, diterpenoids, triterpene saponins, etc.), essential oils, for example, results in a wide range of antitumor activity. Complex herbal preparations are more effective and safe due to their multi-target effects on various regulatory mechanisms in combination with relatively low toxicity. The development of effective natural pharmaceutical compositions based on the structural diversity of biologically active substances seems relevant.

Aim. Number plant extracts antiproliferative effect against CaOv human ovarian adenocarcinoma cells investigation and potential phytocomponents selection for the novel antitumor pharmaceutical composition development.

Materials and methods. CaOv human ovarian adenocarcinoma cell line was used as a test model. The antiproliferative effect of plant extracts was measured by the radiometric method based on the ^3H -thymidine incorporation into CaOv cells DNA. Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) was calculated using probit analysis. The selection of vegetable oil as an optimal extraction agent was carried out on C57BL/6 male mice based on the wound healing effect.

Results. The antiproliferative activity of 27 medical plant extracts was studied. The 14 most effective ones in these conditions were selected based on the IC_{50} . Linseed oil was chosen as an optimal extraction agent considered the wound-healing effect of individual vegetable oils (linseed, sunflower, corn), as well as the corresponding oil extracts of the phytocomposition.

Conclusion. The selected phytocomponents can be used as a foundation for an optimal compound development of a new pharmaceutical composition aimed at chemoprevention in cancer care. The choice of linseed vegetable oil as an experimental phytocomposition extractant is justified.

Keywords: herbal formula, CaOv cell line, half maximal inhibitory concentration, oncology

For citation: Bocharova O.A., Aksyonov A.A., Karpova R.V. et al. Phytocomponents screening for oncoprotector development. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2025;24(2):32–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-32-40>

Введение

Лекарственные растения обладают высоким химиопрофилактическим потенциалом в онкологии. Структурное разнообразие биологически активных веществ, входящих в их состав, например фенольных соединений (простых фенолов, флавоноидов, фенольных кислот, дубильных веществ и др.), терпеноидов (моно-, дитерпеноидов, тритерпеновых сапонинов и др.), эфирных масел, обуславливает широкий спектр их противоопухолевой активности, включая антипролиферативные, антимутагенные, антиметастатические, проапоптотические, антиоксидантные, иммуномодулирующие свойства. Комплексные растительные препараты более эффективны и безопасны благодаря их многоцелевому воздействию на различные регуляторные механизмы в сочетании с относительно низкой токсичностью [1, 2].

Оптимального сочетания растительных компонентов можно достичь при суммировании однонаправленных свойств, а также компенсации или нейтрализации неблагоприятных. Включение в состав фитоформулы нескольких растений (в частности, адаптогенов) одной направленности действия позволяет повысить ее эффективность. Комбинации растений обеспечивают уникальные эффекты, которые невозможно получить ни с одним ингредиентом в отдельности [3, 4].

Разработка новых эффективных фармацевтических композиций на основе структурного разнообразия биологически активных веществ представляется актуальной.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место в структуре онкопатологий у мужчин и 17-е место у женщин в мире [5]. На момент обращения у 75–80 % пациентов определяют немышечно-инвазивные формы РМП [6].

«Золотым стандартом» лечения немышечно-инвазивного РМП остается трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (МП). Для профилактики рецидива и снижения прогрессирования заболевания проводят адъювантную химио- или иммунотерапию вакциной *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ). Так, проведение внутривезикулярной инстилляции БЦЖ-вакцины после трансуретральной резекции опухоли МП позволяет в 3–4 раза уменьшить частоту рецидивов по сравнению с только оперативным лечением [7]. Однако внутривезикулярная БЦЖ-терапия может сопровождаться рядом побочных эффектов и осложнений (циститами, гранулемами, сепсисом с очагами туберкулезного воспаления в различных органах), а организм 20–40 % больных РМП не отвечает на терапию БЦЖ [8]. Токсичность химиотерапии и осложнения БЦЖ-терапии заставляют искать альтернативные средства химиопрофилактики рецидивов РМП [9].

В предыдущих исследованиях в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана фармацевтическая композиция — нетоксичный мультифитоадаптоген (МФА), содержащий компоненты экстрактов 40 растений, в том числе адаптогенов (женьшеня, родиолы розовой, элеутерококка, аралии, лимонника и др.). МФА проявил противоопухолевые, антиоксидантные, антимуtagenные, иммуномодулирующие, в том числе адгезиогенные и интерферогенные, гормонотомулирующие, нейропротекторные свойства.

Целью работы было исследование антипролиферативного эффекта ряда растительных экстрактов в отношении клеток аденокарциномы яичников человека линии CaOv и отбор потенциальных фитоконпонентов для создания новой противоопухолевой фармацевтической композиции.

Материалы и методы

Водно-спиртовые экстракты изготовлены из сертифицированного растительного сырья. Экстракцию проводили 33 % этиловым спиртом по авторской технологии [10].

Антипролиферативную активность растительных экстрактов оценивали радиометрическим методом по подавлению включения ^3H -тимидина в ДНК клеток аденокарциномы яичников человека линии CaOv (далее CaOv).

Клетки культивировали при температуре 37°C в атмосфере 5 % CO_2 в среде RPMI 1640 (компания «ПанЭко», Россия) с добавлением 1 мг/мл глутамина, 10 % эмбриональной телячьей сыворотки. По 1 мл клеточной суспензии (1×10^5 кл/мл) разливали в пенициллиновые флаконы. Культуральную среду удаляли, в опытные флаконы вносили по 1 мл свежей среды, содержащей растительные экстракты в концентрациях 25, 50 и 100 мкл/мл среды соответственно. В контрольные флаконы — по 1 мл свежей среды. В спиртовой контроль в среду добавляли 33 % этиловый спирт в концентрациях 25, 50 и 100 мкл/мл среды соответственно. Флаконы помещали в термостат на 24 ч при температуре 37°C в атмосфере 5 % CO_2 . За 1 ч до окончания экспозиции с экстрактами во флаконы вносили ^3H -тимидин (1 мкCi/мл). Затем среду удаляли, клетки дважды промывали ледяным фосфатным буферным солевым раствором и лизировали 2,5 % раствором хлорной кислоты. Клеточные лизаты (0,1 мл) переносили в сцинтилляционные флаконы и добавляли 3 мл сцинтилляционной жидкости ЖС-8 («Гранхим», Россия). Уровень радиоактивности (Dpm) определяли на жидкостном сцинтилляционном β -счетчике RackBeta (LKB Wallas, США). Достоверных различий спиртового контроля и контроля не выявлено, поэтому эти данные были объединены в общий контроль.

Включение ^3H -тимидина в ДНК опухолевых клеток выражали в процентах от контроля — среднее значение Dpm в образцах, обработанных растительными экстрактами, по сравнению с контрольными образцами. Для каждого исследуемого экстракта было проведено по 3 эксперимента, каждый из которых проводили в трех повторностях.

Антипролиферативный эффект растительных экстрактов оценивали по IC_{50} (концентрации, вызывающей 50 % подавление включения ^3H -тимидина в ДНК клеток). Для вычисления IC_{50} применяли пробит-анализ. В качестве препарата сравнения использовали цитостатический агент циклоплатам в концентрациях 0,25; 0,5 и 1 мкг/мл.

Разрабатываемая фитокомпозиция предлагается в виде масляного экстракта для местного применения. Для выбора растительного масла в качестве фармацевтически приемлемого экстрагента оценивали воздействие растительных масел, а также масляных экстрактов экспериментального состава фитокомпозиции на заживление ран мышей. Использовали подсолнечное (ГОСТ 1129–2013), кукурузное (ГОСТ 8808–2000) и льняное (ГОСТ 35012–2023) растительные масла. На основе масел приготовлены 3 масляных экстракта экспериментального состава фитокомпозиции по авторской технологии и обозначены фитоподсолнечный, фитокукурузный и фитольняной соответственно [11].

Влияние масляных экстрактов на заживление ран оценивали на самцах мышей линии C57BL/6 массой тела 20–22 г из разведения НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все процедуры с участием животных были проведены с соблюдением этических норм и одобрены комиссией по биоэтике НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 08a-p-22 от 13.12.2022).

Группы животных (по 5 особей в каждой): 1-я группа — контроль, раны без какого-либо воздействия; 2, 3 и 4-я группы — проводили обработку раны подсолнечным, кукурузным, льняным маслом соответственно; 5, 6 и 7-я группы — обработка раны фитоподсолнечным, фитокукурузным, фитольняным экстрактами соответственно.

Перед нанесением экспериментальной раны животных наркотизировали, используя препарат Ксиланит (1 мг/кг веса животного, «Нита-Фарм», Россия), обладающий миорелаксантным и анестезирующим действиями. Препарат вводили внутримышечно, через 3–5 мин после наступления устойчивой наркотизации проводили депиляцию (кремом EVELINE) шерстного покрова. На бедре правой задней лапы стерильным скальпелем выполняли разрез кожи до мышечного слоя.

Подсчитывали условную площадь раны (ширина \times длина). В среднем размеры начального повреждения

составили 4×4 мм. Обработку ран начинали в тот же день и проводили 1 раз в день в течение 9 дней. Каждый день (с 1-го по 10-й) измеряли ширину и длину раны, подсчитывали площадь и выражали ее значение в процентах от исходной.

Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде средних арифметических значений (\pm ошибка среднего). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Скрининг компонентов фитокомпозиции проводили на основе состава ранее разработанного и изученного МФА. Последний содержит широкий спектр биологически активных веществ: фенольные соединения (простые фенолы, фенилпропаноиды, флавоноиды, лигнаны), тритерпеновые сапонины, компоненты эфирных масел (моно-, дитерпеноиды) и др. [12].

Для наибольшей эффективности лечебного воздействия при внутрипузырных инстилляциях при РМП необходим длительный контакт лекарственного средства с эпителием слизистой оболочки МП. Именно поэтому целесообразным представляется разработка фитокомпозиции масляной консистенции.

В связи с этим из состава МФА прежде всего были отобраны растения, содержащие жирорастворимые соединения – жирные кислоты и компоненты эфирных масел.

Жирные кислоты содержатся:

- в плодах шиповника, боярышника, можжевельника, кориандра, лимонника, черной смородины, калины;
- корнях солодки, женьшеня, валерианы, одуванчика, родиолы розовой, лапчатки, элеутерококка;
- почках березы, сосны;
- цветках ромашки, травы тысячелистника и череды [13–17].

Компоненты эфирных масел содержатся в 17 растениях, входящих в состав МФА (по результатам собственных исследований и по данным литературы), это:

- почки березы, сосны;
- цветки календулы, пижмы, ромашки;
- трава душицы, зверобоя, тысячелистника, тимьяна;
- листья мяты, эвкалипта;
- плоды клюквы, кориандра, лимонника, можжевельника;
- корни валерианы, солодки [18–19].

Таким образом, в данное исследование включили 27 растений из состава МФА (табл. 1), содержащих

Таблица 1. Растения, содержащие жирорастворимые соединения
Table 1. Plants containing fat-soluble compounds

Растение Plant	Жирорастворимые соединения Fat-soluble compounds
Можжевельник обыкновенный <i>Juniperus communis</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Пижма обыкновенная <i>Tanacetum vulgare</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Шиповник коричный <i>Rosa cinnamomea</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Лапчатка прямостоячая <i>Potentilla erecta</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Родиола розовая <i>Rhodiola rosea</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Мята перечная <i>Mentha piperita</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Валериана лекарственная <i>Valeriana officinalis</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Душица обыкновенная <i>Origanum vulgare</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Женьшень настоящий <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	Жирные кислоты Fatty acid
Эвкалипт прутовидный <i>Eucalyptus viminalis</i> Labill.	Эфирные масла Essential oils
Сосна обыкновенная <i>Pinus sylvestris</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Элеутерококк колючий <i>Eleutherococcus senticosus</i> Rupr. et Makino Maxim.	Жирные кислоты Fatty acid
Береза повислая <i>Betula pendula</i> Roth	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Ромашка лекарственная <i>Matricaria chamomilla</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Боярышник обыкновенный <i>Crataegus oxyacantha</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Лимонник китайский <i>Schizandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Клюква обыкновенная <i>Oxycoccus palustris</i>	Эфирные масла Essential oils

Окончание табл. 1
End of table 1

Растение Plant	Жирорастворимые соединения Fat-soluble compounds
Календула лекарственная <i>Calendula officinalis</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Тысячелистник обыкновенный <i>Achillea millefolium</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Кориандр посевной <i>Coriandrum sativum</i> L.	Жирные кислоты, эфирные масла Fatty acid, essential oils
Тимьян ползучий <i>Thymus serpyllum</i> L.	Эфирные масла Essential oils
Калина обыкновенная <i>Viburnum opulus</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Черда трехраздельная <i>Bidens tripartita</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid
Одуванчик лекарственный <i>Taraxacum officinale</i> Wigg	Жирные кислоты Fatty acid
Смородина черная <i>Ribes nigrum</i> L.	Жирные кислоты Fatty acid

жирные кислоты, компоненты эфирных масел или то и другое, способные извлекаться как водно-спиртовыми, так и масляными экстрагентами [20, 21].

Исследования показали, что изучаемые экстракты обладали разным воздействием на пролиферацию клеток СаОv.

У 18 изученных экстрактов (плодов можжевельника, шиповника, боярышника, лимонника; травы зверобоя, душицы; цветков пижмы, цветков ромашки; корней лапчатки, родиолы розовой, солодки, элеутерококка, женьшеня, валерианы; листьев мяты, эвкалипта; почек сосны, березы) с увеличением концентрации экстракта в среде инкубации уровень включения ^3H -тимидина снижался, т.е. увеличивалось подавление синтеза ДНК опухолевых клеток. Для примера на рис. 1 представлены зависимости уровня включения ^3H -тимидина в ДНК клеток СаОv от концентрации в среде инкубации экстрактов плодов можжевельника или корней родиолы розовой.

На рис. 2 приведены значения IC_{50} для 18 экстрактов в сравнении с циклоплатомом. Как видно из рис. 2, максимальный антипролиферативный эффект выявлен у циклоплатома ($\text{IC}_{50} = 5$ мкг/мл). Среди растительных экстрактов наибольший антипролиферативный эффект выявлен у экстракта плодов можжевельника ($\text{IC}_{50} = 200$ мкг/мл). Для других исследованных экстрактов IC_{50} составило от 250 до 10 000 мкг/мл.

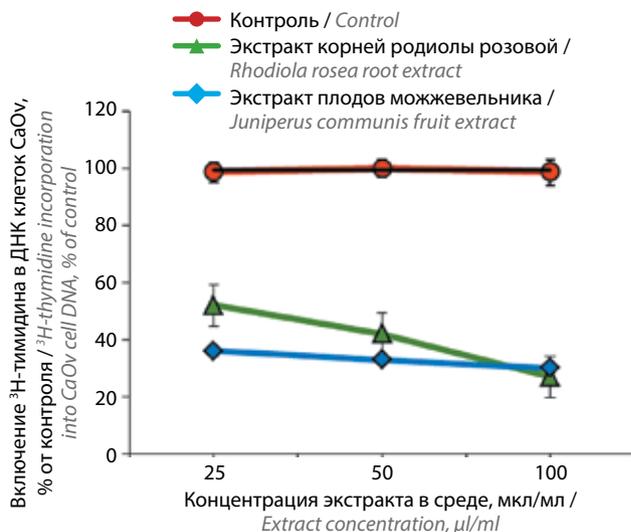


Рис. 1. Включение ^3H -тимидина в ДНК клеток линии СаОv, обработанных экстрактом корней родиолы розовой или плодов можжевельника

Fig. 1. ^3H -thymidine incorporation into the CaOv cells DNA treated with *Rhodiola rosea* L. root extract or *Juniperus communis* L. fruits extract

Наименее эффективными оказались экстракты корней элеутерококка ($\text{IC}_{50} = 2000$ мкг/мл), цветков ромашки ($\text{IC}_{50} = 2000$ мкг/мл), плодов боярышника ($\text{IC}_{50} = 4000$ мкг/мл) и плодов лимонника ($\text{IC}_{50} = 10\,000$ мкг/мл).

У 6 растительных экстрактов (травы тысячелистника, тимьяна, череды; корней одуванчика; плодов кориандра, черной смородины) антипролиферативный эффект не был выявлен. Во всех исследованных концентрациях уровень включения ^3H -тимидина в ДНК клеток СаОv не отличался от контроля. Для примера на рис. 3 представлены графики зависимости уровня включения ^3H -тимидина в ДНК клеток СаОv от концентрации в среде инкубации экстрактов травы тысячелистника и плодов кориандра.

Для 3 растительных экстрактов (плодов калины, клюквы и цветков календулы) выявлена прямая зависимость включения ^3H -тимидина в ДНК опухолевых клеток от концентрации экстракта в среде инкубации. С увеличением концентрации экстракта в среде инкубации торможение пролиферативной активности клеток СаОv снижалось. Для примера на рис. 4 представлены графики зависимости уровня включения ^3H -тимидина в ДНК клеток СаОv от концентрации экстрактов плодов клюквы и цветков календулы в среде инкубации.

На основании полученных результатов неперспективными оказались 4 компонента с наиболее низкой антипролиферативной активностью (ромашка, элеутерококк, боярышник, лимонник), 6 компонентов, не влияющих на пролиферативную активность опухолевых клеток (тысячелистник, кориандр, чабрец, череда, одуванчик, черная смородина), а также

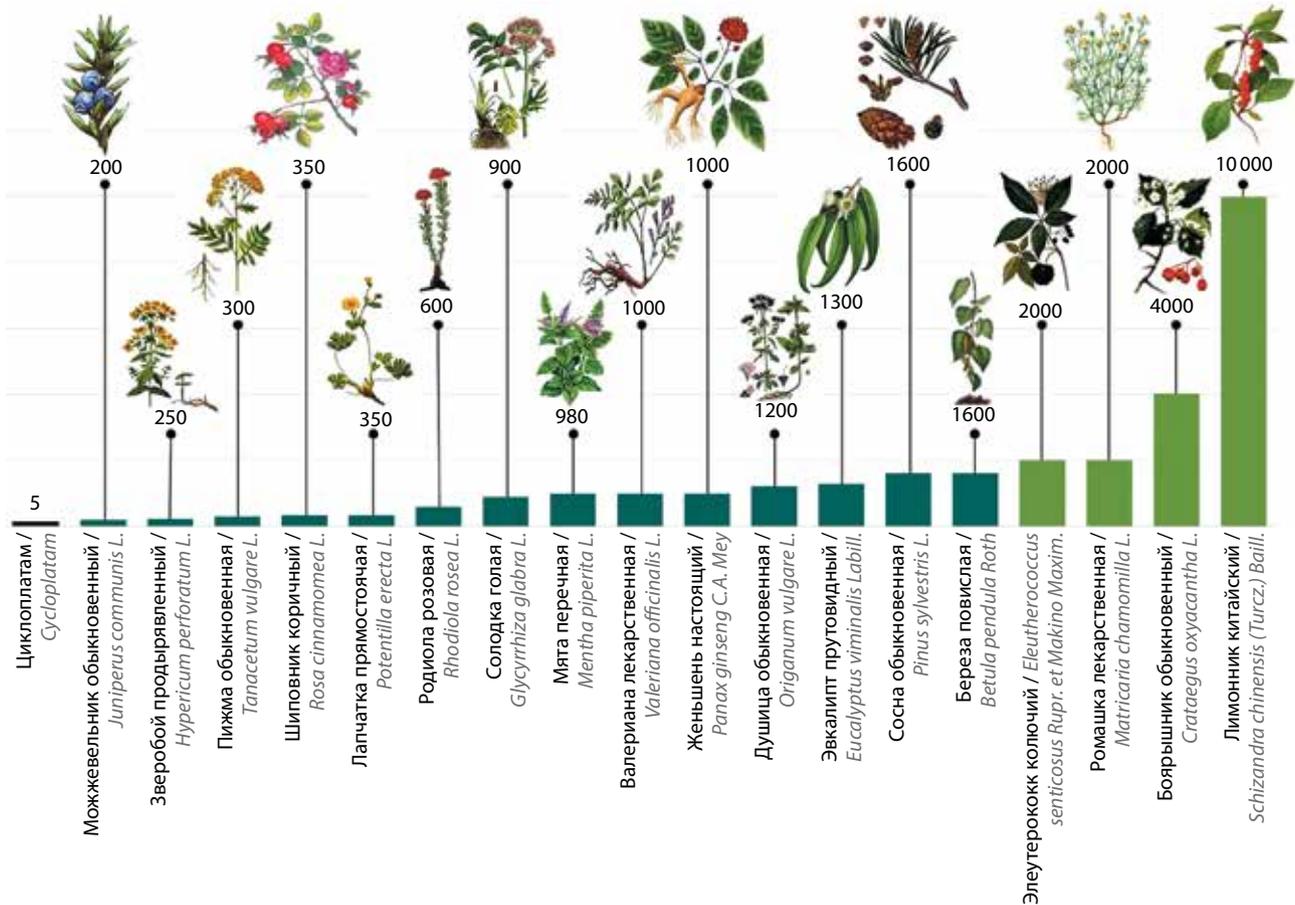


Рис. 2. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) растительных экстрактов, мкг/мл (IC₅₀ циклопатама – 5 мкг/мл)
 Fig. 2. Plant extracts half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), µg/ml (cycloplata IC₅₀ – 5 µg/ml)

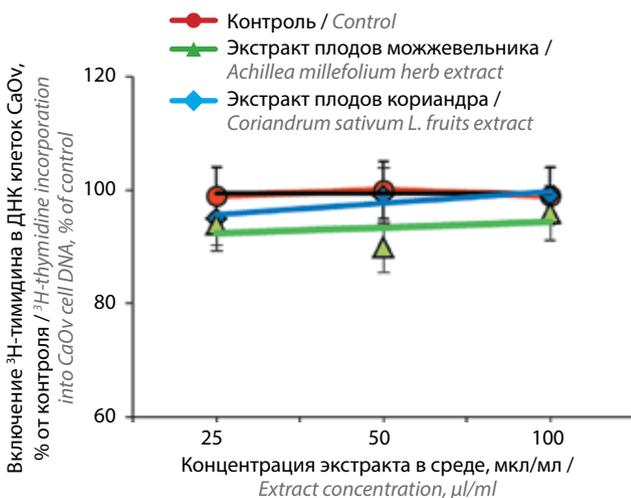


Рис. 3. Включение ³H-тимидина в ДНК клеток линии CaOv, обработанных экстрактом плодов кориандра или травы тысячелистника
 Fig. 3. ³H-thymidine incorporation into the CaOv cells DNA treated with Coriandrum sativum L. fruits extract or Achillea millefolium herb extract

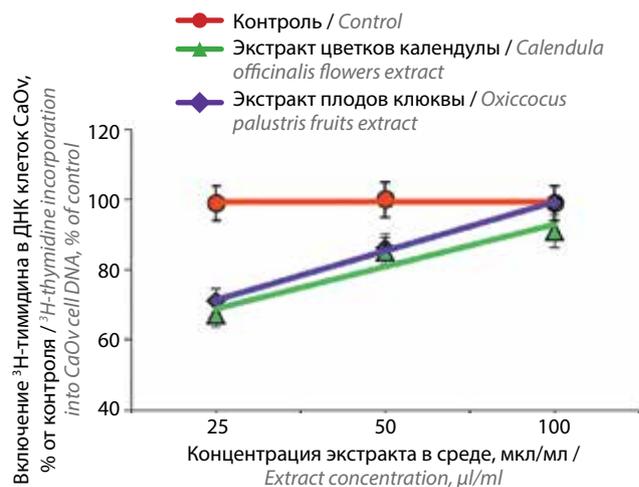


Рис. 4. Включение ³H-тимидина в ДНК клеток линии CaOv, обработанных экстрактом плодов клюквы и цветков календулы
 Fig. 4. ³H-thymidine incorporation into the CaOv cells DNA treated with Oxycoccus palustris fruits extract or Calendula officinalis flowers extract

3 компонента, у которых с увеличением концентрации включение ³H-тимидина в ДНК опухолевых клеток повышалось (клюква, калина, календула).

Таким образом, для формирования новой противоопухолевой фармакокомпозиции отобрано 14 растительных компонентов: плоды можжевельника,

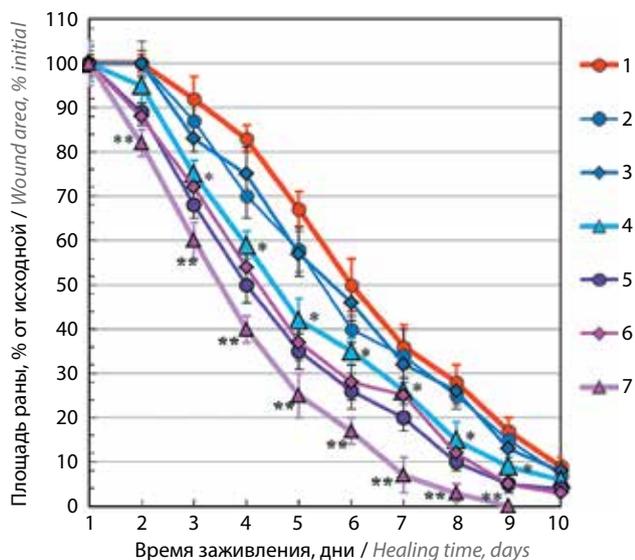


Рис. 5. Заживление ран под воздействием различных растительных масел и фитомасляных экстрактов. Группы: 1 – контроль; 2 – подсолнечное масло; 3 – кукурузное масло; 4 – льняное масло; 5 – фито-подсолнечный экстракт; 6 – фитокукурузный экстракт; 7 – фито-льняной экстракт.

* $p < 0,05$ (по сравнению с контролем); ** $p < 0,05$ (по сравнению с контролем и льняным маслом).

Fig. 5. Wound healing under the various vegetable oils and phyto-oil extracts impact. Groups: 1 – control; 2 – sunflower oil; 3 – corn oil; 4 – linseed oil; 5 – phyto-sunflower extract; 6 – phyto-corn extract; 7 – phyto-linseed extract.

* $p < 0.05$ (compared with the control); ** $p < 0.05$ (compared with the control and linseed oil).

шиповника; корни лапчатки, родиолы розовой, женьшеня, солодки, валерианы; трава зверобоя, душицы; цветки пижмы; листья мяты, эвкалипта; почки сосны, березы.

На рис. 5 графически представлены результаты воздействия отдельных растительных масел (подсолнечного, кукурузного и льняного), а также масляных фитоэкстрактов на заживление экспериментальных ран у мышей – зависимость площади раны от времени.

Из рисунка видно, что у животных 1-й группы (контрольные мыши) процесс заживления начался

на 3-й день (рана зажила на 8 %). На 10-й день эксперимента зажил 91 % площади раны.

Динамика заживления раны под воздействием подсолнечного (2-я группа) и кукурузного (3-я группа) масел аналогична контролю. Воздействие льняного масла (4-я группа) оказалось более эффективным по сравнению с другими маслами. Рана сократилась на 5 % уже на 2-й день. Площадь раны с 3-го по 10-й день эксперимента статистически достоверно была меньше по сравнению с контролем. На 10-й день заживление составило 94 %.

Изменение параметра заживления под воздействием фито-подсолнечного (5-я группа) и фитокукурузного (6-я группа) экстрактов сравнима с льняным маслом. Уменьшение раны началось на 2-й день (на 11 и 12 % соответственно), что немного лучше действия льняного масла. На 10-й день у мышей этих групп наблюдали более высокий показатель сокращения ран (96 и 97 % соответственно).

У мышей 7-й группы (фито-льняной экстракт) уже на 2-й день раны сократились на 18 %, и на всем протяжении эксперимента площадь раны была статистически достоверно ниже по сравнению как с контрольными животными, так и с особями, обработанными льняным маслом. Полное заживление ран наблюдали на 9-й день эксперимента.

Таким образом, наилучший эффект был зарегистрирован у фито-льняного экстракта. В результате в качестве экстрагента экспериментальной фитокомпозиции было выбрано льняное масло.

Заключение

Отобранные фитокомпоненты могут послужить основой для формирования оптимального состава новой растительной фармацевтической композиции в качестве химиопрофилактического лекарственного средства в онкологии. Выбор льняного растительного масла в качестве экстрагента для получения масляного экстракта экспериментальной фитокомпозиции основан на его лучшем эффекте заживления экспериментальной раны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kubczak M., Szustka A., Rogalińska M. Molecular targets of natural compound with anticancer properties. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):136–45. DOI: 10.3390/ijms222413659
- Khan A.W., Farooq M., Haseeb M., Choi S. Role of plant-derived active constituents in cancer treatment and their mechanisms of action. *Cells* 2022;11(8):1326. DOI: 10.3390/cells11081326
- Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Изыскание фитоадаптогенов и возможности использования фитокомпозиций. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(4):35–44. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44
Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Research of new phytoadaptogens and possibilities of herbal formulas application. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal*

- of Biotherapy 2020;19(4):35–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44
4. Panossian A. Challenges in phytotherapy research. *Front Pharmacol* 2023;14:1199516. DOI: 10.3389/fphar.2023.1199516
 5. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. *J Glob Health* 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
 6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
 7. Han J., Gu X., Li Y., Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer – current understanding and prospect. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110393. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110393
 8. Larsen E.S., Joensen U.N., Poulsen A.M. et al. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS* 2020;128(2):92–103. DOI: 10.1111/apm.13011
 9. Lidagoster S., Ben-David R., De Leon B., Sfakianos J.P. BCG and alternative therapies to BCG therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Curr Oncol* 2024;31(2):1063–78. DOI: 10.3390/curoncol31020079
 10. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Голубева В.А. и др. Оценка антиметастатической и иммуномодулирующей активности препарата Фитомикс-40 в эксперименте *in vivo*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1999;128(10):403–07. Bocharova O.A., Karpova R.V., Golubeva V.A. et al. Evaluation of the antimetastatic and immunomodulating activity of the preparation Phytomix-40 in the *in vivo* experiment. *Bulleten eksperimentalnoy biologii y meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1999;128(10):403–7. (In Russ.).
 11. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Барышникова М.А. и др. Фармацевтическая композиция, проявляющая цитотоксическое действие в отношении клеток рака мочевого пузыря человека. Патент РФ № 2693378 от 02.07.2019. Бюл. №19. Bocharova O.A., Matveev V.B., Baryshnikova M.A. et al. Pharmaceutical composition showing cytotoxic action against human bladder cancer cells. Russian Federation Patent No.2693378 of 02.07.2019. *Bulletin No. 19*. (In Russ.).
 12. Бочарова О.А., Казеев И.В., Шевченко В.Е. и др. Методологические подходы к стандартизации фитоадаптогенов. Методическое руководство. М., 2022. 98 с. DOI: 10.18720/SPBPU/2/z22-28 Bocharova O.A., Kazeev I.V., Shevchenko V.E. et al. Methodological approaches to standardization of phytoadaptogens. *Methodological guidelines*. Moscow, 2022. 98 p. (In Russ.). DOI: 10.18720/SPBPU/2/z22-28
 13. Hao F., Deng X., Yu X., Wang W. et al. *Taraxacum*: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological activity. *Am J Chin Med* 2024;52(1):183–215. DOI: 10.1142/S0192415X24500083
 14. Lahlou A., Lyashenko S., Chihle-Chelh T. et al. Fatty acid profiling in the genus *Pinus* in relation to its chemotaxonomy and nutritional or pharmaceutical properties. *Phytochemistry* 2023;206:113517. DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113517
 15. Gonçalves A.C., Flores-Félix J.D., Coutinho P. et al. Zimbro (*Juniperus communis* L.) as a promising source of bioactive compounds and biomedical activities: a review on recent trends. *Int J Mol Sci* 2022;23(6):3197. DOI: 10.3390/ijms23063197
 16. Ak G., Gevrenova R., Sinan K.I. et al. *Tanacetum vulgare* L. (Tansy) as an effective bioresource with promising pharmacological effects from natural arsenal. *Food Chem Toxicol* 2021;153:112268. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112268
 17. Michels B., Franke K., Weiglein A. et al. Rewarding compounds identified from the medicinal plant *Rhodiola rosea*. *J Exp Biol* 2020;223(Pt 16):jeb223982. DOI: 10.1242/jeb.223982
 18. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Определение химического состава летучих соединений фитоадаптогена Фитомикс-40 методом хромато-масс-спектрометрии. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2008;5:18–28. Sheichenko O.P., Bocharova O.A., Kravivkin B.A. et al. Chemical composition determination of volatile compounds of the phytoadaptogen Fitomix-40 by chromatomass-spectrometry. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry* 2008;5:18–28. (In Russ.).
 19. Groot A.C., Schmidt E. Essential Oils. Part III: Chemical composition. *Dermatitis* 2016;27(4):161–9. DOI: 10.1097/DER.000000000000193
 20. Sut S., Maccari E., Zengin G. et al. “Smart extraction chain” with green solvents: extraction of bioactive compounds from *Picea abies* bark waste for pharmaceutical, nutraceutical and cosmetic uses. *Molecules* 2022;27(19):6719. DOI: 10.3390/molecules27196719
 21. Câmara J.S., Perestrelo R., Ferreira R. et al. Terpenoids: a plethora of bioactive compounds with several health functions and industrial applications – a comprehensive overview. *Molecules* 2024;29(16):3861. DOI: 10.3390/molecules29163861

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна исследования, планирование работы, анализ данных, анализ рукописи;
 А.А. Аксенов, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров: получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление рукописи;
 Н.Н. Касаткина, М.В. Уткина: получение данных;
 И.В. Казеев: оформление рукописи;
 В.Г. Кучеряну: анализ данных;
 В.С. Косоруков, И.С. Стилиди: анализ и редактирование рукописи.

Authors' contributions

O.A. Bocharova: development of research design, work planning, data analysis, manuscript analysis;
 A.A. Aksyonov, R.V. Karpova, E.V. Bocharov: data acquisition and analysis, manuscript writing, manuscript design;
 I.V. Kazeev: manuscript design;
 N.N. Kasatkina, M.V. Utkina: data acquisition;
 V.G. Kucheryanu: data analysis;
 V.S. Kosorukov, I.S. Stilidi: analysis and editing the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Бочарова / O.A. Vocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

А.А. Аксенов / A.A. Aksyonov: <https://orcid.org/0000-0001-6052-2132>

Р.В. Карпова / R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>

Е.В. Бочаров / E.V. Vocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

Н.Н. Касаткина / N.N. Kasatkina: <https://orcid.org/0000-0002-4735-977X>

М.В. Уткина / M.V. Utkina: <https://orcid.org/0009-0009-0483-5332>

И.В. Казеев / I.V. Kazeev: <https://orcid.org/0000-0002-6100-3470>

В.Г. Кучеряну / V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <https://orcid.org/0000-0002-8462-2178>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123022100036-8 по теме «Экспериментальная разработка новых лекарственных средств для терапии злокачественных опухолей».

Funding. The study was performed within the framework of the State Task No. 123022100036-8 “Experimental development of new medicines for the treatment of malignant tumors”.

Соблюдение правил биоэтики. Все процедуры с участием животных были проведены с соблюдением этических норм и одобрены комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол № 08а-р-22 от 13.12.2022).

Compliance with principles of bioethics. All procedures involving animals were carried out in compliance with ethical standards and approved by the Bioethics Commission of the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology (Protocol No. 08a-r-22 dated 13.12.2022).

Статья поступила: 19.08.2024. Принята в печать: 25.04.2025. Опубликовано онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 19.08.2024. Accepted for publication: 25.04.2025. Published online: 27.06.2025.