

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
РАСТЕНИЙ

**ARONIA MELANOCARPA И SORBUS AUCUPARIA (ROSACEAE)  
КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ  
АНТОЦИАНСОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ**

© 2021 г. О. Ю. Рыбалкина<sup>1,2,\*</sup>, Т. Г. Разина<sup>1</sup>, Е. А. Сафонова<sup>1</sup>, Е. А. Киселева<sup>1</sup>, А. В. Ульрих<sup>1</sup>,  
В. Ю. Андреева<sup>2</sup>, Н. В. Исайкина<sup>2</sup>, Г. И. Калинин<sup>2</sup>, Е. П. Зуева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Сибирский государственный медицинский университет”, г. Томск, Россия

\*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Поступила в редакцию 15.07.2020 г.

После доработки 31.08.2020 г.

Принята к публикации 04.03.2021 г.

Изучено влияние антоцианосодержащих комплексов (АСК) растений семейства Rosaceae – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott и *Sorbus aucuparia* L. на эффективность химиотерапии у мышей с раком легкого-67. Показано, что при совместном назначении АСК с циклофосфаном наблюдается повышение противометастатического действия цитостатика. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших углубленных исследований этих растительных комплексов с целью создания на их основе препаратов для повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** антоцианы, арония черноплодная, рябина обыкновенная, рак легкого-67, химиотерапия

**DOI:** 10.31857/S0033994621020072

В настоящее время в клинической онкологии применяется широкий спектр цитостатических препаратов, отличающихся как по химическому строению, так и по механизму действия на опухолевые клетки. Однако токсичность в отношении здоровых клеток организма и быстрое развитие химиорезистентности опухоли в процессе лечения лимитируют использование цитостатиков [1]. В связи с этим, проблема повышения эффективности химиотерапии продолжает оставаться актуальной и привлекает большое внимание онкологов-экспериментаторов. Одним из перспективных направлений онкофармакологии является поиск веществ природного происхождения с целью создания на их основе новых лекарственных средств для использования в схеме химиотерапии с целью повышения ее эффективности и уменьшения токсичности. Особое место среди фармакологических препаратов занимают средства, созданные на основе растительного сырья, спектр фармакологической активности которых определяется входящими в их состав биологически активными веществами. От количественного и качественного состава биологически активных

комплексов зависит доминирование и степень выраженности того или иного биологического эффекта конкретного лекарственного растения и его выбор при назначении в комплексной терапии [2]. В отличие от химически синтезированных соединений, используемых для базовой терапии, фитопрепараты малотоксичны, характеризуются высокой биодоступностью и позволяют корректировать некоторые звенья патогенеза заболевания [3].

Интересными в этом плане являются фенольные соединения, в частности, антоцианы, так как они обладают широким спектром фармакологической активности, могут существенно оптимизировать традиционные схемы комплексной противоопухолевой терапии [4–7]. Антоцианы привлекают внимание фармакологов как вещества, оказывающие антиоксидантное, протекторное действие на фоне использования химиотерапии, они способны подавлять пролиферацию и ангиогенез, вызывают индукцию апоптоза опухолевых клеток, предотвращают агрегацию кровяных клеток [7–11]. Известно, что представители сем. Ro-

saceae – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott и *Sorbus aucuparia* L. содержат данную группу биологически активных веществ (БАВ) [12, 13].

Арония черноплодная *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott – сильноветвящийся кустарник высотой до 2.5–3 м. Родиной *A. melanocarpa* является восток Северной Америки. В начале XX века по рекомендации И.В. Мичурина арония черноплодная была передана на Алтайскую плодово-ягодную станцию, где ученые-селекционеры провели большую работу как по пропаганде этой новой для садоводства культуры, так и по широкому внедрению в промышленное производство страны. Плоды *A. melanocarpa* округлой или шаровидной формы, с 8 темно-коричневыми семенами черного или черно-пурпурового цвета с легким восковым налетом. Вкус плодов кисло-сладкий с различной степенью терпкости [14, 15].

Рябина обыкновенная *Sorbus aucuparia* L. – широко распространенное дикорастущее плодое дерево высотой 20–30 м с узкой кроной, раскидистыми ветвями и сероватой, гладкой корой. Благодаря своей высокой морозостойкости рябина обыкновенная повсеместно встречается в лесах европейской и азиатской частей России и даже заходит за полярный круг. Плоды рябины *S. aucuparia* шаровидные или плоскоокруглые, голые, блестящие, ярко-красного или оранжевого цвета [15, 16].

Плоды аронии черноплодной используют в медицине в качестве средства, обладающего Р-витаминной и гипотензивной активностью. Плоды рябины обыкновенной широко используют в составе витаминных сборов [17]. Однако в литературе встречаются данные о противоопухолевых, антиоксидантных, иммуномодулирующих свойствах представителей этих родов [18–20]. Перспективными являются исследования, посвященные возможности включения антоцианосодержащих комплексов в схемы цитостатической терапии злокачественных новообразований с целью повышения эффективности антибластомных препаратов. Имеются сведения, доказывающие способность растительного экстракта *A. melanocarpa* повышать апоптоз опухолевых клеток AsPC-1 на фоне использования гемцитабина [20]. В экспериментальных работах на моделях карциномы легких Льюис и рака легкого-67 показано повышение противометастатического действия циклофосфана при его совместном использовании с экстрактом из листьев *S. aucuparia* [12].

Ранее на метастазирующей гематогенно модели карциномы легких Льюис было показано, что антоцианосодержащие комплексы (АСК) из плодов *A. melanocarpa* и *S. aucuparia* приводят к повышению антиметастатической активности циклофосфана [12, 13, 21]. Согласно методическим рекомендациям, при оценке новых средств, разрабатываемых

для онкологической практики, необходимо изучить активность препарата на двух из общепринятых биологических моделях, используемых в работах по экспериментальной химиотерапии (карцинома легких Льюис, рак легкого-67) [22]. Поэтому следующей экспериментальной моделью по изучению влияния АСК из плодов *A. melanocarpa* и *S. aucuparia* на развитие перевиваемой опухоли был выбран РЛ-67, что явилось целью настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 57 конвенциональных мышках-самках линии С57BL/6 (массой 20–21 г в возрасте 3 мес.) 1-й категории (сертификат качества № 188-05), полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (Томский НИМЦ). Содержание животных осуществляли по правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Эксперименты проведены в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. “Об утверждении правил лабораторной практики”, Федеральным законом “О лекарственных средствах”, “Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ” (Москва, 2005). Дизайн экспериментов одобрен Этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (Томский НИМЦ).

Антоцианосодержащие комплексы (АСК) получены на кафедре фармакогнозии с курсами ботаники и экологии СибГМУ из плодов *A. melanocarpa* (метод противоточной многоступенчатой реперколяции) и *S. aucuparia* (метод динамической дробной мацерации) [21, 22]. Для получения экстрактов, содержащих антоцианы, был использован 95% этанол. Стандартизация АСК проведена по содержанию антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид [21, 23].

Рак легкого-67 (РЛ-67) перевивали внутримышечно по  $5 \times 10^6$  клеток в 0.1 мл физиологического раствора [24]. АСК деалкоголизировали на водяной бане, доводили до прежнего объема дистиллированной водой и вводили мышам внутривентрикулярно в дозах 1 и 5 мл/кг ежедневно с 7 сут после перевивки опухоли в течение 11 сут в сочетании с циклофосфаном.

В экспериментах применяли алкилирующий цитостатический препарат циклофосфан (ЦФ) производства ОАО “Биохимик” (Россия), который вводили мышам однократно внутривентрикулярно в дозе 125 мг/кг на 11 сут после трансплантации опухоли. Контрольная группа мышей получала соответствующие растворители.

**Таблица 1.** Влияние антоцианосодержащих комплексов из *A. melanocarpa* (АСК-А) и *S. aucuparia* (АСК-С) на эффективность лечения циклофосфаном мышей-самок линии C57BL/6 с раком легкого-67**Table 1.** Effect of the anthocyanin-containing complexes from *A. melanocarpa* (ACC-A) and *S. aucuparia* (ACC-S) on the efficacy of cyclophosphamide treatment in C57BL/6 mice with Lung cancer-67

Группа наблюдения, доза препарата (количество животных) Observation group, drug dosage (number of animals)	Масса опухоли ( $X \pm m$ ), г Weight of tumor ( $X \pm m$ ), g	ТРО, % TGI, %	ЧМ, % MF, %	Количество метастазов ( $X \pm m$ ) Number of metastases ( $X \pm m$ )	Площадь метастазов ( $X \pm m$ ), мм <sup>2</sup> Area of metastases ( $X \pm m$ ), mm <sup>2</sup>	ИИМ, % MII, %
1. Контроль ( $n = 10$ ) 1. Control ( $n = 10$ )	2.76 ± 0.45	—	100	9.10 ± 1.40	9.68 ± 3.85	—
2. Циклофосфан, 125 мг/кг ( $n = 10$ ) 2. Cyclophosphamide, 125 mg/kg ( $n = 10$ )	2.09 ± 0.28	24.2	100	4.50 ± 0.72 1–2P < 0.01	0.56 ± 0.18 1–2P < 0.01	50.5
3. Циклофосфан, 125 мг/кг + АСК-А, 1 мл/кг ( $n = 10$ ) 3. Cyclophosphamide, 125 mg/kg + ACC-A, 1 ml/kg ( $n = 10$ )	2.01 ± 0.44	27.1	70 2–3P < 0.01	3.78 ± 1.21	0.61 ± 0.35	70.9
4. Циклофосфан, 125 мг/кг + АСК-А, 5 мл/кг ( $n = 9$ ) 4. Cyclophosphamide, 125 mg/kg + ACC-A, 5 ml/kg ( $n = 9$ )	3.00 ± 0.37	–8.9	68 2–4P < 0.01	2.20 ± 0.81 2–4P < 0.05	0.30 ± 0.8 2–4P < 0.05	83.6
5. Циклофосфан, 125 мг/кг + АСК-С, 1 мл/кг ( $n = 10$ ) 5. Cyclophosphamide, 125 mg/kg + ACC-S, 1 ml/kg ( $n = 10$ )	2.85 ± 0.40	–3.3	10 2–5P < 0.01	0.20 ± 0.20 2–5P < 0.01	0.02 ± 0.01 2–5P < 0.01	99.8
6. Циклофосфан, 125 мг/кг + АСК-С, 5 мл/кг ( $n = 8$ ) 6. Cyclophosphamide, 125 mg/kg + ACC-S, 5 ml/kg ( $n = 8$ )	2.04 ± 0.40	26.1	38 2–6P < 0.01	0.88 ± 0.52 2–6P < 0.05	0.06 ± 0.04 2–6P < 0.05	96.3

Примечание. Перед уровнем значимости  $P$  указаны номера сравниваемых групп. Содержание антоцианов в 1 мл растительного комплекса из *A. melanocarpa* (АСК-А) в расчете на сухой остаток составляет 45 мг. Содержание антоцианов в 1 мл растительного комплекса из *S. aucuparia* (АСК-С) в расчете на сухой остаток составляет 33 мг. ТРО – торможение роста опухоли, ЧМ – частота метастазов, ИИМ – индекс ингибции метастазирования.

Note. The numbers of the compared groups are indicated before the significance level  $P$ . The content of anthocyanins in 1 ml of the plant complex from *A. melanocarpa* (ACC-A) is 45 mg on the dry weight basis. The content of anthocyanins in 1 ml of the plant complex from *S. aucuparia* (ACC-S) is 33 mg on dry weight basis. TGI – tumor growth index, MF – metastasis frequency, MII – metastasis inhibition index.

На 21 сут мышей выводили из эксперимента путем дислокации шейного отдела позвоночника, соблюдая “Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденные МЗ РФ. Определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и площадь метастазов в легких, вычисляли торможение роста опухоли (ТРО), частоту метастазирования (ЧМ) и индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) в процентах [24].

Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни ( $U$ ) и углового преобразования Фишера ( $\phi$ ) ( $M \pm m$ ) (программное обеспечение Statistica). Различия считали достоверными при  $P < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте на мышях линии C57BL/6 с перевитой РЛ-67 выявлено, что применение цик-

лофосфана привело к достоверному уменьшению количества и площади метастазов в легких в 2.0 и 17.3 раза соответственно, ИИМ составил 50.5% (табл. 1).

При совместном назначении с цитостатиком АСК из *A. melanocarpa* и *S. aucuparia* во всех изучаемых дозах противоопухолевая активность циклофосфана не менялась. Повышение противометастатического эффекта наблюдалось при добавлении в схему химиотерапии АСК из *A. melanocarpa* в дозе 5 мл/кг: количество метастазов в легких и их площадь снизились в 2.0 и 1.9 раза ( $P < 0.05$ ) по сравнению с таковыми у мышей, получавших только циклофосфан. Кроме того, достоверно уменьшилось количество животных с метастазами до 68%, против 100% в группе монохимиотерапии, при этом ИИМ составил 83.6% против 50.5% (табл. 1). Использование цитостатика с АСК из *A. melanocarpa* в меньшей дозе 1 мл/кг также приводило к снижению частоты метастазирования до 70% (табл. 1).

При назначении АСК из *S. aucuparia* в дозе 1 мл/кг наблюдалось достоверное многократное уменьшение количества метастазов в легких и их площади, частота метастазирования снизилась до 10% против 100% ( $P < 0.01$ ) в группе мышей, леченных только цитостатиком. ИИМ в данной группе достиг максимальных значений и составил 99.8%. Аналогичный эффект был получен в группе животных, получавших антоциансодержащий комплекс из *S. aucuparia* в дозе 5 мл/кг совместно с антибластомным препаратом. Так, наблюдалось снижение количества метастазов в легких в 5.1 раза, а их площади – в 9.3 раза ( $P < 0.05$ ), частота метастазирования составила 38% против 100% ( $P < 0.01$ ) в группе мышей, леченных только цитостатиком (табл. 1).

Таким образом, исследование влияния антоциансодержащих комплексов на развитие рака легкого-67 показало, что повышение антиметастатического действия циклофосфана наблюдается при совместном его использовании с АСК как из плодов *A. melanocarpa*, так и из плодов *S. aucuparia*.

В первую очередь, полученные эффекты могут быть связаны с химическим составом растительных комплексов: содержанием фенольных соединений, прежде всего антоцианов [21, 23]. В литературе имеются сведения об антиангиогенном эффекте этих БАВ, механизм действия которых опосредуется через подавление синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего рост кровеносных сосудов, васкуляризацию опухолей и их метастазирование, а также ингибирование экспрессии рецептора VEGF в эндотелиальных клетках [11].

Результаты количественного определения различных групп БАВ в изучаемых АСК доказывают, что помимо антоцианов в состав этих растительных комплексов входят фенолоксилоны, флавоноиды, катехины, аскорбиновая кислота, которые являются природными антиоксидантами [21, 23]. Известно, что цитостатическая терапия стимулирует образование свободных радикалов в иммунокомпетентных клетках, приводя к запуску перекисного окисления липидов, что вызывает гибель этих клеток [25, 26]. В литературе встречаются экспериментальные и клинические данные, доказывающие, что использование природных антиоксидантов совместно с цитостатиками может снизить повреждающее действие противоопухолевых препаратов на клетки иммунной системы, повышая тем самым эффективность проводимого лечения [27, 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На мышах с раком легкого-67 показано, что при совместном назначении антоциансодержащих комплексов из плодов *A. melanocarpa* и *S. aucuparia* с циклофосфаном наблюдается повышение противометастатического действия цитостатика. Возможно, что в реализации этого фармакологического эффекта приоритетное место занимают антоцианы, входящие в состав изучаемых растительных комплексов.

Результаты проведенных экспериментов доказывают перспективность дальнейшего углубленного изучения антоциансодержащих комплексов, полученных из плодов *A. melanocarpa* и *S. aucuparia*, с целью создания на их основе препаратов для повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iwamoto T. 2013. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. – Biol. Pharm. Bull. 36 (5): 715–718. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-01102>
2. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е. 2008. Растения в комплексной терапии опухолей. М.232 с.
3. Mishra B.B., Tiwari V.K. 2011. Natural products: An evolving role in future drug discovery. – Eur. J. Med. Chem. 46(10): 4769–4807. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.057>
4. Skrovankova S., Sumczynski D., Mlcek J., Jurikova T., Sochor J. 2015. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. – Int. J. Mol. Sci. 16(10): 24673–24706. <https://doi.org/10.3390/ijms161024673>
5. Guerrero J.C., Ciampi L.P., Castilla A.C., Medel F.S., Schalchli H.S., Hormazabal E.H., Bensch E.T., Alberdi M.L. 2010. Antioxidant capacity, anthocyanins, and total phenols of wild and cultivated berries in Chile. – Chilean J. Agric. Res. 70(4): 537–544. [https://oes.chileanjar.cl/files/V70\\_I4\\_2010\\_ENG\\_JaimeGuerreroC.pdf](https://oes.chileanjar.cl/files/V70_I4_2010_ENG_JaimeGuerreroC.pdf)
6. Сосипатрова А.А., Демина Н.Б. 2011. Влияние факторов экстрагирования на эффективность извлечения биологически активных веществ из листьев березы повислой. – Фармация. 1: 25–27. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15587791>
7. Faria A., Pestana D., Teixeira D., de Freitas V., Mateus N., Calhau C. 2010. Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines. – Phytotherapy Research. 24(12): 1862–1869. <https://doi.org/10.1002/ptr.3213>

8. Li L., Adams L.S., Chen S., Killian C., Ahmed A., Seeram N.P. 2009. *Eugenia jambolana* Lam. berry extract inhibits growth and induces apoptosis of human breast cancer but not non-tumorigenic breast cells. – J. Agric. Food. Chem. 57(3): 826–831. <https://doi.org/10.1021/jf803407q>
9. Wang L.S., Stoner G.D. 2008. Anthocyanins and their role in cancer prevention. – Cancer Lett. 269(2): 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.020>
10. Wang Y.P., Cheng M.L., Zhang B.F., Mu M., Zhou M.Y., Wu J., Li C.X. 2010. Effect of blueberry on hepatic and immunological functions in mice. – Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 9(2): 164–168. <http://www.hbpdint.com/EN/Y2010/V9/I2/164>
11. Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдуль К.В. 2015. Полифенольные соединения черники: особенности биологической активности и терапевтических свойств. – Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 10–2: 221–228. <https://applied-research.ru/pdf/2015/10-2/7472.pdf>
12. Разина Т.Г., Зуева Е.П., Калинин Г.И., Исайкина Н.В., Рыбалкина О.Ю., Сафронова Е.А., Ульрих А.В., Хамитова В.Р. Антиметастатическое средство: Пат. 2657814; Заявл. 19.06.17; Оpubл. 15.06.18. Бюл. № 25.
13. Разина Т.Г., Зуева Е.П., Калинин Г.И., Андреева В.Ю., Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В., Исайкина Н.В. Средство, обладающее антиметастатической активностью и повышающее противометастатическое действие циклофосфана: Пат. 2657602; Заявл. 07.12.16; Оpubл. 14.06.18. Бюл. № 25.
14. Лавренов В.К. 2007. Современная энциклопедия лекарственных растений. М. 272 с.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации. 2018. Научное издание. – 14-е изд. М. Т. 4. 1004 с. [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_4/HTML/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html)
16. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. 2009. СПб., М. С. 243–245.
17. Государственный реестр лекарственных средств. База данных. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
18. Багхи Д., Сен К.К., Багхи М., Алатай М. 2004. Антиангиогенные, антиоксидантные и антиканцерогенные свойства нового, богатого антоцианом препарата из экстракта ягод. – Биохимия. 69(1): 95–102. <https://biochemistrymoscow.com/f/2004/2004-01-0095-avtjgsek.pdf>
19. Kędzińska M., Malinowska J., Kontek B., Kołodziejczyk-Czepas J., Czernek U., Potemski P., Piekarski J., Jeziorski A., Olas B. 2013. Chemotherapy modulates the biological activity of breast cancer patients plasma: the protective properties of black chokeberry extract. – Food Chem. Toxicol. 53: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.042>
20. Abdullah Thani N.A., Keshavarz S., Lwaleed B.A., Cooper A.J., Rooprai H. 2014. Cytotoxicity of gemcitabine enhanced by polyphenolics from *Aronia melanocarpa* in pancreatic cancer cell line AsPC-1. – J. Clin. Pathol. 67(11): 949–954. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-202075>
21. Isajkina N.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zueva E.P., Rybalkina O.U., Ul'rikh A.V., Fedorova E.P., Shilova A.B. 2018. *Sorbus aucuparia* L. Fruit Is a Source of the Drug for Increasing the Efficiency of Tumor Chemotherapy. – Russ. J. Bioorg. Chem. 44(7): 899–905. <https://doi.org/10.1134/S1068162018070038>
22. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. 2005. М. 944 с.
23. Андреева В.Ю., Шейкин В.В., Калинин Г.И., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В. 2020. Разработка средства на основе плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), повышающего эффективность химиотерапии опухолей. – Химия растительного сырья. 4: 219–226. <http://journal.asu.ru/cw/article/view/6339/7433>
24. Софьина З.П., Сыркин А.Б., Голдин А., Кляйн А. 1980. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. М. 296 с.
25. Зиновьева В.Н., Спасов А.А. 2004. ДНК-протекторная активность природных и синтетических антиоксидантов. – Биомедицинская химия. 50(3): 231–242. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2004-50-3-231/>
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никителова Е.А., Комарова Е.Ф. 2014. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки. – Сибирское медицинское обозрение. 1: 30–34. [https://smr.krasgmu.ru/journal/1199\\_5-sostoyanie\\_sv.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1199_5-sostoyanie_sv.pdf)
27. Бондаренко И.В., Прохач А.В. 2015. Роль антиоксидантной терапии в процессе системного лечения рака молочной железы. – Вестник проблем биологии и медицины. 4(2): 9–14. [https://vpbm.com.ua/vyipusk-4-tom-2-\(125\)-2015/8442](https://vpbm.com.ua/vyipusk-4-tom-2-(125)-2015/8442)
28. Зорькина А.В., Скопин П.И., 2011. Модификация противоопухолевой химиотерапии антиоксидантными препаратами в эксперименте. – Сибирский онкологический журн. 1: 34–39. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15592626>

## *Aronia melanocarpa* and *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) as a Promising Source of Anthocyanin Complexes as an Add-On to Cyclophosphamide Therapy

O. Yu. Rybalkina<sup>a, b, \*</sup>, T. G. Razina<sup>a</sup>, E. A. Safonova<sup>a</sup>, E. A. Kiseleva<sup>a</sup>, A. V. Ulrich<sup>a</sup>, V. Yu. Andreeva<sup>b</sup>, N. V. Isaikina<sup>b</sup>, G. I. Kalinkina<sup>b</sup>, E. P. Zueva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>b</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

\*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

**Abstract**—The effect of anthocyanin-containing complexes (ACC) obtained from *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott and *Sorbus aucuparia* L. (Rosaceae) on the effectiveness of chemotherapy in Lung cancer-67 mice was studied. It has been shown that administration of the studied ACC as an add-on to cyclophosphamide therapy increased antimetastatic effect of the cytostatic drug. The obtained results show the prospects of further in-depth study of these plant complexes for developing on their basis new drugs that can increase the effectiveness of malignant chemotherapy.

**Keywords:** anthocyanins, *Aronia melanocarpa*, *Sorbus aucuparia*, lung cancer 67, chemotherapy

### REFERENCES

1. Iwamoto T. 2013. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. – Biol. Pharm. Bull. 36 (5): 715–718. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-01102>.
2. Goldberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Krylova S.G., Gol'dberg V.E. 2008. [Plants in complex therapy of tumors]. M. 232 p. (In Russian)
3. Mishra B.B., Tiwari V.K. 2011. Natural products: An evolving role in future drug discovery. – Eur. J. Med. Chem. 46(10): 4769–4807. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.057>
4. Skrovankova S., Sumczynski D., Mlcek J., Jurikova T., Sochor J. 2015. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. – Int. J. Mol. Sci. 16(10): 24673–24706. <https://doi.org/10.3390/ijms161024673>
5. Guerrero J.C., Ciampi L.P., Castilla A.C., Medel F.S., Schalchli H.S., Hormazabal E.H., Bensch E.T., Alberdi M.L. 2010. Antioxidant capacity, anthocyanins, and total phenols of wild and cultivated berries in Chile. – Chilean J. Agric. Res. 70(4): 537–544. [https://oes.chileanjar.cl/files/V70\\_I4\\_2010\\_ENG\\_JaimeGuerreroC.pdf](https://oes.chileanjar.cl/files/V70_I4_2010_ENG_JaimeGuerreroC.pdf)
6. Sosipatrova A.A., Demina N.B. 2011. Influence of extracting factors on the efficiency of removal of biologically active substances from silver birch (*Betula pendula* Roth.) leaves. – Pharmacy. 1: 25–27. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15587791> (In Russian)
7. Faria A., Pestana D., Teixeira D., de Freitas V., Mateus N., Calhau C. 2010. Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines. – Phytotherapy Research. 24(12): 1862–1869. <https://doi.org/10.1002/ptr.3213>
8. Li L., Adams L.S., Chen S., Killian C., Ahmed A., Seeram N.P. 2009. *Eugenia jambolana* Lam. berry extract inhibits growth and induces apoptosis of human breast cancer but not non-tumorigenic breast cells. – J. Agric. Food. Chem. 57(3): 826–831. <https://doi.org/10.1021/jf803407q>
9. Wang L.S., Stoner G.D. 2008. Anthocyanins and their role in cancer prevention. – Cancer Lett. 269(2): 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.020>
10. Wang Y., Cheng M.L., Zhang B.F., Mu M., Zhou M.Y., Wu J., Li C.X. 2010. Effect of blueberry on hepatic and immunological functions in mice. – Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 9(2): 164–168. <http://www.hbpdint.com/EN/Y2010/V9/I2/164>
11. Goldina I.A., Safronova I.V., Gajdul K.V. 2015. Polyphenolic compounds of blueberries: features of biological activity and therapeutic properties. – International J. Applied and Fundamental Research. 10–2: 221–228. <https://applied-research.ru/pdf/2015/10-2/7472.pdf> (In Russian)
12. Razina T.G., Zueva E.P., Kalinkina G.I., Isaikina N.V., Rybalkina O.Yu., Safronova E.A., Ul'rikh A.V., Khamitova V.R. [Antimetastatic agent]: Pat. 2657814; Zayavl. 19.06.17; Opubl. 15.06.18. Byul. № 25. (In Russian)
13. Razina T.G., Zueva E.P., Kalinkina G.I., Andreeva V.Yu., Rybalkina O.Yu., Ul'rikh A.V., Isaikina N.V. [A drug exhibiting antimetastatic activity and increasing antimetastatic effect of cyclophosphamide]: Pat. 2657602; Zayavl. 07.12.16; Opubl. 14.06.18. Byul. № 25. (In Russian)
14. Lavrenov V.K. 2007. Modern encyclopedia of medicinal plants. M. 272 p. (In Russian)

15. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation* 2018. – 14th ed. – Moscow. V. 4. 1004 p. [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_4/HTML/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html) (In Russian)
16. [Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Families Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae]. 2009. V. 2. St. Petersburg, Moscow. P. 243–245. (In Russian)
17. *State Register of Medicinal Remedies*. Database. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (In Russian)
18. *Bagchi D., Sen C.K., Bagchi M., Alatajy M.* 2004. Anti-angiogenic, antioxidant and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. – *Biochemistry (Moscow)*. 69(1): 95–102. <https://biochemistrymoscow.com/f/2004/2004-01-0095-avtjgsek.pdf> (In Russian)
19. *Kędzierska M., Malinowska J., Kontek B., Kołodziejczyk-Czepas J., Czernek U., Potemski P., Piekarski J., Jeziorski A., Olas B.* 2013. Chemotherapy modulates the biological activity of breast cancer patients plasma: The protective properties of black chokeberry extract. – *Food Chem. Toxicol.* 53: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.042>
20. *Abdullah Thani N.A., Keshavarz S., Lwaleed B.A., Cooper A. J., Rooprai H.* 2014. Cytotoxicity of gemcitabine enhanced by polyphenolics from *Aronia melanocarpa* in pancreatic cancer cell line AsPC-1. – *J. Clin. Pathol.* 67(11): 949–954. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-202075>
21. *Isajkina N.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zueva E.P., Rybalkina O.Yu., Ul'rikh A.V., Fedorova E.P., Shilova A.B.* 2018. *Sorbus aucuparia* L. Fruit Is a Source of the Drug for Increasing the Efficiency of Tumor Chemotherapy. – *Russ. J. Bioorg. Chem.* 44(7): 899–905. <https://doi.org/10.1134/S1068162018070038>
22. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Part one. 2005. Moscow. 944 p. (In Russian)
23. *Andreeva V.Yu., Shejkin V.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zueva E.P., Rybalkina O.Yu., Ul'rikh A.V.* 2020. Development of a drug based on the fruits of chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) improving the efficiency of cancer chemotherapy. – *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ja*. 4: 219–226. <http://journal.asu.ru/cw/article/view/6339/7433> (In Russian)
24. *Sofina Z.P., Syrkin A.B., Goldin A., Klyajin A.* 1980. [Experimental testing of antitumor drugs in the USSR and USA]. Moscow. 296 p. (In Russian)
25. *Zinovjeva V.N., Spasov A.A.* 2004. DNA-protective activity of natural and synthetic antioxidants. – *Biomeditsinskaya Khimiya*. 50(3): 231–242. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/en/article-en/PBMC-2004-50-3-231/> (In Russian)
26. *Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F.* 2014. Condition of free radical processes in the tissue of a malignant tumor of the colon. – *Siberian Medical Review*. 1: 30–34. [https://smr.krasgmu.ru/journal/1199\\_5-sostoyanie\\_sv.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1199_5-sostoyanie_sv.pdf)
27. *Bondarenko I.V., Prokhach A.V.* 2015. The role of antioxidant therapy in the system treatment of breast cancer. – *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 4(2): 9–14. [https://vpbm.com.ua/vyipusk-4-tom-2-\(125\),-2015/8442](https://vpbm.com.ua/vyipusk-4-tom-2-(125),-2015/8442) (In Russian)
28. *Zorkina A.V., Skopin P.I.* 2011. Modification of antitumor therapy with antioxidant drugs in experimental studies. – *Siberian J. Oncology*. 1: 34–39. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15592626> (In Russian)