

ПРЕПАРАТЫ ИЗ *SORBUS AUCUPARIA* (ROSACEAE) В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ: ОТКРЫВАЮЩИЕСЯ ВОЗМОЖНОСТИ

© 2023 г. О. Ю. Рыбалкина^{1, 2, *}, Т. Г. Разина¹, Е. П. Зуева¹, Е. Н. Амосова¹, Г. И. Калинкина²,
М. Ю. Минакова¹, В. В. Жданов¹

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

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

*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Поступила в редакцию 31.03.2023 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 03.05.2023 г.

В обзоре представлены сведения из литературных источников и собственные данные о некоторых фармакологических свойствах *Sorbus aucuparia* L. (Rosaceae). Особое внимание уделено исследованиям в области экспериментальной онкологии.

Ключевые слова: *Sorbus aucuparia*, антоцианы, флавоноиды, экспериментальная онкология, цитостатическая терапия

DOI: 10.31857/S0033994623030111, **EDN:** RKGEOE

Несмотря на достижения в области разработки и внедрения в клиническую практику синтетических средств, препараты из природных источников продолжают завоевывать свою нишу в лечении различных заболеваний благодаря широкому спектру фармакологических эффектов. С каждым годом на мировом фармацевтическом рынке возрастает количество препаратов, производимых из комплексного растительного сырья и из отдельных выделенных биологически активных соединений. Не ослабевает внимание специалистов-онкологов и фармакологов к поиску новых высокоэффективных средств с противоопухолевой, антиметастатической активностью с улучшенным профилем безопасности. Одним из подходов к решению проблемы повышения эффективности цитостатической терапии и снижения ее токсичности является использование в схемах лечения природных соединений, которые в большинстве случаев могут сочетать в себе высокую антипролиферативную активность по отношению к опухолевым клеткам и низкую токсичность для нормальных клеток [1]. Исследованиями многих научных коллективов установлены противоопухолевые, антиметастатические свойства, показана возможность использования в комплексной терапии злокачественных новообразований флавоноидов, алкалоидов, гликозидов, полисахаридов. Настоящий обзор призван обратить

внимание на рябину обыкновенную (*Sorbus aucuparia* L.) – представителя семейства Розовых (Rosaceae), как потенциальный источник веществ для создания препаратов, используемых в онкологии [2].

ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СЫРЬЯ РЯБИНЫ

Рябина обыкновенная – листопадное дерево высотой до 20 м, реже кустарник с неплотной кроной и гладкой серой корой. Цветет рябина в мае–июне. Плоды созревают в августе–сентябре и остаются на дереве до глубокой зимы [3]. Рябина обыкновенная широко распространенный вид [4, 5]. Одно растение может дать до 80–100 кг плодов, в которых содержатся макро- и микроэлементы, витамины, дубильные вещества, полифенолы, фосфолипиды и полисахариды [6–8]. Сырье “Рябины обыкновенной плоды” включено в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания (ФС.2.5.0093.18).

Макро- и микроэлементы. Рябина обыкновенная содержит 8 основных минералов (в мг/100 г): калий – 154.0; фосфор – 12.3; кальций – 29.9; магний – 27.84; железо – 2.42; медь – 0.294; цинк – 0.861; марганец – 0.503 [9].

Витамины. В основном рябина содержит следующие витамины: аскорбиновая кислота, витамины Е и А. Согласно данным Z. O. Mrkonjić с соавт. (2017), в *S. aucuparia* содержится приблизительно 0.1 мг/г (сухой вес) аскорбиновой кислоты [10]. Содержание витамина Е в рябине в пересчете на α -токоферол, δ -токоферол и γ -токоферол составляет соответственно 4.89, 0.58, 1.71 мкг/г сухой массы [11]. Витамин А в плодах *S. aucuparia* представлен его предшественником – β -каротином. Показано, что плоды рябины содержат 2.5 мг/100 г общих каротиноидов [12]. Гостищев И.А. и др. [13] установили, что в плодах, выращенных в условиях Белгорода, содержание общих каротиноидов (в пересчете на β -каротин) составляет 17.8 мг/100 г.

Дубильные вещества. Содержание дубильных веществ в плодах рябины обыкновенной составляет 2.29%. Следует учесть, что процент содержания этих веществ зависит от места произрастания растений [14].

Фосфолипиды. В маслах семян *S. aucuparia* сумма линолевой и олеиновой кислот превышает 90% от общего количества жирных кислот [15].

Полисахариды. Суммарный выход полисахаридов из плодов рябины обыкновенной составляет 4.2%. Показано, что в их состав в качестве основного компонента входят остатки галактуроновой кислоты. В составе водорастворимых полисахаридов плодов рябины обыкновенной обнаружены нейтральные моносахариды: арабиноза, галактоза, глюкоза, ксилоза, рамноза, манноза [6].

Полифенолы. Рябина обыкновенная является одним из самых богатых источников полифенолов среди других растений и отличается высоким содержанием процианидинов, антоцианидинов, фенольных кислот и флавоноидов [7].

Основными фенольными кислотами, входящими в состав рябины обыкновенной, являются хлорогеновые, состоящие в основном из двух изомеров (3- и 5-кофеоилхинных кислот). Их общее содержание составляет 26.1 мг/100 г [15]. Известно, что кофеоилхинные кислоты составляют 56–80% от общего количества фенолов, при этом плоды культивируемых растений содержат меньше кофеоилхинных кислот, чем плоды дикой рябины [16].

В качестве основных флавоноидов в образцах плодов, листьев и цветений рябины обыкновенной обнаружены кверцетин, кемпферол, изокверцетин, рутин, гиперозид и изорамнетин. Кверцетин является преобладающим флавоноидом в соцветиях и листьях *S. aucuparia* (1.11% сухой массы) [17, 18]. Количество кверцетина в плодах рябины – 0.51 мг/г [19].

Содержание антоцианов в плодах рябины обыкновенной составляет 13.6 мг/100 г свежих плодов, причем основными компонентами явля-

ются производные цианидина: 3-*O*-галактозида, 3-*O*-глюкозида, 3-*O*-арабинозида [20, 21].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В связи с широким спектром биологически активных веществ (БАВ), для части из которых известны свойства ингибировать развитие опухолей, это растение представляет большой интерес в качестве объекта исследования в экспериментальной онкологии с целью создания на его основе средств для дополнительной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями.

Многочисленные исследования продемонстрировали противоопухолевую активность *S. aucuparia*. Так, использование этанольного экстракта из рябины оказывает значительное цитотоксическое действие в отношении клеток аденокарциномы толстого кишечника Сасо-2. Выявлено, что водный экстракт, полученный из *S. aucuparia*, дозозависимо снижает жизнеспособность клеток Сасо-2 в МТТ-тесте при концентрациях >100 мкг/мл, тогда как в тесте SRB на сульфатредуцирующих бактериях такой же эффект можно наблюдать при концентрациях >500 мкг/мл [22]. Показано, что богатый полифенолами экстракт рябины снижает жизнеспособность клеток HeLa, полученных из опухоли шейки матки, примерно до 50% [23]. В экспериментах на мышах-самках линии C57BL/6 с карциномой легких Льюис выявлено уменьшение массы первичной опухоли под влиянием фенолсодержащих комплексов плодов и листьев *S. aucuparia*, вводимых в дозах 1 и 5 мл/кг: торможение роста опухоли составило 12–27% [24].

Механизмом, приводящим к ингибции роста опухолевых клеток, является нарушение их пролиферации и запуск апоптоза под действием БАВ, содержащихся в рябине. Так, фенольные соединения *S. aucuparia* способны модулировать многочисленные клеточные процессы путем повышения или понижения уровня ключевых белков, участвующих в клеточных сигнальных путях, которые контролируют пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что может обуславливать их противоопухолевый эффект [25, 26].

Снижение клеточной пролиферации обычно является результатом остановки клеточного цикла. Контроль клеточного цикла регулируется взаимодействиями между циклинами А, В и циклинзависимыми киназами (CDK), которые, в свою очередь, контролируются ингибиторами CDK (CDKIs), такими как p21, WAF1 и p27KIP1. Связывание циклинов с CDK приводит к образованию активного комплекса, который способствует прохождению клеточного цикла через различные стадии. CDKIs могут связываться с этим ком-

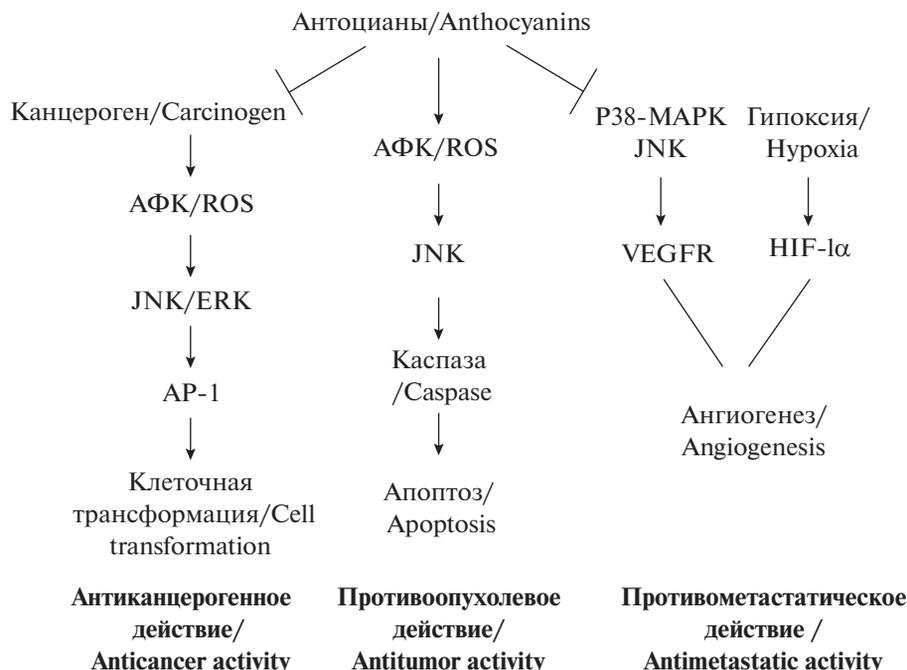


Рис. 1. Схема механизмов антиканцерогенного, противоопухолевого и противометастатического действия антоцианов. Примечание: АФК-активные формы кислорода; AP-1 – белок активатор 1; ERK – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа; JNK – c-Jun NH2-концевая киназа; P38MAPK – p38 митоген-активируемая протеинкиназа; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа; ↓ – активация; ± – блокировка (по данным анализируемых литературных источников) [32, 38, 40].

Fig. 1. Scheme of the anticarcinogenic, antitumor and antimetastatic action of anthocyanins. Note: Канцероген – carcinogene; АФК – reactive oxygen species; AP-1 – protein activator 1; ERK – extracellular signal-regulated kinase; JNK – c-Jun NH2-terminal kinase; P38MAPK – p38 mitogen-activated protein kinases; Клеточная трансформация – cell transformation; Каспаза – caspase; Апоптоз – apoptosis; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; гипоксия – hypoxia; HIF-1α – hypoxia inducible factor 1-alpha; Ангиогенез – angiogenesis; Антиканцерогенное действие – anticancer activity; Противоопухолевое действие – antitumor activity; Противометастатическое действие – antimetastatic activity; ↓ – activation; ± – blocking (according to the analyzed literary sources) [32, 38, 40].

плексом и дезактивировать его, тем самым останавливая клеточный цикл. Известно, что фенольные соединения вызывают повышенную экспрессию генов p21WAF1 и p27KIP1, а также снижают экспрессию генов циклина А и В, что приводит к снижению пролиферации и остановке клеточного цикла опухолевых клеток в G0/G1 и G2/S фазах [27]. Антоцианиды также способны регулировать клеточный цикл. Так, использование этих веществ прерывает клеточный цикл в G1 или G2 фазах, что может способствовать индукции апоптоза и ингибции пролиферации [28].

Блокирование клеточной дифференцировки является одним из важных свойств неопластических клеток. Индукция дифференцировки опухолевых клеток представляет собой явление, при котором злокачественные трансформируются в нормальные и зрелые клетки под действием индукторов дифференцировки [29]. Природные антоцианы могут индуцировать терминальное созревание опухолевых клеток и блокировать онкогенез. Показано, что цианидин-3-О-β-глюкопиранозид может индуцировать дифференцировку клеточной

линии острого промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 дозозависимым образом, активируя PI3K и PKC сигнальные пути [30].

Антоцианидиновые гликозиды (антоцианины), такие как дельфинидиновые и цианидиновые гликозиды, также индуцируют апоптоз в клетках HL-60 [31]. При исследовании соотношения “структура–активность” показано, что гидроксильные группы в кольце В придают молекуле антоцианидина более высокую проапоптотическую активность [32].

Основным механизмом действия антоцианов, выделенных из рябины обыкновенной, приводящим к запуску апоптоза опухолевых клеток, может быть влияние на окислительный JNK-опосредованный каспазный путь. Использование антоцианов может приводить к повышению уровня внутриклеточных активных форм кислорода, которые могут быть сенсором для активации JNK-пути, что приводит к экспрессии гена c-jun и активации каспазы-3. Таким образом, антоцианы могут запускать программу апоптотической смерти в опухоле-

вых клетках через опосредованные окислительным стрессом сигнальные каскады JNK [32] (рис. 1).

Белок-активатор 1 (AP-1) является фактором транскрипции и играет важную роль в стимулировании канцерогенеза [33]. Известно, что индукторами активности AP-1 могут быть эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор некроза опухоли (TNF) альфа, которые активируют внеклеточную киназу, регулируемую сигналом (ERK), JNK или киназу p38. В результате включения AP-1 запускается неопластическая трансформация клеток путем активации MAPK [31]. В работе D.X. Ноу с соавт. [34] показано, что антоцианы ингибируют транскрипционную активность AP-1 и клеточную трансформацию. Кроме того, авторами при изучении структурной активности данных БАВ выявлено, что для ингибирующего действия необходима орто-дигидроксибензильная структура на В-кольце антоцианидинов. Результаты анализа передачи клеточного сигнала показали, что антоцианы блокируют фосфорилирование ERK в ранние сроки и фосфорилирование JNK – в более поздние сроки [34], блокируют фосфорилирование киназы MAPK/ERK (MEK, киназа ERK), киназы SAPK/ERK (SEK, киназа JNK) и c-Jun (мишень фосфорилирования ERK и JNK) (рис. 1).

Помимо опухолевого роста, фенольные соединения, содержащиеся в рябине обыкновенной, могут ингибировать процесс инвазии и метастазирования опухолей. Так, при введении мышам с карциномой легких Льюис растительного комплекса плодов рябины в дозе 1 мл/кг количество метастазов в легких и их площадь оказались меньше в 1.8 и 3.3 раза при сравнении с показателями в группе нелеченых животных. При использовании фенолсодержащего комплекса цветков *S. aucuparia* число метастатических узлов достоверно снизилось в 2.4 (1 мл/кг) и 2.2 (5 мл/кг) раза, при этом площадь метастатического поражения уменьшилась в 5.8 и 3.6 раза соответственно. Экстракт листьев в дозе 5 мл/кг оказывал тормозящее влияние на развитие метастазов, уменьшая их количество (в 2.3 раза) и площадь (в 6.8 раза) по сравнению с показателями у мышей контрольной группы [24].

Ангиогенез является основным процессом, способствующим росту и метастазированию злокачественных новообразований. Процесс ангиогенеза контролируется многими цитокинами, из которых наиболее важным регуляторным фактором является фактор роста эндотелия сосудов VEGF. Следовательно, ингибирование рецептора ангиогенеза VEGF (VEGFR) может эффективно угнетать метастазирование опухолей [35, 36]. Известно, что фенольные соединения, в частности антоцианы способны ингибировать экспрессию

VEGF в гладкомышечных клетках сосудов путем блокирования путей p38-MAPK и JNK [37] (рис. 1).

Гипоксия является общей патофизиологической характеристикой солидных злокачественных новообразований, способствующей индукции ангиогенеза в опухоли. Этот процесс в основном осуществляется при участии сигнального пути VEGF, опосредованного индуцируемым гипоксией фактором-1 α (HIF-1 α). Таким образом, ингибирование уровня белка HIF-1 α может привести к снижению транскрипционной активности генов-мишеней HIF-1 α , включая VEGF [38]. В экспериментах на крысах с индуцированным раком пищевода показано, что использование лиофилизированных антоцианов снижает экспрессию HIF-1 α и VEGF и, следовательно, приводит к ингибированию ангиогенеза в опухоли [39] (рис. 1).

Инвазия и метастазирование являются главными проявлениями прогрессии опухоли, характерными для злокачественных новообразований, которые угрожают здоровью и жизни пациентов. Показано, что фенольные соединения могут эффективно ингибировать инвазию и метастазирование клеток рака молочной железы (BT474, MDA-MB231 и MCF-7) с высокой экспрессией ErbB2 путем блокирования пути ErbB2/cSrc/FAK [40, 41]. Обнаружено, что антоцианы могут снижать мембранную транслокацию PKC α и фосфорилирование STAT3 в клеточных линиях MCF-10 A, опосредованное фактором роста гепатоцитов, ингибировать ядерную транслокацию NF- κ B/p65 и, таким образом, ингибировать инвазию клеток [35].

В табл. 1 представлены обобщенные данные о влиянии извлечений из *S. aucuparia* на пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и развитие перевиваемых опухолей *in vivo*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ *S. AUCUPARIA* НА РАЗВИТИЕ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ выполнен цикл работ по исследованию комбинированного использования рябины обыкновенной совместно с цитостатическими препаратами с целью создания на ее основе средств для повышения эффективности и/или снижения токсического действия цитостатиков. Опубликованы данные результатов изучения химического состава фенолсодержащих комплексов из плодов, листьев, а также цветков *S. aucuparia*, полученных на кафедре фармацевтического анализа ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” (г. Томск). Экстракты по-

Таблица 1. Влияние извлечений из *Sorbus aucuparia* L. на пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и развитие перевиваемых опухолей *in vivo*
Table 1. The effect of extracts from *Sorbus aucuparia* L. on the proliferation of tumor cells *in vitro* and the development of passaged tumors *in vivo*

Вид извлечения Type of extraction	Линия опухолевых клеток или штамм перевиваемой опухоли Tumor cell line or strain of the passaged tumor	Примечание Note	Ссылка на литературу Reference
Водный экстракт Water extract	Saco-2	Дозозависимое цитотоксическое действие Dose-dependent cytotoxic effect	23
Этанольный экстракт, обогащенный полифенолами Ethanol extract enriched with polyphenols	Hela	Снижение жизнеспособности клеток Reduction of cell viability	24
Этанольный экстракт Ethanol extract	LLC	Противоопухолевое, антиметастатическое действие, повышение противометастатического действия циклофосфана Antitumor, antimetastatic effect, increased anti-metastatic effect of cyclophosphane	25
Антоцианы Anthocyanins	MCF-7, HCT-116 и HT-29, HL-60	Запуск апоптоза Triggering of apoptosis	26, 27, 32, 33
Антоцианиды Anthocyanides	Колоректальный рак Colorectal cancer	Остановка клеточного цикла Blocking the cell cycle	28
Антоцианы Anthocyanins	HL-60	Индукция дифференцировки клеток Induction of cell differentiation	31
Антоцианы Anthocyanins	BT474, MDA-MB231, MCF-7	Блокировка инвазии и метастазирования Blocking invasion and metastasis	41, 42

лучали 95%-ным подкисленным этанолом методом динамической дробной мацерации. В эксперименте на животных растительные комплексы использовались в дозах 1 и 5 мл/кг per os. Показано, что лидирующим по содержанию суммы фенольных соединений является фенолсодержащий комплекс из плодов: содержание этих БАВ в сухом остатке превышало таковое в растительных комплексах листьев и цветков в 2.2 и 1.6 раза соответственно. Максимальное количество антоцианидинов и фенолокислот также регистрировалось в фенолсодержащем комплексе плодов, хотя в комплексе листьев и цветков они присутствовали в достаточном количестве для проявления фармакологических эффектов [24].

При оценке эффективности комбинированного использования трех растительных комплексов *S. aucuparia* из различных частей растения (листья, цветки, плоды) совместно с циклофосфаном отмечено существенное повышение противометастатического действия цитостатика. Так, у животных с карциномой легких Льюис, получа-

вших фенолсодержащие комплексы плодов, листьев или цветков на фоне цитостатической терапии наблюдалось снижение количества и площади метастазов в легких. Включение в схему химиотерапии растительных комплексов плодов и цветков в дозах 1 и 5 мл/кг привело к достоверному снижению частоты метастазирования. При совместном использовании растительного комплекса из плодов с циклофосфаном частота метастазирования составила 20–38% против 90% у мышей группы монокимиотерапии, индекс ингибирования метастазирования достигал 99%. Если же совместно с цитостатиком вводили комплекс листьев в дозе 1 мл/кг, метастазы в легких мышей полностью отсутствовали [24]. Следует подчеркнуть, что наиболее эффективным оказалось применение в схеме химиотерапии экстракта на 95%-ном подкисленном этаноле. При изолированном назначении животным экстракта на 40%-ном этаноле ингибирующего влияния на развитие карциномы легких Льюис не отмечено, в то время как при использовании экстракта на 95%-ном подкислен-

ном этаноле проявилось достоверное торможение роста первичной опухоли и метастазов [42].

Аналогичные результаты были получены на другой экспериментальной модели — рак легкого-67. При использовании фенолсодержащего комплекса плодов и листьев *S. aucuparia* совместно с циклофосфаном достоверно меньше оказались такие показатели процесса диссеминации, как количество и площадь метастазов в легких, частота метастазирования. Анализ индекса ингибирования метастазирования в % — интегрального показателя угнетения процесса диссеминации, позволил выстроить ряд его значений по мере увеличения противометастатического эффекта: 31 (листья, 1 мл/кг) < 38 (цветки, 5 мл/кг) < 53 (листья, 5 мл/кг) < 55 (плоды, 5 мл/кг) < 67 (цветки, 1 мл/кг) < 77 (плоды, 1 мл/кг) [24].

При изучении влияния оригинального высоконасыщенного антоцианами экстракта плодов *S. aucuparia* на развитие меланомы В-16 и эффективность лечения циклофосфаном показано его выраженное противоопухолевое действие при изолированном назначении. Важная роль в развитии этого эффекта принадлежит стимулирующему влиянию экстракта в отношении стромальных клеток-предшественников, что способствует повышению уровня организации опухолевой ткани в результате развития ее стромы. Так, отмечено существенное увеличение содержания стромальных (фибробластных) предшественников в опухолевом узле В-16 под воздействием разрабатываемого средства [43].

Известно, что у онкологических пациентов активированы процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), еще более возрастающие в процессе цитостатического лечения. Описанные эффекты растительных комплексов из *S. aucuparia*, скорее всего, связаны с антиоксидантным действием фенольных соединений: благодаря фенольной структуре и наличию гидроксильных групп в угле-

родных кольцах они напрямую связывают активные кислородные радикалы, вступая во взаимодействие с ними и приводя к стабилизации молекул, тем самым защищая ДНК здоровых клеток от повреждающего воздействия интермедиантов и продуктов перекисного окисления липидов [44, 45]. Напротив, в опухолевых клетках некоторые флавоноиды снижают активность антиоксидантных ферментов, что приводит к развитию окислительного стресса и способствует их апоптозу [46].

Помимо применения экстрактов из рябины обыкновенной для повышения эффективности противоопухолевой терапии известно их использование в качестве препаратов-корректоров с целью снижения побочных эффектов химиотерапии, в частности анемического синдрома.

В наших экспериментах на животных с опухолью обнаружено, что назначение антоциансодержащих комплексов из плодов *S. aucuparia* совместно с доксорубицином приводит к стимуляции процессов восстановления костномозгового кровотока, в особенности эритроидного ростка. Так, на протяжении всего эксперимента наблюдалось повышение общей клеточности костного мозга, преимущественно за счет увеличения содержания эритроидных клеток. Кроме того, отмечено достоверное увеличение выхода КОЕ-Э под действием растительного комплекса в 5.4, 1.8 и 3.2 раза на 3, 5 и 10 сут соответственно после введения доксорубицина [47].

Таким образом, совокупность вышеперечисленных данных позволяет говорить о том, что *S. aucuparia* является перспективным сырьевым источником для создания на ее основе лекарственных средств дополнительной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями, а богатая сырьевая база и низкая стоимость растительного сырья делают такого рода препараты экономически доступными для большинства нуждающихся больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Majolo F., de Oliveira Becker Delwing L.K., Marmitt D.J., Bustamante-Filho I.C., Goettert M.I.* 2019. Medical plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. — *Phytochem. Lett.* 31: 196–207.
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.04.003>
2. *Singh J., Metrani R., Shivanagoudra S.R., Jayaprakasha G.K., Patil B.S.* 2019. Review on bile acids: Effects of the gut microbiome, interactions with dietary fiber, and alterations in the bioaccessibility of bioactive compounds. — *J. Agric. Food Chem.* 67: 9124–9138.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b07306>
3. *Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G., Drugova E.S., Momot T.V.* 2016. Chemical composition and biological action of rowanberry extract. — *Russ. J. Bioorg. Chem.* 42: 764–769.
<https://doi.org/10.1134/S1068162016070074>
4. *Государственный реестр лекарственных средств.* 2013. Т. 1. М.: Минздрав России, Фонд фармацевтической информации.
5. *Государственная Фармакопея российской федерации.* 2018. Т. IV. 14-е изд. М. 7019 с.

6. Злобин А.А., Мартинсон Е.А., Литвинцев С.Г., Овечкина И.А., Дурнев Е.А., Оводова Р.Г. 2011. Пектиновые полисахариды рябины обыкновенной *Sorbus aucuparia* L. — Химия растит. сырья. 1: 39–44. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15859168>
7. Sarv V., Venskutonis P.R., Bhat R. 2020. The *Sorbus* spp. — underutilised plants for foods and nutraceuticals: review on polyphenolic phytochemicals and antioxidant potential. — Antioxidants (Basel). 9(9): 813. <https://doi.org/10.3390/antiox9090813>
8. Никифорова А.Г., Скочилова Е.А., Мухаметова С.В. 2022. Содержание органических кислот и каротиноидов в плодах рябины (*Sorbus*). — Сельское хозяйство. 1: 1–9. <https://doi.org/10.7256/2453-8809.2022.1.37915>
9. Aslantas R., Pirlak L., Güleriyüz M. 2007. The nutritional value of wild fruits from the North Eastern Anatolia region of Turkey. — Asian J. Chem. 19(4): 3072–3078. https://asianjournalofchemistry.co.in/user/journal/viewarticle.aspx?ArticleID=19_4_87
10. Mrkonjić Z.O., Nađpal J., Beara I., Sabo V.A., Četojević-Simin D., Mimica-Dukić N., Lesjak M. 2017. Phenolic profiling and bioactivities of fresh fruits and jam of *Sorbus* species. — J. Serbian Chemical. Soc. 82(6): 651–664. <https://doi.org/10.2298/JSC170202049M>
11. Yang B., Ahotupa M., Määttä P., Kallio H. 2011. Composition and antioxidative activities of supercritical CO₂-extracted oils from seeds and soft parts of northern berries. — Food Research. International. 44(7): 2009–2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.025>
12. Берца Е., Кампуре С. 2011. The Marmalades of Sweet Rowanberries As an Example of a Functional Food. — In Proceedings of the 7th International Congress of Food Technologists, Biotechnologists and Nutritionists, Opatija, Croatia, 20–23 September: 112–120. https://www.bib.irb.hr/658329/download/658329.PROCEEDINGS_2011.pdf
13. Гостищев И.А., Дейнека В.И., Анисимович И.П., Третьяков М.Ю., Мясникова П.А., Дейнека Л.А., Сорокопудов В.Н. 2010. Каротиноиды, хлорогеновые кислоты и другие природные соединения плодов рябины. — Научные ведомости БелГУ. Естественные науки. 3(74): 83–92. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17423762>
14. Абдуллина Р.Г., Пупыкина К.А., Денисова С.Г., Пупыкина В.В. 2021. Биохимический состав плодов некоторых представителей рода *Sorbus* L. коллекции Южно-Уральского ботанического сада. — Химия растит. сырья. 3: 235–243. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021037601>
15. Olszewska M.A., Presler A., Michel P. 2012. Profiling of phenolic compounds and antioxidant activity of dry extracts from the selected *Sorbus* species. — Molecules. 17: 3093–3113. <https://doi.org/10.3390/molecules17033093>
16. Kylli P., Nohynek L., Puupponen-Pimiä R., Westerlund-Wikström B., Steawart D., Heinonen M. 2010. Rowanberry phenolics: Compositional analysis and bioactivities. — J. Agric. Food Chem. 58(22): 11985–11992. <https://doi.org/10.1021/jf102739v>
17. Olszewska M. 2008. Separation of quercetin, sexangularetin, kaempferol and isorhamnetin for simultaneous HPLC determination of flavonoid aglycones in inflorescences, leaves and fruits of three *Sorbus* species. — J. Pharm. Biomed. Anal. 48(3): 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.06.004>
18. Olszewska M.A., Nowak S., Michel P., Banaszczak P., Kicel A. 2010. Assessment of the content of phenolics and antioxidant action of inflorescences and leaves of selected species from the genus *Sorbus* sensu stricto. — Molecules. 15(12): 8769–8783. <https://doi.org/10.3390/molecules15128769>
19. Olszewska M.A., Michel P. 2009. Antioxidant activity of inflorescences, leaves and fruits of three *Sorbus* species in relation to their polyphenolic composition. — Nat. Prod. Res. 23(16): 1507–1521. <https://doi.org/10.1080/14786410802636177>
20. Koponen J.M., Harpponen A.M., Mattila P.H., Törrönen A.R. 2007. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland. — J. Agric. Food Chem. 55(4): 1612–1619. <https://doi.org/10.1021/jf062897a>
21. Hukkanen A.T., Pölönen S.S., Kärenlampi S.O., Kokko H.I. 2006. Antioxidant capacity and phenolic content of sweet rowanberries. — J. Agric. Food Chem. 54(1): 112–119. <https://doi.org/10.1021/jf051697g>
22. Bobinaitė R., Grootaert C., Van Camp J., Šarkinas A., Liaudanskas M., Žvikas V., Viškelis P., Venskutonis P.R. 2020. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of the extracts isolated from the pomace of rowanberry (*Sorbus aucuparia* L.). — Food Res. Int. 136: 109310. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109310>
23. Sołtys A., Galanty A., Podolak I. 2020. Ethnopharmacologically important but underestimated genus *Sorbus*: A comprehensive review. — Phytochem. Rev. 19(2): 491–526. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09674-9>
24. Рыбалкина О.Ю., Разина Т.Г., Киселева Е.А., Калинин Г.И., Исайкина Н.В., Зуева Е.П., Жданов В.В. 2022. Оценка эффективности использования фенолсодержащих комплексов из различных частей рябины обыкновенной

- новенной (*Sorbus aucuparia* L.) в онкологическом эксперименте. — Биомедицина. 18(4): 74–85.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-4-74-85>
25. Ramos S. 2007. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. — J. Nutr. Biochem. 18(7): 427–442.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.004>
 26. Surh Y.J. 2003. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. — Nat. Rev. Cancer. 3(10): 768–780.
<https://doi.org/10.1038/nrc1189>
 27. Brown E.M., Gill C.I., McDougall G.J., Stewart D. 2012. Mechanisms underlying the anti-proliferative effects of berry components in *in vitro* models of colon cancer. — Curr. Pharm. Biotechnol. 13(1): 200–209.
<https://doi.org/10.2174/138920112798868773>
 28. Cooke D., Steward W.P., Gescher A.J., Marczyklo T. 2005. Anthocyanins from fruits and vegetables does bright color signal cancer chemopreventive activity? — Eur. J. Cancer. 41(13): 1931–1940.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.009>
 29. Charepalli V., Reddivari L., Radhakrishnan S., Vadde R., Agarwal R., Vanamala J.K.P. 2015. Anthocyanin-containing purple-fleshed potatoes suppress colon tumorigenesis via elimination of colon cancer stem cells. — J. Nutr. Biochem. 26(12): 1641–1649.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.005>
 30. Fimognari C., Berti F., Nusse M., Cantelli-Forti G., Hrelia P. 2004. Induction of apoptosis in two human leukemia cell lines as well as differentiation in human promyelocytic cells by cyanidin-3-O- β -glucopyranoside. — Biochem. Pharmacol. 67(11): 2047–2056.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.02.021>
 31. Hou D.X., Fujii M., Norihiko Terahara N., Yoshimoto M. 2004. Molecular mechanisms behind the chemopreventive effects of anthocyanidins. — J. Biomed. Biotechnol. 5: 321–325.
<https://doi.org/10.1155/S1110724304403040>
 32. Hou D.X., Ose T., Lin S., Harazoro K., Imamura I., Kubo M., Uto T., Terahara N., Yoshimoto M., Fujii M. 2003. Anthocyanidins induce apoptosis in human promyelocytic leukemia cells: structure–activity relationship and mechanisms involved. — Int. J. Oncol. 23(3): 705–712.
<https://doi.org/10.3892/ijo.23.3.705>
 33. Hsu T.C., Young M.R., Cmarik J., Colburn N.H. 2000. Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor kappa B (NF- κ B)-dependent transcriptional events in carcinogenesis. — Free Radic. Biol. Med. 28(9): 1338–1348.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00220-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00220-3)
 34. Hou D.X., Kai K., Li J.J., Lin S., Terahara N., Wakamatsu M., Fujii M., Young M.R., Colburn N. 2004. Anthocyanidins inhibit activator protein 1 activity and cell transformation: structure–activity relationship and molecular mechanisms. — Carcinogenesis. 25(1): 29–36.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgg184>
 35. Chen X.Y., Zhou J., Luo L.P., Han B., Li F., Chen J.Y., Zhu Y.F., Chen W., Yu X.P. 2015. Black rice anthocyanins suppress metastasis of breast cancer cells by targeting RAS/RAF/MAPK pathway. — Biomed. Res. Int. 2015: 414250.
<https://doi.org/10.1155/2015/414250>
 36. Lin B.W., Gong C.C., Song H.F., Cui Y.Y. 2017. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. — Br. J. Pharmacol. 174(11): 1226–1243.
<https://doi.org/10.1111/bph.13627>
 37. Oak M.H., Bedoui J.E., Madeira S.V., Chalupsky K., Schini-Kerth V.B. 2006. Delphinidin and cyanidin inhibit PDGF_{AB}-induced VEGF release in vascular smooth muscle cells by preventing activation of p38 MAPK and JNK. — Br. J. Pharmacol. 149(19): 283–290.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0706843>
 38. Huang L., Zhang Z., Zhang S., Ren J., Zhang R., Zeng H., Li Q., Wu G. 2011. Inhibitory action of Celastrol on hypoxia-mediated angiogenesis and metastasis via the HIF-1 α pathway. — Int. J. Mol. Med. 27(3): 407–415.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.600>
 39. Wang L.S., Hecht S.S., Carmella S.G., Yu N., Larue B., Henry C., McIntyre C., Rocha C., Lechner J.F., Stoner G.D. 2009. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. — Cancer Prev. Res. (Phila). 2(1): 84–93.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0155>
 40. Li X., Xu J., Tang X., Liu Y., Yu X., Wang Z., Liu W. 2016. Anthocyanins inhibit trastuzumab-resistant breast cancer *in vitro* and *in vivo*. — Mol. Med. Rep. 13(5): 4007–4013.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4990>
 41. Xu M., Bower K.A., Wang S., Frank J.A., Chen G., Ding M., Wang S., Shi X., Ke Z., Luo J. 2010. Cyanidin-3-glucoside inhibits ethanol-induced invasion of breast cancer cells overexpressing ErbB2. — Mol. Cancer. 9: 285.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-285>
 42. Исайкина Н.В., Калинин Г.И., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В., Федорова Е.П., Шилова А.Б. 2017. Плоды рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia*) как источник средства для повышения эффективности химиотерапии опухолей. — Химия растит. сырья. 4: 165–173. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30755121>

43. *Разина Т.Г., Зуева Е.П., Ульрих А.В., Рыбалкина О.Ю., Чайковский А.В., Исайкина Н.В., Калинин Г.И., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н.* 2016. Противоопухолевые эффекты оригинального высоконасыщенного антоцианами экстракта рябины обыкновенной и механизмы их развития. — Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 162(7): 107–112. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26330283>
44. *Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J.* 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. — *J. Nutr Biochem.* 13(10): 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
45. *Wang S.Y., Jiao H.* 2000. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. — *J. Agric. Food Chem.* 48(11): 5677–5684. <https://doi.org/10.1021/jf000766i>
46. *Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н.* 2013. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино. С. 310.
47. *Рыбалкина О.Ю., Федорова Е.П., Чайковский А.В., Разина Т.Г., Калинин Г.И., Исайкина Н.В., Киселева Е.А., Зуева Е.П., Жданов В.В.* 2022. Эритропозстимулирующие свойства антоциансодержащего комплекса из *Sorbus aucuparia* L. при цитостатическом анемическом синдроме у мышей с карциномой легких Льюис. — Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2022. 173(2): 171–176. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-2-171-176>

Preparations from *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) in Experimental Therapy of Malignant Neoplasms: Emerging Opportunities

**O. Yu. Rybalkina^{a, b, *}, T. G. Razina^a, E. P. Zueva^a, E. N. Amosova^a, G. I. Kalinkina^b,
M. Yu. Minakova^a, V. V. Zhdanov^a**

^aGoldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^bSiberian State Medical University, Tomsk, Russia

*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Abstract—The review presents information from the literature and our own data on some pharmacological properties of *Sorbus aucuparia* L. Particular attention is paid to the research in experimental oncology.

Keywords: *Sorbus aucuparia*, anthocyanins, flavonoids, experimental oncology, cytostatic therapy

REFERENCES

1. *Majolo F., de Oliveira Becker Delwing L.K., Marmitt D.J., Bustamante-Filho I.C., Goettert M.I.* 2019. Medical plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. — *Phytochem. Lett.* 31: 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.04.003>
2. *Singh J., Metrani R., Shivanagoudra S.R., Jayaprakasha G.K., Patil B.S.* 2019. Review on bile acids: Effects of the gut microbiome, interactions with dietary fiber, and alterations in the bioaccessibility of bioactive compounds. — *J. Agric. Food Chem.* 67: 9124–9138. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b07306>
3. *Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G., Drugova E.S., Momot T.V.* 2016. Chemical composition and biological action of rowanberry extract. — *Russ. J. Bioorg. Chem.* 42: 764–769. <https://doi.org/10.1134/S1068162016070074>
4. *State Drug Register.* 2013. Ministry of Healthcare of Russia, Fund for Pharmaceutical Information. <https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russian)
5. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation.* 2018. XIV ed. Part 4. M. 7019 p. (In Russian)
6. *Zlobin A.A., Martinson E.A., Litvinets S.G., Ovechkina I.A., Durnev Ye.A., Ovodova R.G.* 2011. [Pectin polysaccharides of mountain ash (*Sorbus aucuparia* L.)] — *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya.* 1: 39–44. 93 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15859168> (In Russian)
7. *Sarv V., Venskutonis P.R., Bhat R.* 2020. The *Sorbus* spp. — underutilised plants for foods and nutraceuticals: review on polyphenolic phytochemicals and antioxidant potential. — *Antioxidants.* 9(9): 813. <https://doi.org/10.3390/antiox9090813>
8. *Nikiforova A.G., Skochilova E.A., Mukhametova S.V.* 2022. The content of organic acids and carotenoids in rowan fruits (*Sorbus*). — *Agriculture.* 1: 1–9. <https://doi.org/10.7256/2453-8809.2022.1.37915> (In Russian)

9. *Aslantas R., Pirlak L., Güleriyüz M.* 2007. The nutritional value of wild fruits from the North Eastern Anatolia region of Turkey. – *Asian J. Chem.* 19(4): 3072–3078.
https://asianjournalofchemistry.co.in/user/journal/viewarticle.aspx?ArticleID=19_4_87
10. *Mrkonjić Z.O., Nađpal J., Beara I., Sabo V.A., Četojević-Simin D., Mimica-Dukić N., Lesjak M.* 2017. Phenolic profiling and bioactivities of fresh fruits and jam of *Sorbus* species. – *J. Serbian Chemical. Soc.* 82(6): 651–664.
<https://doi.org/10.2298/JSC170202049M>
11. *Yang B., Ahotupa M., Määttä P., Kallio H.* 2011. Composition and antioxidative activities of supercritical CO₂-extracted oils from seeds and soft parts of northern berries. – *Food Research. International.* 44(7): 2009–2017.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.025>
12. *Berņa E., Kampuse S.* 2011. The Marmalades of Sweet Rowanberries as an Example of a Functional Food. – In *Proceedings of the 7th International Congress of Food Technologists, Biotechnologists and Nutritionists, Opatija, Croatia, 20–23 September.* P. 112–120. https://www.bib.irb.hr/658329/download/658329.PROCEEDINGS_2011.pdf
13. *Gostishchev I.A., Deineka V.I., Anisimovich I.P., Treťakov M.Yu., M'asnikova P.A., Deineka L.A., Sorokopudov V.N.* 2010. Carotenoids, chlorogenic acids and other natural compounds of *Sorbus* fruits. – *Belgorod State University. Scientific Bulletin. Series: Natural sciences.* 3(74): 83–92. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17423762> (In Russian)
14. *Abdullina R.G., Pupykina K.A., Denisova S.G., Pupykina V.V.* 2021. Biochemical composition of fruits of some representatives of the genus *Sorbus* L. in collection of the South Ural Botanical Garden. – *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja.* 3: 235–243. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021037601> (In Russian)
15. *Olszewska M.A., Presler A., Michel P.* 2012. Profiling of phenolic compounds and antioxidant activity of dry extracts from the selected *Sorbus* species. – *Molecules.* 17: 3093–3113.
<https://doi.org/10.3390/molecules17033093>
16. *Kylli P., Nohynek L., Puupponen-Pimiä R., Westerlund-Wikström B., Steawart D., Heinonen M.* 2010. Rowanberry phenolics: Compositional analysis and bioactivities. – *J. Agric. Food Chem.* 58(22): 11985–11992.
<https://doi.org/10.1021/jf102739v>
17. *Olszewska M.* 2008. Separation of quercetin, sexangularetin, kaempferol and isorhamnetin for simultaneous HPLC determination of flavonoid aglycones in inflorescences, leaves and fruits of three *Sorbus* species. – *J. Pharm. Biomed. Anal.* 48(3): 629–635.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.06.004>
18. *Olszewska M.A., Nowak S., Michel P., Banaszczak P., Kicel A.* 2010. Assessment of the content of phenolics and antioxidant action of inflorescences and leaves of selected species from the genus *Sorbus sensu stricto.* – *Molecules.* 15(12): 8769–8783.
<https://doi.org/10.3390/molecules15128769>
19. *Olszewska M.A., Michel P.* 2009. Antioxidant activity of inflorescences, leaves and fruits of three *Sorbus* species in relation to their polyphenolic composition. – *Nat. Prod. Res.* 23(16): 1507–1521.
<https://doi.org/10.1080/14786410802636177>
20. *Koponen J.M., Happonen A.M., Mattila P.H., Törrönen A.R.* 2007. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland. – *J. Agric. Food Chem.* 55(4): 1612–1619.
<https://doi.org/10.1021/jf062897a>
21. *Hukkanen A.T., Pölönen S.S., Kärenlampi S.O., Kokko H.I.* 2006. Antioxidant capacity and phenolic content of sweet rowanberries. – *J. Agric. Food Chem.* 54(1): 112–119.
<https://doi.org/10.1021/jf051697g>
22. *Bobinaite R., Grootaert C., Van Camp J., Šarkinas A., Liaudanskas M., Žvikas V., Viškelis P., Venskutonis P.R.* 2020. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of the extracts isolated from the pomace of rowanberry (*Sorbus aucuparia* L.). – *Food Res. Int.* 136: 109310.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109310>
23. *Sołtys A., Galanty A., Podolak I.* 2020. Ethnopharmacologically important but underestimated genus *Sorbus*: A comprehensive review. – *Phytochem. Rev.* 19(2): 491–526.
<https://doi.org/10.1007/s11101-020-09674-9>
24. *Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Kiseleva E.A., Kalinkina G.I., Isaikina N.V., Zueva E.P., Zhdanov V.V.* 2022. Evaluation of the efficiency of phenol-containing complexes extracted from different parts of *Sorbus aucuparia* L. in an oncological experiment. – *Journal Biomed.* 18(4): 74–85.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-4-74-85> (In Russian)
25. *Ramos S.* 2007. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. – *J. Nutr. Biochem.* 18(7): 427–442.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.004>
26. *Surh Y.J.* 2003. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. – *Nat. Rev. Cancer.* 3(10): 768–780.
<https://doi.org/10.1038/nrc1189>
27. *Brown E.M., Gill C.I., McDougall G.J., Stewart D.* 2012. Mechanisms underlying the anti-proliferative effects of berry components in *in vitro* models of colon cancer. – *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13(1): 200–209.
<https://doi.org/10.2174/138920112798868773>
28. *Cooke D., Steward W.P., Gescher A.J., Marczylo T.* 2005. Anthocyanins from fruits and vegetables does bright color signal cancer chemopreventive activity? – *Eur. J. Cancer.* 41(13): 1931–1940.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.009>

29. Charepalli V., Reddivari L., Radhakrishnan S., Vadde R., Agarwal R., Vanamala J.K.P. 2015. Anthocyanin-containing purple-fleshed potatoes suppress colon tumorigenesis via elimination of colon cancer stem cells. – *J. Nutr. Biochem.* 26(12): 1641–1649. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.005>
30. Fimognari C., Berti F., Nusse M., Cantelli-Forti G., Hrelia P. 2004. Induction of apoptosis in two human leukemia cell lines as well as differentiation in human promyelocytic cells by cyanidin-3-*O*- β -glucopyranoside. – *Biochem. Pharmacol.* 67(11): 2047–2056. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.02.021>
31. Hou D.X., Fujii M., Norihiko Terahara N., Yoshimoto M. 2004. Molecular mechanisms behind the chemopreventive effects of anthocyanidins. – *J. Biomed. Biotechnol.* 5: 321–325. <https://doi.org/10.1155/S1110724304403040>
32. Hou D.X., Ose T., Lin S., Harazoro K., Imamura I., Kubo M., Uto T., Terahara N., Yoshimoto M., Fujii M. 2003. Anthocyanidins induce apoptosis in human promyelocytic leukemia cells: structure–activity relationship and mechanisms involved. – *Int. J. Oncol.* 23(3): 705–712. <https://doi.org/10.3892/ijo.23.3.705>
33. Hsu T.C., Young M.R., Cmarik J., Colburn N.H. 2000. Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor kappa B (NF- κ B)-dependent transcriptional events in carcinogenesis. – *Free Radic. Biol. Med.* 28(9): 1338–1348. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00220-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00220-3)
34. Hou D.X., Kai K., Li J.J., Lin S., Terahara N., Wakamatsu M., Fujii M., Young M.R., Colburn N. 2004. Anthocyanidins inhibit activator protein 1 activity and cell transformation: structure-activity relationship and molecular mechanisms. – *Carcinogenesis.* 25(1): 29–36. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg184>
35. Chen X.Y., Zhou J., Luo L.P., Han B., Li F., Chen J.Y., Zhu Y.F., Chen W., Yu X.P. 2015. Black rice anthocyanins suppress metastasis of breast cancer cells by targeting RAS/RAF/MAPK pathway. – *Biomed. Res. Int.* 2015: 414250. <https://doi.org/10.1155/2015/414250>
36. Lin B.W., Gong C.C., Song H.F., Cui Y.Y. 2017. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. – *Br. J. Pharmacol.* 174(11): 1226–1243. <https://doi.org/10.1111/bph.13627>
37. Oak M.H., Bedoui J.E., Madeira S.V., Chalupsky K., Schini-Kerth V.B. 2006. Delphinidin and cyanidin inhibit PDGF_{AB}-induced VEGF release in vascular smooth muscle cells by preventing activation of p38 MAPK and JNK. – *Br. J. Pharmacol.* 149(19): 283–290. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706843>
38. Huang L., Zhang Z., Zhang S., Ren J., Zhang R., Zeng H., Li Q., Wu G. 2011. Inhibitory action of Celastrol on hypoxia-mediated angiogenesis and metastasis via the HIF-1 α pathway. – *Int. J. Mol. Med.* 27(3): 407–415. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.600>
39. Wang L.S., Hecht S.S., Carmella S.G., Yu N., Larue B., Henry C., McIntyre C., Rocha C., Lechner J.F., Stoner G.D. 2009. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. – *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2(1): 84–93. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0155>
40. Li X., Xu J., Tang X., Liu Y., Yu X., Wang Z., Liu W. 2016. Anthocyanins inhibit trastuzumab-resistant breast cancer *in vitro* and *in vivo*. – *Mol. Med. Rep.* 13(5): 4007–4013. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4990>
41. Xu M., Bower K.A., Wang S., Frank J.A., Chen G., Ding M., Wang S., Shi X., Ke Z., Luo J. 2010. Cyanidin-3-glucoside inhibits ethanol-induced invasion of breast cancer cells overexpressing ErbB2. – *Mol. Cancer.* 9: 285. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-285>
42. Isaykina N.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zueva E.P., Rybalkina O.Yu., Ulrich A.V., Fedorova E.P., Shilova A.B. 2017. Fruits of *Sorbus aucuparia* L. are a source drug for increase of tumors effectiveness chemotherapy. – *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja.* 4: 165–173. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30755121> (In Russian)
43. Razina T.G., Zueva E.P., Ulrikh A.V., Rybalkina O.Yu., Chaikovskii A.V., Isaikina N.V., Kalinkina G.I., Zhdanov V.V., Zyz'kov G.N. 2016. Antitumor effects of the original extract of mountain ash highly saturated with anthocyanins and mechanisms of their development. – *Bull. Exp. Biol. Med.* 162(1): 93–97. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3554-4>
44. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. – *J. Nutr Biochem.* 13(10): 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
45. Wang S.Y., Jiao H. 2000. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. – *J. Agric. Food Chem.* 48(11): 5677–5684. <https://doi.org/10.1021/jf000766i>
46. Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. 2013. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. *Pushchinxo.* P. 310. (In Russian)
47. Rybalkina O.Yu., Fedorova E.P., Chaikovskiy A.V., Razina T.G., Kiseleva E.A., Zueva E.P., Zhdanov V.V., Kalinkina G.I., Isaikina N.V. 2022. Erythropoiesis-stimulating properties of an anthocyanin-containing complex from *Sorbus aucuparia* L. in cytostatic anemic syndrome in mice with Lewis lung carcinoma. – *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2022. 173(2): 199–204. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05518-y>