

УДК 615.2/3.011.4

*Л.А. Лацерус<sup>1</sup>, А.Ю. Барышников<sup>2</sup>***ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРПЕНОИДОВ СЕМЕЙСТВА *PINACEAE* И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ИХ ДЕЙСТВИЯ**<sup>1</sup>ООО «Инитиум-Фарм», Москва<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва**Контактная информация:**

Лацерус Людмила Анатольевна, директор ООО «Инитиум-Фарм», канд. мед. наук

адрес: 121357, Москва, Кутузовский проспект, 69/9; тел.: +7(499)722-23-57

e-mail: [initium-pharm@yandex.ru](mailto:initium-pharm@yandex.ru)

Статья поступила 30.09.2012, принята к печати 31.10.2012.

**Резюме**

Представлены данные о противоопухолевой активности отдельных терпеноидов и их комплексов, полученных из хвойных деревьев семейства *Pinaceae*. Обсуждаются потенциальные молекулярные мишени их действия и перспективность создания новых противоопухолевых лекарственных средств на их основе.

**Ключевые слова:** терпеноиды, противоопухолевая активность, молекулярные мишени.*L.A. Lacerus, A.Yu. Barishnikov***ANTITUMOR ACTIVITY AND TARGETS OF TERPENOIDS PINACEAE FAMILY**<sup>1</sup>«Initium-Pharm», Moscow<sup>2</sup>FSBI «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow**Abstract**

In this review presented data on antitumor activity of some terpenoids and it's complexes from coniferous tree Pinaceae family. Authors discussed potential molecular targets of terpenoids and availability of creation a new antitumor drugs with terpenoids.

**Key words:** terpenoids, antitumor activity, molecular targets.**Введение**

Терпеноиды (изопреноиды), являющиеся одним из самых крупных классов природных соединений, стремительно приобретают статус перспективных лекарственных средств. Выявлено большое разнообразие терапевтических свойств – противоопухолевых, антимикробных, противопаразитарных, спазмолитических, противовоспалительных, иммуномодулирующих, антиаллергических, характерных для представителей этого класса веществ [8; 9; 14].

Цельный ряд потенциальных фармацевтических средств, созданных на основе терпеноидных соединений, выделенных не только из семейства *Pinaceae*, но и из различных представителей морской экосистемы (губок, водорослей, кораллов, грибов), овощей, фруктов и цветковых растений, находятся на разных стадиях доклинических или клинических испытаний [29; 42; 46; 56; 57].

Однако, несмотря на выявленную перспективность терапевтического использования отдельных молекул терпеноидов или их комплексов, существует ограниченная возможность естественного промышленного получения таких субстратов. Огромное химическое и структурное разнообразие терпеноидов позволяет осуществлять поиск новых биосинтетических путей их получения, путем модификации природных продуктов и использованием клеточных культур.

Так, например таксаны, первоначально полученные из коры тиса тихоокеанского (*Taxus brevifolia Nutt*), которые успешно применяются при лечении рака молочной железы, яичников и других

видов опухолей [3; 12; 62] в настоящее время являются синтетическими продуктами.

Основным естественным источником получения терпеноидов являются хвойные породы деревьев семейства *Pinaceae* (сосна, пихта, ель, лиственница), которые по количественному и качественному составу терпеновых соединений значительно превосходят все другие виды растений [11; 13; 33].

Терпеновые соединения или как их еще называют изопреноиды, состоят из многих изопреновых единиц  $(C_5H_8)_n$  и в зависимости от их количества относятся к моно-, сескви-, ди-, три-, тетра- и политерпеноидам. Они чаще всего липофильны по своей природе и выполняют в клетках самые разнообразные физиологические функции. Эта удивительная группа вторичных метаболитов растений не имеет аналогов по разнообразию структурных типов и биологической роли в регуляции процессов жизнедеятельности и взаимодействия живых организмов. По современным представлениям терпеноиды для растений рассматриваются как защитные вещества от неблагоприятных экологических условий, от насекомых – вредителей и патогенных микроорганизмов. В ходе эволюции у растений, и особенно у хвойных деревьев, как своеобразный механизм защиты к суровым условиям выживания сформировался наиболее выраженный секреторный аппарат биосинтеза этих древнейших веществ, которым насчитывается 2,5 млрд. лет [10; 65]. В организме животных и человека некоторые терпеноиды принимают участие в биосинтезе холестерина, сквалена, убихинона, долихола, стероидных гормонов, желчных кислот, витаминов А и Д, некоторых

ферментов и в других процессах обеспечения жизнедеятельности. Многие терпеноиды растительного происхождения близки по структуре естественным метаболитам организма, обладают широким спектром регулирующих эффектов, низкой токсичностью и высокой биологической активностью [10; 21; 26; 29; 54].

Особую актуальность приобретает целесообразность изучения различных комплексов терпеновых соединений, так как это позволяет получить полиактивные соединения, что повышает их терапевтическую значимость. Так способность ингибировать развитие опухолевых процессов выявлена у фармацевтической композиции Абисилин®, разработанной на основе лекарственной субстанции Абисил®, природный комплекс ингредиентов которой представлен терпенами хвойных деревьев семейства Pinaceae, включающий монотерпеноиды, сесквитерпеноиды, нейтральные дитерпеноиды, дитерпеновые и тритерпеновые кислоты [45].

Целью настоящей работы является обобщение литературных данных и данных собственных исследований о противоопухолевой активности представителей отдельных групп природных терпеноидов, а также их комплексов, входящих в состав хвойных деревьев семейства Pinaceae и потенциальных молекулярных мишенях их действия.

#### Монотерпеноиды

Среди представителей этой группы терпеноидов, идентифицированных в хвойных деревьях семейства Pinaceae, противоопухолевые эффекты при исследовании на различных моделях выявлены у таких ингредиентов как  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен, лимонен и его производные (периллиловый спирт, перил альдегид),  $\alpha$ -терпенеол, гераниол,  $\alpha$ -терпинен, терпинолен, борнеол и цитраль [25; 30; 31; 42; 48].

Наибольшее количество исследований проведено по изучению противоопухолевых свойств гераниола, лимонена и его гидроксильного аналога – периллил алкохоля (РОН). В многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* выявлена их способность тормозить рост опухолевых клеток рака поджелудочной железы, кожи, пищевода, молочной железы, толстой кишки и других видов опухолей [16; 24; 30; 40; 46]. Подавление этими монотерпеноидами размножения опухолевых клеток связывают с торможением перехода от G1-фазы к S-фазе клеточного цикла. При воздействии гераниола и РОН на клетки рака поджелудочной железы выявлено дозозависимое увеличение процента клеток в G0/G1 фазе клеточного цикла и снижение процента клеток в S и G2/M фазах [58]. Подобные данные по задержке клеточного цикла в G1 фазе были получены при воздействии РОН на опухолевые клетки рака прямой кишки и молочной железы [30; 42]. Противоопухолевую активность лимонена, РОН и гераниола связывают с индукцией апоптоза [28; 46; 52]. Установлено, что эти монотерпеноиды снижают экспрессию циклин-зависимых киназ СДК2, СДК3 и СДК4, а также способствуют повышению уровня специфических ингибиторов клеточного цикла – белков p21 и p27, что приводило к необратимой остановке клеточного цикла в фазе G0/G1 [58].

Выявлено влияние мевалоновой кислоты – основного предшественника биосинтеза терпеноидов в регуляции репликации ДНК, в частности в фазе S клеточного цикла. Есть мнение, что неконтролируемый синтез мевалоновой кислоты в раковых и предраковых клетках – это уникальная и спе-

цифическая черта злокачественных опухолевых клеток, связанная с гиперпотребностью в ней при синтезе ДНК. Поэтому монотерпеноиды рассматриваются как возможные ингибиторы этого важного изопреноидного соединения, а также других продуктов, образующихся из этого предшественника на мевалонатном пути биосинтеза и вовлеченных в процесс регуляции многих клеточных функций, связанных со злокачественной трансформацией и метастазированием. Многоуровневая модуляция мевалоната является привлекательной мишенью и может быть клинически более эффективной стратегией противоопухолевой терапии [19; 20; 23; 28; 42; 52; 57; 59].

Получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что природные монотерпеноиды могут иметь значительный потенциал ингибирования ядерного фактора транскрипции NF-kB, который играет важную роль в регуляции более чем 400 генов, участвующих в процессах ангиогенеза, апоптоза, пролиферации, клеточной подвижности и инвазии [43; 47]. Среди монотерпеноидов, идентифицированных в семействе Pinaceae, способность блокировать активность фактора NF-kB выявлена у лимонена [20],  $\alpha$ -пинена [63] и  $\alpha$ -терпенеола [31]. Есть мнение, что компоненты древних растений, к которым относится хвойные деревья, могут быть эффективными ингибиторами ядерного фактора NF-kB – одной из ключевых мишеней противоопухолевой терапии [32]. На основе таких широко распространенных и доступных природных монотерпеноидов, как  $\alpha$ -пинен, камфен и лимонен, предпринимаются попытки их химической модификации с целью усиления противоопухолевой активности и возможности использования в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, в частности, как ингибиторов множественной лекарственной устойчивости [6; 36; 61].

#### Сесквитерпеноиды

Из группы сесквитерпеноидов, представленных в семействе Pinaceae, имеются сведения о противоопухолевых свойствах фарнезола и его аналогов,  $\alpha$ -гумулена и  $\beta$ -кариофиллена, в основном проявляющиеся блокированием активации белков Ras, ингибированием фарнезилтрансферазы и геранилгеранилтрансферазы, в задержке клеточного цикла и иницировании апоптоза опухолевых клеток [18; 22; 58]. Отмечено, что фарнезол может взаимодействовать с наибольшим количеством рецепторов, чем монотерпеноиды, такие как гераниол и лимонен [58].

Совместное применение  $\beta$ -кариофиллена с другими сесквитерпеноидами –  $\alpha$ -гумуленом,  $\alpha$ -кариофилленом и противоопухолевым препаратом – паклитаксел значительно увеличивало их противоопухолевую активность в отношении человеческих опухолевых клеточных линий (MCF-7, MF-1 и L-929). Кроме этого показано, что  $\beta$ -кариофиллен способствует внутриклеточному накоплению паклитаксела и облегчает его прохождение через цитоплазматическую мембрану и таким образом усиливает его противоопухолевую активность [37].

Вероятным механизмом действия сесквитерпеноидов является индукция апоптоза вследствие ингибирования фарнезилтрансферазы и сигнальных путей Ras/MAPK/PI3K [5; 17; 35; 52]. Ингибиторы фарнезилтрансферазы в основном действуют только на клетки с выраженной экспрессией онкогена Ras, не подвергая воздействию нормальные клетки [52; 64]. Структурная схожесть терпеноидов с кле-

точными изопреноидами делает их перспективными для изучения в качестве возможных ингибиторов фарнезилтрансферазы и активированных белков семейства Ras [41; 51]. Известно, что рост и метастазирование опухолевых клеток, при многих видах рака, происходит в связи с аномальной активацией генов Ras, отвечающих за синтез белков, встроенных в мембрану клетки и участвующих в передаче молекулярных сигналов клеточного деления. По-видимому, именно с этими потенциальными терапевтическими мишенями и связан повышенный интерес к сесквитерпеноидам [27], среди которых выявлено более 200 соединений из растений с выраженными противоопухолевыми свойствами.

#### *Дитерпеноиды*

В семействе Pinaceae эта группа терпеноидов в основном представлена дитерпеновыми кислотами (абиетиновой, неоабиетиновой, дегидроабиетиновой, пимаровой, левопимаровой, изопимаровой и палюстровой). Все они имеют 20 атомов углерода и являются производными от геранилгеранилпирофосфата. По химической структуре дитерпеноиды близки эстрогенам, андрогенам и другим стероидным соединениям [10; 11; 60].

Из компонентов семейства Pinaceae, исследованных на противоопухолевую активность, имеются отдельные сообщения о способности абиетиновой кислоты проявлять антипролиферативную активность в отношении клеток человеческой эпителиальной карциномы A431 и рака легких A549 [59], оказывать тормозящее действие на множественную лекарственную устойчивость [36; 61]. Предлагается использовать абиетиновую кислоту и ее производные для усиления активности противоопухолевых препаратов и повышения их проницаемости через мембраны клеток [39, 53]. Считается, что для достижения желаемого противоопухолевого эффекта, сочетание абиетиновой кислоты и противоопухолевых препаратов в сниженной концентрации, может устранить негативные последствия высокой дозировки противоопухолевых агентов.

Для неоабиетиновой, гидроабиетиновой, палюстровой и пимаровой кислот установлены способность оказывать апоптоз-индуцирующее действие на некоторые клеточные линии опухолевых клеток и ингибировать образование индуцированных папиллом кожи мыши, как при индивидуальном, так и комплексном использовании [53]. При этом совместное применение этих дитерпеноидов приводило к повышению их активности, что по мнению авторов связано с синергизмом их действия.

Необходимо отметить, что для этой группы терпеноидов выявлены также довольно выраженные противоопухолевые свойства, характеризующие подавлением роста раковых клеток, индукцией апоптоза и ингибированием ядерного фактора NF-kB [47; 50; 53]. Лечебная эффективность дитерпеноидов из группы таксанов – паклитаксела (Таксол) и доцетаксела (Таксотер) подтверждены клинической практикой [3; 12].

#### *Тритерпеноиды*

Из хвои, коры и других частей деревьев семейства Pinaceae идентифицировано большое количество тритерпеновых кислот и лактонов ланостанового типа, изучение которых было начато впервые с 1985 г. Первичный скрининг на культурах опухолевых клеток, позволил обнаружить у некоторых представителей тритерпеноидов лано-

станового типа умеренную цитотоксичность [34; 55]. В последнее десятилетие на основании проведенных работ некоторые исследователи рассматривают тритерпеновые соединения в качестве новых противоопухолевых препаратов [15; 38; 49; 55]. Противоопухолевая активность тритерпеноидов определяется в первую очередь их способностью ингибировать белки сигнального пути ядерного фактора NF-kB, регулирующие процессы воспаления, апоптоза, дифференцировки и ангиогенеза [44; 47].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что индивидуальные терпеноидные соединения, содержащиеся в семействе Pinaceae и относящиеся к различным группам (моно-, сескви-, ди- и тритерпеноидов), могут оказывать выраженное противоопухолевое действие, направленное на широкий спектр молекулярных мишеней.

#### *Комплексное действие терпеноидов*

Проведенные в последние годы экспериментальные исследования показали, что определенное сочетание терпеноидов друг с другом или с известным противоопухолевым препаратом может быть исключительно эффективным при подавлении роста опухолевых клеток [37; 46; 53].

При разработке противоопухолевых лекарственных средств внимание исследователей привлекают также природные эволюционно сбалансированные комплексы терпеноидов. Так, исследованиями сотрудников Томского научного центра СО РАМН [1; 4] доказана возможность умеренно тормозить рост опухолей, ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатического лечения при действии эфирного масла пихты сибирской, содержащем в своем составе в основном комплекс монотерпеноидов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен, камфен, лимонен, камфора, борнилацетат и другие). Авторы обосновывают общие подходы к разработке новых способов фармакологического воздействия на процесс метастазирования опухолей с использованием средств растительного происхождения и выделения их в новую группу препаратов – антиметастатиков. Показана принципиальная возможность повышения противоопухолевой резистентности организма, эффективности химиотерапии и хирургического лечения больных со злокачественными опухолями с использованием биологически активных веществ растений, в том числе соединений терпеноидной структуры.

Результаты собственных экспериментальных исследований терпеноидной фармацевтической композиции Абисилин® (моно-, сескви-, ди- и тритерпеноиды хвойных деревьев), проведенные на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, выявили разнонаправленность его противоопухолевых эффектов, обусловленных синергетическим действием всего комплекса этих природных веществ, направленных на различные мишени, вовлеченные в процессы предотвращения злокачественной трансформации [45]. Так, в результате исследований, проведенных на некоторых клеточных линиях опухолей человека, выявлено избирательное цитотоксическое действие терпеноидсодержащего препарата Абисилин® на опухолевые клетки Jurkat (T-клеточный лимфобластный лейкоз), Raji (B-клеточный лейкоз), U937 (миелолейкоз) и PC-3 (рак предстательной железы). С использованием метода прижизненного двойного окрашивания Annexin V/PI установлено, что препарат вызывает гибель этих опухолевых клеток по типу апоптоза. При изучении про-

тивоопухолевого действия препарата Абисилин® на перевиваемых опухолях мышей и крыс выявлено статистически достоверное торможение роста (ТРО = 50-89 %) аденокарциномы молочной железы (Ca-755), эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC), меланомы (B-16), рака шейки матки (РШМ-5) и саркомы М-1 крыс.

Показано, что применение Абисилина® совместно с известным противоопухолевым препаратом цисплатин в ½ терапевтических дозах при аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ оказывало выраженное увеличение противоопухолевого действия. Установлен также потенцирующий эффект терпеноидсодержащего препарата Абисилин® при сочетании его с цисплатином на Ca-755.

На модели экспериментальной карциномы легкого Льюис препарат Абисилин® ингибировал процесс метастазирования, а также спонтанного и искусственного рецидивирования.

В опытах *in vitro* и *in vivo* обнаружена способность Абисилина® блокировать миграцию эндотелиальных клеток, препятствовать образованию трубчочкоподобных структур и ингибировать появление новых сосудов в инплантанте Митрогеля со стимулятором ангиогенеза bFGF, что свидетельствует о его антиангиогенных свойствах [7; 45].

На основании результатов проведенных доклинических исследований терпеноидсодержащий препарат Абисилин® рекомендован для клинических испытаний в 1–2 фазе, которые в настоящее время проводятся в онкологических клиниках у пациентов при диссеминированных опухолях различной локализации – легкого, желудка, поджелудочной и молочной железы, толстой кишки и меланомы.

О комплексном действии суммы природных терпеноидов свидетельствуют результаты экспериментов, проведенных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) на различных моделях опухолей у животных, индуцированных химическими канцерогенами [2].

Использование полученных из хвои сосны и ели субстанции «Комплекс хвойный натуральный» и препарата «Феокарпин» на его основе, действующими веществами которых являлись соединения терпеноидной структуры (монотерпеноиды, дитерпеновые кислоты, полипренолы, фитостерины, сквален) показало, что они эффективно тормозили развитие опухолей молочной железы, кожи, шейки матки и легких. Антиканцерогенные механизмы действия всей группы природных веществ, полученных из хвойных деревьев, авторы объясняют их антимуtagenными, антиоксидантными, иммуностимулирующими свойствами, способностью тормозить развитие опухолевого роста, стимулировать детоксицирующие ферменты, индуцировать апоптоз, ингибировать активность протеаз и медиаторов воспаления.

### Заключение

Как следует из приведенных данных, обнаружение противоопухолевой активности среди индивидуальных терпеноидов хвойных деревьев семейства Pinaceae, так и их комплексов, обосновывают дальнейшее их изучение в качестве возможных противоопухолевых агентов. Способность природных терпеноидов ингибировать пролиферацию клеток опухолей, вызывать их гибель при воздействии на сигнальные пути апоптоза, ядерные факторы NF-kB и другие потенциальные молекулярные мишени, регулирующие процессы воспаления, дифференцировки, инвазии и ангиогенеза, характеризуют эти соединения как перспективный класс противоопухолевых препаратов. При использовании терпеноидов в комбинации с известными цитостатиками возможно их смягчающее действие токсических эффектов ХТ и предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Многонаправленность противоопухолевого действия природных терпеноидов в сочетании с низкой токсичностью и полиактивностью, являются важными преимуществами этих соединений при разработке препаратов для профилактики и лечения ЗНО.

### Литература

1. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Лекарственные растения как средства дополнительной терапии для лечения опухолей // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2003. – Прил. № 2. – С. 24–34.
2. Бесалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С. Антиканцерогенное действие биологически активной добавки к пище «Феокарпин» и его действующей субстанции // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 169–74.
3. Божок А.А., Семизлазов В.Ф., Клецель А.Е. и др. Таксаны в неадьювантной химиотерапии рака молочной железы // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 7–14.
4. Гольдберг Е.Д., Амосова Е.П., Зуева Е.П. и др. Влияние экстрактов из лекарственных растений на развитие метастатического процесса // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 324–32.
5. Ключков С.Г., Афанасьев С.В., Бачурин С.О., Зефирова Н.С. Ингибиторы фарнезилтрансферазы и направленная терапия рака // Материалы науч.-практ. конф. (16–17 октября 2006 г., Ростов-на-Дону) – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2006. – С. 69.
6. Кучин А.В. Синтез новых терпеноидов – потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний // Новые лекарственные средства: успехи и перспективы. – Уфа: Гилем, 2005. – С. 10–2.
7. Лацарус Л.А., Березовская И.В., Рымарцев В.И., Пинигина Н.М. Изучение общетоксического действия препарата Абисилин® для перорального применения // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 35–8.
8. Лацарус Л.А. Применение терпеноидсодержащего препарата Абисил в лечении и профилактике хирургической инфекции // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 39–41.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд., перераб., исп., доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
10. Пасешниченко В.А. Терпеноиды и стероиды в жизни растений // Успехи биологической химии. – М.: Наука, 1991. – Т. 32. – С. 197–220.
11. Пентегова В.А., Дубовенко Ж.В., Ралдугин В.А., Шмидт Э.П. Терпеноиды хвойных растений. – Новосибирск: Наука, 1987. – 97с.

12. Пристман Т. Практическая химиотерапия / Пер. с англ. под ред. А.М.Гарина. – М.: Практическая медицина, 2011. – 192 с.
13. Ралдугин В.А. Тритерпеноиды пихты и высокоэффективный регулятор роста растений на их основе // Рос. хим. журн: (Ж. Рос. Хим. об-ва им. Д.И.Менделеева). – 2004. – Т. XLVIII, № 3. – С. 84–8.
14. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
15. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А. и др. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы: I. Природные производные лупана // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 42–55.
16. Чочиева А.Р. Ингибирующий эффект лимонена в отношении развития опухолей молочной железы, индуцированных N-метил-N-нитрозомочевинной у крыс // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 80–1.
17. Adams V.R., Derember D.L., Stsvich et al. Anticancer activity of novel synthetic isoprenoids // Anticancer Res. – 2010. – 30(7). – P. 2505–12.
18. Agrawal A.G., Somani R.R. Farnesyltransferase inhibitor as anticancer agent // Mini Rev Med Chem. – 2009. – 9(6). – P. 638–52.
19. Azzoli C.G., Miller V.A., Ng K.K. et al. A phase I trial of perillyl alcohol in patients with advanced solid tumors // Cancer Chemother Pharmacol. – 2003. – 51. – P. 493–8.
20. Berchtold C.M., Chen K.S., Miyamoto S., Gould M.N. Perillyl alcohol inhibits a calcium-dependent constitutive nuclear factor- $\kappa$ B pathway // Cancer Res. – 2005. – 65. – P. 8558–66.
21. Bouvier F., Rahier A., Camara B. Biogenesis, molecule regulation and function of plant isoprenoids // Prog. Lipid Res. – 2005. – 44. – P. 357–429.
22. Burke Y.D., Stark M.J., Roach S.L. et al. Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids Farnesol and Geraniol // Lipids. – 1997. – 32(2). – P. 151–6.
23. Carnesecchi S., Schneider Y., Ceralint J. et al. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells // J. Pharmacol. and Exp. Ther. – 2001. – 298(1). – P. 197–200.
24. Clark S.S., Perman S.M., Sahin M.B. et al. Antileukemia activity of perillyl alcohol (POH): uncoupling apoptosis from G0/G1 arrest suggests that the primary effect of POH on Bcr/Abi-transformed cells is to induce growth arrest // Leukemia. – 2002. – 16(2). – P. 213–222.
25. Crowell P., Chang R., Ren Z. et al. Selective inhibition of isoprenylation of 21-26 kDa proteins by the anticancerogen d-limonen and its metabolites // J. Biol. Chem. – 1991. – 266. – P. 1779–85.
26. Franceschi V.R., Krokene P., Christiansen E., Krekling T. Anatomical and chemical defenses of conifer bark against bark beetles and other pests // New Phytologist. – 2005. – 167. – P. 353–76.
27. Fritz G., Kaina B. Rho GTPases: promising cellular targets for novel anticancer drugs // Curr Cancer Drug Targets. – 2006. – 6(1). – P. 1–14.
28. Fritz G. Targeting the mevalonate pathway for improved anticancer therapy // Curr Cancer Drug Targets. – 2009. – 9(5). – P. 626–38.
29. Gershenzon J., Dudareva N. The function of terpene natural products in the natural world // Nat Chem Biol. – 2007. – 3(7). – P. 408–16.
30. Haag J.D., Lindstrom M.J., Gould M.N. Limonen – induced regression of mammary carcinomas // Cancer Res. – 1992. – 52. – P. 4021–6.
31. Hassan S.B., Gali-Muhtasib H., Goransson H., Larsson R. Alpha -terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF- $\kappa$ B signaling // Anticancer Res. – 2010. – 30(6). – P. 1911–9.
32. Ichikawa H., Nakamura Y., Kashiwada Y., Aggarwal B.B. Anticancer drugs designed by mother nature: ancient drugs but modern targets // Curr pharmaceutical. – 2007. – 13(33). – P. 3400–16.
33. Keeling C.I., Bohlmann J. Genes, enzymes and chemicals of terpenoid diversity in the constitutive and induced defence of conifer against insects and pathogens // New Phytol. – 2006. – 170 (4). – P. 657–75.
34. Kim H.J., Choi E.H., Lee I-S. Two lanostane triterpenoid from *Abies koreana* // Phytochemistry. – 2004. – 65(18). – P. 2545–9.
35. Konstantinopoulos P.A., Karamouzis M.V., Papavassiliou A.G. Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets // Nat Rev Drug Discov. – 2007. – 6. – P. 541–55.
36. Lage H., Duarte N., Coburger C. et al. Antitumor activity of terpenoids against classical and atypical multidrug resistant cancer cells // Phytomedicine. – 2010. – 17(6). – P. 441–8.
37. Legault J., Pichette A. Potentiating effect of  $\beta$ -caryophyllene on activity of  $\alpha$ -humulene, isocaryophyllene and paclitaxel // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2007. – 59. – P. 1643–7.
38. Liby K.T., Yore M.M., Sporn M.B. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer // Nature Rev. Cancer. – 2007. – 7. – P. 357–69.
39. Lin C-H., Chuang H-S. Use of abietic acid and derivatives thereof for inhibiting cancer // Patent U.S., 60414153, Sep., 2002.
40. Lu X.G., Zhan L.B., Feng B.A. et al. Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene // World J. Gastroenterol. – 2004. – 10. – P. 2140–4.
41. Mazieres J., Pradines A., Favre G. Perspectives of farnesyl transferase inhibitors in cancer therapy // Cancer Lett. – 2004. – 206(2). – P. 159–67.
42. Mo H., Elson C.E. Studies of isoprenoid – mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2004. – 229(7). – P. 567–85.
43. Nam N.-H. Naturally occurring NF- $\kappa$ B inhibitors // Mini-Rev. Med. Chem. – 2006. – 6. – P. 945–51.
44. Petronelli A., Pannitteri G., Testa U. Triterpenoids as new promising anticancer drugs // Anticancer Drugs. – 2009. – 20(10). – P. 880–92.
45. Pinigina N.M., Laiserus L.A., Baryshnikov A.U. et al. Antitumoral terpenoid pharmaceutical composition “Abisilin” exhibiting angiogenesis-inhibiting action // PCT/RU2008/000147. Pub.No.: WO/2009/113902, 17.09.2009

46. Rabi T., Bishayee A. Terpenoids and breast cancer chemoprevention // *Breast Cancer Res Treat* – 2009. – 115(2). – P. 223–39.
47. Salminen A., Lehtonen M., Suuronen T. et al. Terpenoids: natural inhibitors of NF-kB signaling with anti-inflammatory and anticancer potential // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – 65. – P. 2979–99.
48. Seo K.A., Kim H., Ku H.J et al. The monoterpene citral and geraniol are moderate inhibitors of CYP2B6 hydroxylase activity // *Chem Biol Interact.* – 2008. – 174(3). – P. 141–6.
49. Setzer W.N., Setzer M.S. Plant – derived triterpenoids as potential antineoplastic agents // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2003. – 3. – P. 540–58.
50. Son K.H., Oh H.M., Choi S.K. et al. Anti-tumor abietane diterpenes from the cones of *Sequoia sempervirens* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – 15. – P. 2019–21.
51. Sousa S.F., Fernandes P.A., Ramos V.J. Farnesyltransferase inhibitors : a detailed chemical view on an elusive biological problem // *Curr Med Chem.* – 2008. – 15. – P. 1478–92.
52. Swanson K.M., Hohl R.J. Anti – cancer therapy: targeting the mevalonate pathway // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2006. – 6. – P. 15–37.
53. Tanaka R., Tokuda H., Ezaki Y. Cancer chemopreventive activity of “rosin” constituents of *Pinus sp.* and their derivatives in two-stage mouse skin carcinogenesis test // *Phytomedicine.* – 2008. – 15. – P. 985–92.
54. Tholl D. Terpene synthases and the regulation, diversity and biological roles of terpene metabolism // *Curr. Opin Plant Biol.* – 2006. – 9. – P. 297–304.
55. Wada S.I., Iida A., Tanaka R. Triterpenoid constituents isolated from the bark of *Abies sachalinensis* // *J. Nat. Prod.* – 2002. – 65. – P. 1657–9.
56. Wagner K.H., Elmadfa I. Biological relevance of terpenoids. Overview focusing on mono-, di- and tetraterpenes // *Ann. Nutr. Metab.* – 2003. – 47. – P. 95–106.
57. Wiemer A.J., Hohl R.J., Wiemer D.F. The intermediate enzymes of isoprenoid metabolism as anticancer targets // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2009 – 9(5). – P. 526–42.
58. Wiseman D.A., Werner S.R., Crovelli P.L. Cell cycle arrest by the isoprenoids Perillyl Alcohol, Geraniol and Farnesol is mediated by p21Cip1 and p27Kip1 in human pancreatic adenocarcinoma cells // *Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – 320(3). – P. 1163–70.
59. Yang H., Dou Q.P. Targeting apoptosis pathway with natural terpenoids: Implications for treatment of breast and prostate cancer // *Current Drug Targets.* – 2010. – 10(6). – P. 733–44.
60. Yang X.-W., Li S.-M., Shen Y.-H., Zhang W.-D. Phytochemical and biological studies of *Abies* Species // *Chemistry & Biodiversity.* – 2008. – 5(1) – P. 56–81.
61. Yoshida N., Takada T., Yamamura Y. et al. Inhibitory effect of terpenoids of multidrug resistance – associated protein 2 – and breast cancer resistance protein – mediated transport // *Drug Metab. Dispos.* – 2008. – 36(7). – P. 1206–11.
62. Zhu J., Beattie E.C., Yang Y. et al. Centrosome impairment and consequent cytokinesis defects are possible mechanisms of taxane drugs // *Anticancer Res.* – 2005 – 25. – P. 1919–25.
63. Zhou J.Y., Tang F.D., Mao G.G., Bian R.L. Effect of  $\alpha$ -pinene on nuclear translocation of NF-kB in THP1 cells // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – 25. – P. 480–4.
64. Zhu K., Hamilton A.D., Sebt S.M. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents: current status // *Curr. Opin Investig Drugs.* – 2003. – 4 – P. 1428–39.
65. Zulak K.G., Bohlmann J. Terpenoid biosynthesis and specialized vascular cells of conifer defense // *J Integr Plant Biol.* – 2010. – 52(1). – P. 86–97.