

## АБИСИЛИН®

УДК 615.322:616-006-085.277.3

Л.А. Лацерус<sup>1</sup>, А.Ю. Барышников<sup>2</sup>

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ТЕРПЕНОИДЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

<sup>1</sup>ООО «Инитиум-Фарм», Москва<sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## Контактная информация

Лацерус Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Инитиум-Фарм»

адрес: 142000, Московская область, г. Домодедово, Каширское ш., д. 7, тел.: +7(499)-722-2357

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

Статья поступила: 15.12.2009, принята к печати 25.03.2010.

## Резюме

В этом обзоре мы обсуждаем информацию о противоопухолевой активности различных групп веществ из класса терпеноидов растительного происхождения, в том числе – полученных из хвойных деревьев семейства *Pinaceae*.

**Ключевые слова:** лекарственные растения, терпеноиды, противоопухолевое действие.

L.A. Latseruz, A.Yu. Baryshnikov

## THE POTENTIAL ANTICANCER ACTIVITY OF VEGETABLE TERPENOIDS

<sup>1</sup>Initium-Parm, LTD, Moscow<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

## Abstract

In this review we discuss the anticancer activity of different groups of terpenoids obtained from coniferous trees, particularly from *Pinaceae*.

**Key words:** medicinal plants, terpenoids, anticancer activity.

## Введение

В настоящее время при разработке лекарственных методов предупреждения и лечения злокачественных опухолей особый интерес представляют биологически активные природные соединения растительного происхождения [6; 9; 32].

Среди них значительное место отводится веществам класса терпеноидов (изопреноидов), которые обладают широким спектром фармакологической активности и практическим отсутствием побочных эффектов, что позволяет применять их в профилактике и комплексной терапии заболеваний различных систем организма [12; 17].

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об эффективности использования лечебных свойств природных терпеноидов, а также о возможности их применения при онкологических заболеваниях [10; 27; 47; 52; 56; 59]. Противоопухолевые свойства выявлены у таких известных соединений терпеноидной структуры и их производных как, например, таксаны, бетулиновая кислота, лимонен, ретиноиды, витамины А, Д и Е.

Одним из основных источников получения терпеноидов являются лекарственные растения, как хвойные породы деревьев семейства *Pinaceae* (сосна, ель, пихта, лиственница), которые по количественному содержанию и качественному составу терпеновых соединений многократно превосходят другие виды, широко распространенные в растительном мире [21; 28].

Наличие противоопухолевой активности у терпеноидов, полученных от многих видов растений, свидетельствует о перспективности их изучения для использования в качестве средств, повышающих противоопухолевую резистентность организма и эффективность лечения онкологических заболеваний.

Цель настоящего обзора – попытка оценить различные структурные группы растительных терпеноидов в плане их возможного использования для разработки противоопухолевых препаратов.

**Биорегулирующие и терапевтические свойства соединений терпеноидной структуры**

Известно, что большую группу действующих веществ растений составляют терпеноиды – углеводороды, состоящие из многих так называемых изопреновых единиц (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>) и в зависимости от их количества относящиеся к моно-, сескви-, ди-, три-, тетра- и поли-терпенам. Эта многочисленная группа веществ, насчитывающая более 23 тыс. соединений с установленным химическим строением, превосходит по числу представителей все другие классы природных соединений. Терпеноиды представлены альдегидами, кетонами, спиртами, эфирами, лактонами и другими соединениями. Эти вещества защищают растения от болезней и вредителей, а также – от многих стрессовых факторов окружающей среды (перегрева, охлаждения, механических повреждений, техногенного загрязнения и т.д.), т.е. они помогают растениям в выживании в различных экологических условиях [2; 20; 28; 33; 35; 53].

Вплоть до 1960-х гг. терпеновым соединениям отводилась второстепенная роль и их считали побочными продуктами «тупикового» звена в обмене ключевых предшественников. Чаще всего они рассматривались как вторичные, бесполезные вещества, которые с чрезвычайной расточительностью синтезируются растениями, но при этом не несут никакой функциональной нагрузки [12; 19].

В настоящее время получены убедительные данные об участии терпеноидных соединений во многих биохимических процессах, обеспечивающих жизнеспособность растений, животных и человека. Некоторые терпеноиды регулируют активность генов растений, участвуют в процессах фотосинтеза и переноса электронов в дыхательной цепи. Они играют ключевую роль в защите фотосинтетического аппарата клеток от активированного кислорода, в стабилизации растительных мембран и в контроле их проницаемости. Участие терпеноидов в репаративных процессах имеет огромное значение для сохранения жизнедеятельности растений в экстремальных условиях. Одним из механизмов репарации растений является выделение смол и балзамов, обладающих антисептическими свойствами и препятствующих внедрению патогенной микрофлоры [2; 12; 21; 33].

Терпеноидные соединения чаще всего липофильны по своей природе и выполняют в клетках самые разнообразные функции. Поразительно разнообразие процессов развития и обмена в живых организмах, в регуляции которых принимают участие метаболиты мевалоновой кислоты – специфического предшественника всех терпеноидов. Важную роль в процессах передачи сигнала деления клетки играют пренилированные белки. На долю этих белков с присоединенным остатком таких важных терпеноидов как фарнезилдифосфат и геранилгеранилдифосфат приходится до 5 % всех клеточных белков человека. Углеводные цепи отдельных терпеноидов являются начальными или промежуточными продуктами на пути биосинтеза ряда биологически активных веществ – холестерина, убихинона, сквалена, долихола, стероидных гормонов, некоторых ферментов, витаминов А, Д, Е, К, желчных кислот [19; 28]. В клетке, пожалуй, нет такого класса химических веществ, представители которого не участвовали бы в образовании производных с терпеноидами. Благодаря конформационной гибкости и полифункциональности многие терпеноиды легко вступают в разнообразные внутри- и межмолекулярные превращения. Видимо поэтому выдающийся русский ученый Е.Е. Вагнер, внесший большой вклад в изучение терпеноидов, назвал эти соединения «химическими хамелеонами».

Хотя терпеноиды похожи по своему строению и имеют один и тот же углеводный «скелет», даже небольшие отличия в структуре молекулы приводят к существенным различиям в физиологических свойствах и биологической активности. Некоторые представители этого класса соединений обладают антимикробным, противовоспалительным, болеутоляющим, регенерирующим, иммуномодулирующим, седативным, спазмолитическим, гипотензивным и другими действиями. Поэтому они являются перспективными природными источниками для получения высокоэффективных препаратов при лечении различных патологий [1; 14; 17; 18].

#### Противоопухолевая активность растительных терпеноидов

В последние десятилетия некоторые представители различных структурных групп природных терпе-

новых соединений (моно-, сескви-, ди- и тритерпеноиды) были изучены на наличие способности оказывать противоопухолевое действие.

#### Монотерпеноиды

Имеются сообщения о противоопухолевой активности отдельных монотерпеноидов, содержащихся в высоких концентрациях в эфирных маслах некоторых растений.

Так, выявлен противоопухолевый эффект у d-лимонена и его производных (перилловый спирт, гидропирилловая кислота) – основного терпенового компонента цитрусовых растений, который связывают с их способностью ингибировать gas-активность протеинов и синтез ДНК, вызывать подавление посттрансляционной модификации сигнальных белков, инициировать апоптоз и дифференцировку клеток опухоли [34; 43; 44; 51].

Подобное противоопухолевое действие наблюдали у гераниола, одного из важнейших монотерпенов, участвующего в начальном этапе мевалонатного пути биосинтеза терпеноидов [51].

Кроме этого, в опытах *in vitro* установлено, что гераниол при обработке клеток рака толстой кишки человека Сосо-2 вызывал 70 %-ное ингибирование роста, 50 %-ное ингибирование орнитиндекарбоксилазы (ключевого фермента синтеза полиаминов) и ингибирование синтеза ДНК [42].

В экспериментах на животных с перевиваемыми опухолями доказана возможность тормозить рост опухолей, существенно ингибировать процесс метастазирования при удалении опухолевого узла и повышать эффективность цитостатического лечения препаратами из растений Сибири и Дальнего Востока, в том числе – при воздействии эфирного масла пихты сибирской (*Abies sibirica* L.), содержащего в качестве основных действующих веществ большой набор монотерпенов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен, камфен, лимонен, мирцен, борнилацетат, камфора и другие).

На основании проведенных исследований авторы обосновывают общие подходы к разработке новых способов фармакологического воздействия на процесс метастазирования опухолей с использованием средств растительного происхождения, повышающих эффективность химиотерапии и хирургического лечения больных со злокачественными опухолями, и выделение их в новую группу препаратов – антиметастатиков [3; 8].

#### Сесквитерпеноиды

К настоящему времени известно более 200 сесквитерпеноидов из растений с выраженной противоопухолевой активностью [1; 28; 53].

Структурная схожесть сесквитерпеноидов с клеточными изопреноидами делает их привлекательными для разработки ингибиторов пренилирования белка, особенно ингибирования фарнезилтрансферазы и онкогенно-активированного gas-протеина, позволяющее блокировать присоединение белков Ras к клеточной мембране [25; 36; 50; 60].

Вызывают интерес выявленные противоопухолевые свойства у сесквитерпенового лактона гвайанового типа – арглабина, представляющего собой производное фарнезилпирофосфата (предшественника биосинтеза сесквитерпенов), который является субстратом фарнезилтрансферазы и имеет структурную схожесть с клеточными полипренолами белков цитоплазмы. В экспериментах показано, что этот сесквитерпен, полученный из надземной части полыни гладкой (*Artemisia glabella*), ингибирует фарнезилтрансферазу и индуцирует апоптоз опухолевых клеток.

Арглабин проявил выраженную противоопухолевую активность в отношении таких трансплантируемых опухолей крыс и мышей, как лимфосаркома Плиса, саркомы М-1, карциносаркома Уокера (72–79 % ТРО), альвеолярного слизистого рака печени крыс РС-1 (60 % ТРО), лимфоцитарной лейкемии Р-388 (УПЖ – 142 %), лимфоидной лейкемии Li210 (УПЖ – 84 %), солидной опухоли Эрлиха, LLC, аденокарциномы молочной железы Са-755, саркомы-37 (86–90 % ТРО), саркомы-180 (70 % ТРО). Результаты клинических исследований указывают на значительную противоопухолевую активность препарата арглабин при лечении больных с опухолями разной локализации и диссеминацией опухолевого процесса, в том числе – в комбинации с лучевой терапией или ПХТ [25; 37].

Известно, что ингибиторы фарнезилтрансферазы не только способны возвращать Ras-трансформированные клетки к нормальному фенотипу, но и вызывать регрессию опухоли и ингибировать сигнальные пути Ras/MAPK (митогенактивируемой протеинкиназы) и P1-3K (фосфоинозитол-3-киназы). Ингибиторы фарнезилтрансферазы в основном затрагивают только клетки с выраженной экспрессией онкогена Ras, но подвергая воздействию нормальные клетки [13; 58; 60]. Можно предположить, что ингибиторы фарнезилтрансферазы на основе сесквитерпеноидов растительного происхождения могут оказаться перспективными агентами для направленной терапии рака.

#### Дитерпеноиды

Весьма эффективными в качестве противоопухолевых средств оказались дитерпеноиды сложного строения – таксаны, впервые выделенные в 1971 г. из коры тихоокеанского тиссового дерева (*Taxus brevifolia Nutt.*). Полученный на их основе препарат паклитаксел (таксол) и полусинтетический аналог доцетаксел (таксотер) из европейского тисса (*Taxus baccata*), в последние годы широко используется при лечении рака яичников и молочной железы, а также других видов опухолей [5; 39; 45; 52; 56].

К настоящему времени на моделях экспериментальных опухолей и клиническом материале расшифрован уникальный антимиотический механизм действия этих представителей таксанового семейства дитерпеноидов [48; 61]. Таксановые соединения стимулируют полимеризацию клеточного белка тубулина, что вызывает нарушение микротрубочного аппарата клетки. При этом микротрубочки теряют способность распадаться и не способны формировать клеточное веретено в фазах G<sub>2</sub> и М. Следствием нарушения функционирования внутритрубочного аппарата клетки является не только блокирование процесса деления и синтеза цитокинов в этих клетках, но и повреждение скелета клетки, нарушение ее подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов.

В связи с дефицитом исходного сырья для получения противоопухолевых препаратов с таксановым кольцом продолжается поиск новых таксолсодержащих субстанций. Так, для их выделения использовали биомассу культивируемых клеток *Taxus baccata*. Полученные разными способами таксолсодержащие извлечения оказывали ингибирующее действие в отношении роста опухоли на модели перививаемой мышшиной меланомы В-16 [29]. Причем наибольший противоопухолевый эффект был зарегистрирован у экспериментальных животных, получавших внутрибрюшинно таксолсодержащий экстракт, растворенный в персиковом масле (торможение

роста опухоли к 38-му дню составляло 90 %). Введение данной субстанции экспериментальным животным приводило к регрессии опухолевой ткани у 50 % леченых мышшей с меланомой В-16. Обнаружено также существенное увеличение средней продолжительности жизни леченых животных по сравнению с нелеченными (на 30–60 %). Лечение изученными таксолсодержащими извлечениями приводило к возрастанию активности антиоксидантных ферментов в печени экспериментальных животных, обуславливая нормализацию регуляции процессов метаболизма кислорода в тканях.

В последние годы для получения таксолсодержащих субстанций предложено использовать живицу хвойных пород деревьев, таких как пихта, кедровая сосна и лиственница [26], из которой выделяют фракцию лабданоидо-дитерпеновых кислот, добавляя камфару и воздействуют на полученную смесь  $\gamma$ -излучением до формирования структуры Р-тетраола – аналога таксола. Анализ противоопухолевой активности Р-тетраола, полученного из живицы хвойных деревьев, показал, что данный препарат не уступает по противоопухолевым свойствам зарубежным аналогам – Таксолу (производства «Bristol Mayers Squibb», США), и значительно превосходит его аналог Паклитаксел (производство «Ebewe», Австрия).

#### Тритерпеноиды

Среди растительных тритерпеноидов различных структурных типов обнаружено более 100 соединений, обладающих противоопухолевыми свойствами [57]. В частности, среди природных лупановых тритерпеноидов весьма перспективными противоопухолевыми средствами признана бетулиновая кислота и ее производные [31], одним из естественных источников которых является широко распространенная в России береза повислая (*Betula pendula Roth*). Молекулярный механизм действия тритерпеноидов лупанового ряда и их производных связан со снижением экспрессии гена апоптоза *Bcl-2*, клеточного цикла *Cyclin D1*, каталитической субъединицы теломеразы hTERT. Такие изменения приводят к торможению пролиферации опухолевых клеток и апоптозу [38]. В настоящее время на основе лупановых тритерпеноидов бересты березы осуществлен первый синтез аналогов скваламина (тритерпеноид – производное сквалена), подобных выделенным из печени акул [7].

Активным компонентом корня солодки (*Glycyrrhiza sps.*) является тритерпеноид амиранового ряда – глицирризиновая кислота, которая обладает антиканцерогенным и антимуtagenным действием, а также способна избирательно ингибировать рост опухолевых клеток в культуре [30].

Установлено, что выделенные из корней легендарного лекарственного растения женьшеня глюкозиды тритерпеновой природы – панаксозиды оказывали прямое и опосредованное (через иммунологические реакции организма) ингибирование пролиферации опухолевых клеток [14; 24].

Имеются отдельные сообщения об обнаружении цитотоксической активности в отношении раковых клеток человека при воздействии ланостановых тритерпеноидов [46], выделенных из корней корейской пихты (*Abies koreana*).

#### Тетратерпеноиды

К этой группе относятся каротиноиды (ретиноиды), содержащиеся в овощах и фруктах и являющиеся предшественниками витамина А.

Ретиноиды, в частности – транс-ретиноевая кислота (АТРА, третиноин), эффективно используются в основном в комбинированной и сопроводительной терапии острого промиелоцитарного лейкоза. Выявлена способность транс-ретиноевой кислоты подавлять рост клона измененных клеток крови и вызывать их дифференцировку. Механизм действия транс-ретиноевой кислоты обусловлен повреждениями, вызванными ее связью с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты, принадлежащими к суперсемейству ядерных рецепторов – стероидным и тиреоидным гормонам [27; 40].

Другим вызывающим интерес у исследователей тритерпеноидом является ликопин, который чаще всего содержится в томатах и грибах. Среди каротиноидов ликопин выделяется высокой антиоксидантной, радиопротекторной и антипролиферативной активностью. Есть данные, свидетельствующие о целесообразности приема ликопина для предупреждения рака и процесса метастазирования при опухолях простаты, легких и желудка [41].

#### Политерпеноиды

Из представителей этой большой группы растительных терпеноидов наибольший интерес представляют полипренолы, близкие по химической структуре долихолам животных и человека.

Основным источником промышленного получения полипренолов являются хвоя хвойных деревьев (сосна, ель, пихта, гинкго). Природные полипренолы, попадая в пищеварительный тракт, метаболизируются в долихолы, тем самым обеспечивается нормальный долихол-фосфатный цикл биосинтеза гликопротеинов и полисахаридов. Структурное сходство долихолов и полипренолов позволяет обосновать возможность их применения для профилактики и лечения различных патологий, в том числе – злокачественных новообразований [11].

#### Природный терпеноидный комплекс

О комплексном воздействии суммы терпеноидов свидетельствуют эксперименты, проведенные в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) на различных моделях опухолей, индуцированных химическими канцерогенами у животных [4]. На антиканцерогенную активность исследовались биологически активная добавка к пище «Феакарпин» и ее действующая субстанция «Комплекс хвойный натуральный», полученные из хвои сосны и ели.

Эти препараты в своем составе содержат в основном соединения, по своей химической структуре относящиеся к классу терпеноидов (смоляные кислоты, эфирные масла, полипренолы, каротиноиды, витаминные групп E и K, фитостерины, сквален). Как показали результаты проведенных исследований, субстанция «Комплекс хвойный натуральный» и препарат «Феакарпин» эффективно тормозили развитие опухолей молочной железы, кожи, шейки матки и легких, индуцированных у животных канцерогенами.

По мнению авторов, препарат «Феакарпин» является перспективным для применения в качестве средства, снижающего риск развития онкологических заболеваний. Антиканцерогенные механизмы действия всей группы природных веществ, содержащихся в препарате, авторы объясняют их антимуtagenными, антиоксидантными, иммуностимулирующими свойствами, способностью стимулировать детоксицирующие ферменты, тормозить опухолевый рост, индуцировать апоптоз, ингибировать активность протеаз и медиаторов воспаления.

Результаты собственных исследований также подтверждают, что наиболее выраженной биологиче-

ской активностью, в том числе и противоопухолевой, обладает именно природный комплекс терпеноидов хвойных деревьев. Так, при экспериментально-клиническом изучении разработанного нами лекарственного средства Абисил (для местного и наружного применения), содержащего в своем составе природный набор терпеноидов пихты сибирской, обогащенный монотерпеноидами, был выявлен ряд фармакологически значимых эффектов: антимикробные, противовоспалительные, ранозаживляющие, регенерирующие, иммуностимулирующие и обезболивающие [15; 16; 22]. Кроме того, у субстанции препарата Абисил в результате экспериментальных исследований с перививаемыми опухолевыми штаммами обнаружена дозозависимая противоопухолевая активность, характеризующаяся не только торможением роста опухолей у животных и удлинением продолжительности их жизни, но и способностью активизировать синтез биорегуляторных веществ, направленных на процесс регрессии опухоли и выживаемости животных опухоленосителей [23].

У пероральной лекарственной формы препарата Абисилин® (Абисил 20 %-ный раствор в масле) выявлена противоопухолевая активность, характеризующаяся торможением роста ряда перививаемых опухолей (меланомы B-16, Ca-755, РШМ-5, LLC), индуцированием апоптоза опухолевых клеток (линий Jurkat, Raji, PC-3, U-937), способностью ингибировать процесс рецидивирования и метастазирования CLL, а также проявлением антиангиогенных свойств *in vitro* и *in vivo*. [54].

По всей вероятности, широкий спектр фармакологической активности, в том числе и противоопухолевые эффекты субстанции Абисил и его лекарственных форм для местного, наружного и перорального введения, обусловлены синергетичным действием всего комплекса нетоксических, терпеноидсодержащих веществ (моно-, сескви-, ди- и тритерпеноиды).

Учитывая многокомпонентность препарата, полученного из пихты сибирской, представленную терпеновыми соединениями разных классов, можно предположить его многофункциональное противоопухолевое действие, в том числе – направленное на снижение активности НМГ-СоА-редуктазы, ингибирование фарнезилтрансферазы, подавление синтеза мевалоновой кислоты и других изопреноидов мевалонатного пути биосинтеза в живых клетках.

Есть мнение, что неконтролируемый синтез мевалоновой кислоты в раковых и предраковых клетках – это уникальная и специфическая черта злокачественных опухолевых клеток, связанная с гиперпотребностью в ней [55; 58] при синтезе ДНК (в частности, в S-фазе злокачественного деления). Блокада синтеза мевалоновой кислоты влияет на уровень всех продуктов, образующих из этого предшественника изопреноидов (цитокнины, холестерин, сквален, половые гормоны, убихинон и другие).

Как считают некоторые авторы [49; 51], разработка более избирательных ингибиторов изопреноидных соединений может привести к появлению нового класса терапевтических препаратов для лечения заболеваний, характеризующихся активизацией пролиферации клеток, в частности – злокачественных новообразований. Можно предположить, что терпеновые соединения, входящие в состав основных лесообразующих пород деревьев Российской Федерации (сосна, ель, пихта, лиственница) и способные оказывать выраженное противоопухолевое действие, могут оказаться перспективным источником для получения эффективных средств специфического лечения онкологических заболеваний.

### Заключение

Таким образом, анализ данных научной литературы и собственных исследований характеризует растительные терпеноиды, особенно – полученные из хвойных пород деревьев, как перспективный класс с точки зрения поиска природных соединений с выраженными противоопухолевыми свойствами.

Широкий спектр противоопухолевой активности, выявленный среди многочисленных групп растительных терпеноидов, каждая из которых имеет свой неповторимый химический состав, открывает перспективные возможности для эффективного использования этих веществ в онкологии.

### Литература

1. *Адекенов С.М.* Синтез и биологическая активность новых производных арглабина и перспективы производства оригинальных фитопрепаратов // Российский биотерапевтический журнал – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 7–14.
2. *Акимов Ю.А.* Экологическая биохимия летучих терпеноидов высших растений. – Ялта: ГНБС, 1987. – 186 с.
3. *Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др.* Лекарственные растения как средства дополнительной терапии для лечения опухолей // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2003. – Прил. № 2 – С. 24–34.
4. *Беспалов 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.
5. *Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Клецель А.Е. и др.* Таксаны в неадьювантной химиотерапии рака молочной железы // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 7–14.
6. *Вершинина С.Ф., Потявина Е.В.* Применение природных биорегуляторов в онкологии // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2 – С. 145–51.
7. *Гиниятуллина Г.В.* Первый синтез аналогов скваламина на основе лупановых тритерпеноидов // Материалы XI школы–конференции по органической химии, Екатеринбург, 2008. – С. 73–5.
8. *Гольдберг Е.Д., Амосова Е.П., Зуева Е.П. и др.* Влияние экстрактов из лекарственных растений на развитие метастатического процесса // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 9 – С. 324–32.
9. *Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П.* Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2000. – 129 с.
10. *Горбунова В.А., Бесова Н.С.* Значение таксанов в лечении рака молочной железы // Вопр. онкологии. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 492–500.
11. *Григорьева Н.Я., Моисеенко А.М.* Физиологическая активность полиизопреноидов // Хим.-фарм. журн. – 1989. – Т. 23, № 2. – С. 144–55.
12. *Кинтя П.К., Фадеев Ю.М., Акимов Ю.А.* Терпеноиды растений. – Кишинев: «Штикинцо», 1990. – 151 с.
13. *Клочков 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.
14. *Купин В.И., Летягин В.П., Сюткина Н.И.* Применение препаратов, полученных из растений семейства аралиевых (элеутерококк, женьшень, сапарол), в онкологии // Вестник ОНЦ РАМН. – 1992. – Т. 2. – С. 12–9.
15. *Лацерус Л.А., Носков А.П., Пинигина Н.М.* Биологическая активность и клиническая эффективность нового фитопрепарата «Абисил» // Современные проблемы педиатрии и детской хирургии... Иркутск, 7–8 октября 1998 г. – Иркутск: Изд-во Иркут. Ун-та, 1998. – С. 233–8.
16. *Лацерус Л.А., Носков А.П., Пинигина Н.М.* Токсичность и переносимость животными препарата «Абисил» при наружном и пероральном применении // Актуальные проблемы клинической медицины: Материалы 11 региональной науч.-практ. конф. молодых ученых. – Иркутск, 1998. – С. 127–8.
17. *Макарчук Н.М., Лецинская Я.С., Акимов Ю.А. и др.* Фитонциды в медицине. – Киев: Наук. Думка, 1990. – 216 с.
18. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей. – 15-е изд. перераб., испр., доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
19. *Пасеиниченко В.А.* Биосинтез и биологическая активность растительных терпеноидов и стероидов // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Биологическая химия. – 1987. – Т. 25. – С. 1–196.
20. *Пасеиниченко В.А.* Терпеноиды и стероиды в жизни растений // Успехи биологической химии. – 1991. – Т. 32. – С. 197–220.
21. *Пентегова В.А., Дубовенко Ж.В., Ралдугин В.А., Шмидт Э.П.* Терпеноиды хвойных растений. – Новосибирск: Наука, 1987. – 97 с.
22. *Пинигина Н.М., Лацерус Л.А., Брайн Э.В. и др.* Средство «Абисил», обладающее противовоспалительной, антибактериальной и ранозаживляющей активностью // Патент РФ №2054945 от 27.02.1996.
23. *Пинигина Н.М., Лацерус Л.А., Лацерус Ф.Э.* Эндогенная фармацевтическая композиция, полученная на основе целенаправленной активации гуморальных медиаторов нервных окончаний коры головного мозга. – Патент РФ № 2244928, 2003.
24. *Попов А.М., Атопкина Л.Н., Уварова Н.И., Еляков Г.Б.* Антиметастатическая и иммуномодулирующая активности минорных гликозидов женьшеня // Докл. АН. – 2001. – Т. 280, № 1. – С. 113–6.
25. *Рахимов К.Д.* Фармакологическое и доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата арглабин // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 2 – С. 15–7.
26. *Ремизова О.В., Жигунова Л.Н., Жигунов Д.И. и др.* Способ получения R-тетраола, обладающего противоопухолевой активностью. – Патент РФ № 2196581, 2000.

27. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
28. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука, СИФ РАН, 2000. – 664 с.
29. Стрелкова М.А., Кириллова Н.В. Противоопухолевая активность извлечений, полученных из биомассы культивируемых клеток *Taxus baccata* L. // Раст. ресурсы. – 2002. – Вып.3. – С. 70–5.
30. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691–709.
31. 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.
32. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. – М.: Практическая медицина, 2005. – 272 с.
33. Фуксман И.Л. Биологические реакции *Pinus silvestris* L. на действие стрессовых факторов // Раст. ресурсы. – 2002. – Т. 38, Вып. 2. – С. 126–31.
34. 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.
35. Шабанова Н.Ю., Ведерников Д.Н., Роцин В.И. Сесквитерпены березы *Betula pendula* Rath // Раст. ресурсы. – 2003. – Т. 39, Вып. 3. – С. 106–10.
36. Шайкенов Т.Е., Бейкер Ф.Л., Вульфбартер Л., Адекенов С.М. Влияние арглабина на индукцию апоптоза опухолевых клеток и ингибирование фарнизилтрансферазы как возможный механизм действия // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 18–23.
37. Шеллер А. Арглабин в лечении диссеминированных процессов // РБЖ. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 62–3.
38. Шиняткина А.Б., Борисов В.И., Шульц Э.Э. Исследование противоопухолевого механизма действия бетулиновой кислоты и ее производных *in vitro* // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Прил. №1. – С. 138–9.
39. Bonnetre J., Spielman M., Guastalla J.P. et al. Efficacy and safety of docetaxel in heavily pretreated advanced breast cancer patients the French Compassionate USE Programme Experience//Europ. J. Cancer. – 1999. – 35(10). – P. 1431–9.
40. Fenaux P., Chastang C., Chevret K. et al. A randomized comparison of all trans-retinoic acid... // Blood. – 1999. – 94. – P. 1192–200.
41. Grester H. The potential role of lycopene for human health // J. Am. College of Nutrition. – 1997. – 16(2). – P. 109–26.
42. Cernesechi S., Schneider Y., Ceralint J. et al. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyaminebiosynthesis in human color cancer cells // J. Pharmacol. and Exp. Ther. – 2001. – 298(1). – P. 197–200.
43. 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.
44. Haag J.D., Lindstrom M.J., Gould M.N. Limonen-induced regression of mammary carcinomas // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 4021–6.
45. Holmes F.A., Walterrs R.S., Theriault R.L. et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1991. – 83. – P. 1797–805.
46. Kim Hyun Jung, Choi Eun Hwa, Lee Ik-Soo. Two lanostane triterpenoid from *Abies koreana* // Phytochemistry. – 2004. – 65(18). – P. 2545–9.
47. 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.
48. Long B., Kazboni G., Wasserman A. et al. Eleuthrobin, a novel cytotoxic that induced tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (Taxol R) // Cancer Research. – 1998. – 58(6). – P. 1111–5.
49. Mass Z., Keane W., Kasiske B. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction ? // Lancet. – 1996. – 347. – P. 102–3.
50. Miquel K., Pradines A., Favre G. Farnesol and geraniol induced actin cytoskeleton disorganization and apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1996. – 225(3). – P. 869–76.
51. Mo H., Elson C.E. Studies isoprenoid – mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer // Exp. Biol. Med (Maywood). – 2004. – 229(7). – P. 567–85.
52. Nabholtz J.M., Senn H.J., Bezwoda W.R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin C plus vinblastin in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 1999. – 17. – P. 1413–24.
53. Picman A.K. Biological Activities of Sesquiterpene Lactones // Biol. Syst. Ecol. – 1986. – 14(3). – P. 225–81.
54. PCT/RU2008/000147. Pub.No.: WO/2009/113902, 17.09.2009. Pinigina N.M., Latserus L.A., Baryshnikov A.U. et al. Antitumoral terpenoid pharmaceutical composition “Abisilin” exhibiting angiogenesis-inhibiting action.
55. Quesney-Huneus V., Galick H.A., Siperstein M.D. et al. The dual role of mevalonate in the cell cycle // Biol. Chem. – 1983. – 258. – P. 378–85.
56. Sendman A.D., Reicman B.S., Crown J.P. et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer. Activity independent of prior anthracycline response // J. Clin. Oncol. – 1995. – 13. – P. 1152–9.
57. Setzer W.N., Setzer M.S. Plant – derived triterpenoids as potential antineoplastic agents // Mini Rev. Med. Chem. – 2003. – 3. – P. 540–58.
58. Swanson R.M., Hohl R.J. Anticancer therapy: targeting the mevalonate pathway // Curr. Cancer Drug Targets. – 2006. – 6. – P. 15–37.
59. Yasukawa K., Takido M., Matsumoto T. et al. Sterol and triterpene derivatives from plants inhibit the effects of tumor promoter, and sitosterol and betulinic acid inhibit tumor formation in mouse skin two-stage carcinogenesis // Oncology. – 1991. – 48. – P. 72–6.
60. Zhu K., Hamilton A.D., Sebti S.M. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents: current status // Curr. Opin Investig Drugs. – Tampa, 2003. – P. 1428–39.
61. Zhu Jun, Beattie Eris C., Yang Yang et al. Centrosome impairment and consequent cytokinesis defects are possible mechanisms of taxane drugs // Anticancer Res. – 2005. – 25(3B). – P. 1919–25.