

tivation of CaMKII by methionine oxidation // *Cell*. – 2008. – Vol. 133, № 3. – P. 462–474.

19. Hurley L. S. Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition // *Physiol. Rev.* – 1981. – Vol. 61, № 2. – P. 249–295.

20. Hays S. M., Nordberg M., Yager J. W. et al. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 49–56.

21. Ilchenko O. M. Treatment of diabetes II type: short summaries of systematic reviews Cochrane collaboration // *Ukrainian Med. J.* – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 54–59.

22. Ren Y., Zhang Z. et al. Diagnosis of lung cancer based on metal contents in serum and hair using multivariate statistical methods // *Talanta*. – 1997. – № 44. – P. 1823–1831.

**Контакты:** д-р биол. наук, проф. Гизингер Оксана Анатольевна, e-mail: OGizinger@gmail.com

**УДК 616-006+615.322**

<https://doi.org/10.34710/Chel.2019.56.48.010>

## **ФИТОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

Жуковская Е. В. <sup>1</sup>, Петрушкина Н. П. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «УралГУФК», г. Челябинск, Россия

**Аннотация.** В обзоре авторы обсуждают возможность применения фитопрепаратов для лечения злокачественных новообразований. В историческом аспекте растительное сырье всегда было источником разработки противоопухолевых препаратов. В народной медицине чага, болиголов и другие использовались веками. Современная фармакология, выделяя из растений действующее начало, синтезирует аналоги, доводя их до уровня лекарственных препаратов. Важная роль принадлежит растениям благодаря выработке фитохимических соединений, обладающих антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Примерами терапевтического потенциала продуктов растительного происхождения являются ингибирующие микротрубочки алкалоиды барвинка, ингибитор ДНК-топоизомеразы I камптотецин, терпен-наклитаксел или лигнаны эпопозид и тенипозид, полученные из подофиллотоксина. Использование «-омических» технологий, цитогенетические методы, метаболомные и т. п. обеспечивают получение субстанций из растительного сырья для создания таргетных препаратов и прецизионной медицины.

**Ключевые слова:** фитохимикаты, фитопрепараты, опухоли, таргетная терапия

## **PHYTOTHERAPY IN ONCOLOGY**

Zhukovskaya E. V. <sup>1</sup>, Petrushkina N. P. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> FSBI «National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> UralSUPC, Chelyabinsk, Russia

**Abstract.** In the review, the authors discuss the possibility of using herbal remedies for the treatment of malignant neoplasms. In the historical aspect, plant raw materials have always been sources of the development of anticancer drugs. In folk medicine, chaga, hemlock and others have been used for centuries. Modern pharmacology, isolating the active principle from plants, synthesizes analogs leading them to the level of drugs. An important role belongs to plants due to the production of phytochemical compounds with antiproliferative, immunomodulatory activity. examples of the therapeutic

*potential of products of plant origin are microvule inhibitory vinca alkaloids, DNA-inhibitor topoisomerase I, camptothecin, terpene-paclitaxel or lignans obtained from podophyllotoxin, etoposide and teniposide. substances from vegetable raw materials for the creation of targeted drugs and precision medicine.*

**Keywords:** *phytochemicals, phytopreparations, tumors, targeted therapy*

**Актуальность.** Натуральные продукты всегда служили жизненно важными ресурсами для лечения рака. Эффект фитотерапии обусловлен так называемыми действующими веществами, обладающими физиологической активностью. В этой связи их называют фитохимическими или фармакологически активными фитопрепаратами. Они давно, широко и успешно используются не только для лечения, но и в системе улучшения функционального состояния лиц, подвергающихся различным неблагоприятным воздействиям [1–6]. Действующие вещества — это сложные органические соединения, вырабатываемые растениями в процессе биосинтеза и являющиеся, таким образом, продуктами жизнедеятельности растений или продуктами вторичного метаболизма. Они вырабатываются растениями в небольших количествах, исчисляемых чаще сотыми или десятыми долями процента, реже целыми числами и крайне редко — десятками процентов (например, содержание рутина в цветках софоры японской — до 20 %) [2].

Классическим историческим примером является употребление чаги, чистотела и других. Еще Гиппократ предположил, что сок болиголова, если его брать в микродозах, может приносить пользу. Позднее в медицинской практике болиголов успешно использовался целителями Авиценной и Диоскоридом. На Руси болиголов с древних времен активно применялся народными целителями для лечения самых разных заболеваний. В книге «Изборник Святослава Ярославича», появившейся в 1074 г., есть рецепты лечения опухолей и венерических заболеваний с помощью настоев и отваров болиголова [7]. Однако отсутствие доказательной основы использования отваров, растительных настоев не приносит желаемого успеха в борьбе с опухолью. Зато хорошо известны факты развития тяжелых аллергических реакций и отравлений при попытках использования токсичных растений.

И все же необходимо отдать должное фи-

топрепаратам, которые, так же как и антибиотики, обеспечили революционные изменения в медицине XX века. Хорошо известными примерами терапевтического потенциала продуктов растительного происхождения являются алкалоиды барвинка, ингибитор ДНК-топоизомеразы I камптотецин, терпен-паклитаксел или лигнаны этопозид и тенипозид, полученные из подофиллотоксина [8].

Опрос Национального института рака США показал, что 69% противоопухолевых препаратов, одобренных в период между 1980-ми и 2002 годами, являются либо натуральными продуктами, либо разработанными на основе знаний, полученных при изучении натуральных продуктов [9]. Интересно отметить, что в настоящее время около трех четвертей растительных лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике, имеют свои корни в традиционной фитотерапии Востока или Запада.

**Целью** обзора было провести анализ основных направлений применения препаратов растительного происхождения для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

**Основа фармакотерапии опухолевых процессов.** Проблема с классической стандартной химиотерапией заключается в том, что лекарства недостаточно различают растущие клетки нормальные или злокачественные. Для противоопухолевой терапии эффект селекции нехарактерен. Пока клетки делятся, на них активно воздействуют цитостатические препараты, именно поэтому в качестве побочного результата противоопухолевой терапии токсические реакции развиваются не только в опухоли, но и нормальных тканях организма. В сравнении с рутинной противоопухолевой терапией фитотерапия имеет несравненно меньшую токсичность.

Растения вырабатывают основные фитохимические вещества. Эти соединения часто обеспечивают пигмент или приводят к формированию аромата и вкуса растений,

которые выполняют различные функции, в том числе сдерживают развитие паразитов, их выработка может усиливаться в ответ на повреждение тканей или инфекцию [10]. В свою очередь растения синтезируют вторичные метаболиты в качестве защиты от конкурентов, травоядных и патогенных микроорганизмов и в качестве сигнальных соединений, которые привлекают насекомых для размножения. Отпугивание хищников имеет решающее значение для растений, поскольку они не имеют разработанных механизмов иммунологической защиты и не могут летать, потому что они сидячие. Вторичные метаболиты поддерживают важнейшие функции для выживания и репродуктивного состояния растений [11, 12]. В дополнение к токсичности вторичные растительные метаболиты обладают фармакологическими свойствами, которые делают их ценными для лечебных целей. Отделение этих полезных от вредных воздействий является целью современной фармакогнозии и фармакологии/токсикологии [13, 14].

Считается также, что фитохимические вещества оказывают благоприятное воздействие на здоровье человека благодаря антиоксидантной, противовоспалительной или антипролиферативной активности [15, 16]. Некоторые из наиболее известных фитохимических веществ, которые, как считается, обладают противоопухолевыми свойствами, включают генистеин из сои, куркумин из корневищ корня куркумы, ресвератрол из винограда и ликопин из томатов. Но есть и множество других, найденных в овощах, фруктах и травах.

Новая концепция заключается в поиске молекулярных различий между нормальными и злокачественными клетками и специфической атаке связанных с раком мишеней (target) с помощью лекарств. Таргетные препараты предназначены для уничтожения раковых клеток путем их связывания с мишенью. Примеры:

- герцептин эффективен при HER2+ статусе для рака молочной железы;
- мутация V600E в гене BRAF для меланомы — эффективен вемурафениб;
- анти-EGFR терапия при колоректальном раке эффективна только для wt-KRAS;

- транслокация EML4-ALK: 3–7% случаев немелкоклеточного рака легких, и кризотиниб помогает — стабилизирует процесс у 90% больных.

Сложные методы используются для определения мишеней для терапии рака, такие как «омические» технологии, цитогенетические методы, метаболомные и т. п. Часто опухолевые клетки несут усиленные гены, приводящие к повышенной экспрессии белка в сравнении с нормальными клетками. Хромосомные транслокации могут генерировать гибридные или химерные гены, кодирующие новые типы белков, которых нет в здоровых клетках. Некоторые из этих абберрантно экспрессируемых генов способствуют развитию рака, если они содержат онкогенные последовательности (драйверы). Другие генетические абберрации возникают в ходе прогрессирования опухоли как следствие геномной нестабильности опухолей. Они не оказывают серьезного влияния на злокачественные новообразования, но могут влиять на развитие лекарственной резистентности. Лекарственные средства, разработанные для специфической борьбы с белками, кодируемыми генами-драйверами, представляют собой основу для индивидуальной или таргетной медицины. Вместо стандартизированных схем лечения для всех пациентов, страдающих одним и тем же типом опухоли, целевые/таргетные препараты могут использоваться индивидуально в зависимости от специфической экспрессии абберрантных мишеней у каждого отдельного пациента. Были разработаны две основные категории лекарств-мишеней:

- моноклональные антитела, которые воздействуют на белки клеточной поверхности, — цетуксимаб и панитумумаб против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), бевацизумаб против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ритуксимаб против CD20;

- небольшие химические молекулы, которые легко могут проникать в опухолевые клетки, чтобы атаковать внутриклеточные мишени (например, связанные с раком киназы). Мезилат иматиниба является показательным примером исторической значимости доказательства принципа всей концепции таргетной терапии. Этот препарат связывает и ингибирует онко-

генный слитый белок BCR/ABL. Другими малыми молекулами являются эрлотиниб и gefитиниб против EGFR, вемурафениб против BRAF и бортезомиб против протеасомы.

Таргетная терапия является быстро развивающейся областью исследований рака. Поскольку новые мишени будут идентифицированы с помощью секвенирования опухолевой ДНК и других методов, могут быть разработаны более новые лекарства для их ингибирования.

Тем не менее таргетные препараты также имеют значительные недостатки. Неожиданно таргетные препараты также обнаруживают побочные эффекты в нормальных органах. Хотя цели, к которым обращаются эти препараты, не присутствуют в нормальных клетках, тем не менее существуют и другие неспецифические побочные эффекты. Известные побочные эффекты таргетной терапии включают гепатотоксичность, дерматотоксичность (кожная сыпь, депигментация волос, изменения ногтей), гипертонию и т. п.

Несмотря на избирательность воздействия, опухоли часто развивают устойчивость к таргетным препаратам. Изменения в структуре-мишени (например, точечные мутации *de novo*), возникновение однонуклеотидных полиморфизмов, остановка клеточного цикла, использование альтернативных сигнальных путей или выделение антигена могут привести к неэффективности лечения [12, 13].

**Растительные компоненты в современной фармакогенетике опухолевых заболеваний.** Концепции индивидуальной терапии в 1970-х и 1980-х гг. пытались разработать прогностические тесты *in vitro* для индивидуальной лекарственной чувствительности без использования клинической рутин. Точная медицина пытается разработать новые индивидуальные стратегии лечения рака. С использованием биоинформатики соответствующие знания извлекаются из огромных объемов данных. Тем не менее гетерогенность опухоли создает проблемы химиотерапии из-за генетически и фенотипически различных клеточных субпопуляций, что может привести к рефрактерным опухолям.

Натуральные продукты растительного и другого природного происхождения яв-

ляются отличным ресурсом для разработки альтернативных препаратов, в том числе и таргетной терапии [15, 16]. Благодаря тому, что число целей для терапевтического вмешательства увеличивается, возникает потребность разработать новые таргетные препараты. Натуральные продукты могут служить важнейшими соединениями, которые способны быть химически модифицированы для получения производных с улучшенными фармакологическими свойствами.

Натуральные продукты всегда служат жизненно важными ресурсами для лечения рака (например, виналколоиды, камптотецин, паклитаксел и т. д.), а также являются источниками новых лекарств. Целевые лекарственные средства, разработанные для специфического воздействия на опухолевые белки, составляют основу таргетной медицины. Натуральные продукты из растений представляют собой отличный ресурс для целевой терапии. Фитохимические и травяные смеси действуют достаточно конкретно, при этом они атакуют несколько целей одновременно. Современная фармакология облегчает выявление сложности фармакогеномных сетей и идентификацию новых сигнальных сетей, которые искажены в опухолях [17, 18].

Чтобы проиллюстрировать потенциал натуральных продуктов для таргетной терапии, мы выбрали STAT3, выделенную из растений. Важная молекула в процессах передачи сигнала опухолей представляет собой преобразователь сигнала и активатор транскрипции. При связывании специфических лигандов (интерферонов, эпидермального фактора роста, интерлейкина-5 и -6) со своими рецепторами активируются рецептор-ассоциированные киназы JAK, которые, в свою очередь, активируют STAT3. После фосфорилирования STAT3 тирозина в положении 705 STAT3 димеризуется и транслоцируется в ядро, где он связывается с ДНК. Как фактор транскрипции STAT3 индуцирует экспрессию генов, участвующих в росте клеток, апоптозе, инвазии и метастазировании, ангиогенезе и других клеточных процессах.

Современные технологические платформы (например, «-омические» технологии, секвенирование ДНК/РНК и сетевая фармакология) могут применяться для различных

методов лечения, таких как цитотоксическая и целевая химиотерапия, а также фитохимические и фитотерапия (рис. 1). Таким образом, эти технологии представляют собой интеграционный импульс для объединения лучшего из двух миров: клинической онко-

логии и народной медицины. В заключение интеграция фитохимических и фитотерапевтических препаратов в прецизионную медицину рака представляет собой ценный актив для химически синтезированных химических веществ и терапевтических антител.

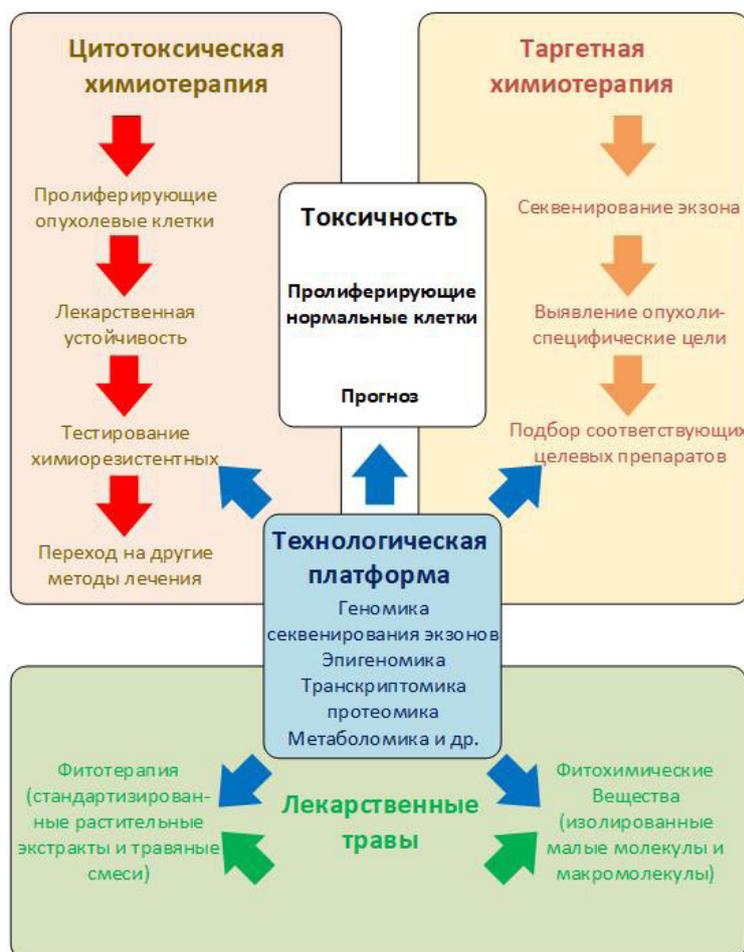


Рис. 1. Интеграция фитохимикатов и фитотерапии в стандартную академическую онкологию [3]

Концепция прогностического тестирования на химическую чувствительность и резистентность натуральных продуктов и лекарственных средств растительного происхождения не была документирована в той же степени, как и для стандартной химиотерапии рака [24]. В то время как в традиционной китайской медицине, где индивидуализированная терапия является одной из наиболее заметных и важных особенностей, решение о правильном сочетании препаратов для больного раком в основном основывается на конкретной китайской диагностике, а не на прогнозировании *in vitro*. Натуральные продукты способны преодолевать лекарственную устойчивость.

Примером является фенотип множественной лекарственной устойчивости [25]. Сезамин лигнина ингибирует АТФазную активность нескольких ABC-транспортёров и, таким образом, потенциально более эффективен в преодолении множественной лекарственной устойчивости [26]. В связи с этим тяжелые побочные эффекты классической цитотоксической и таргетной терапии могут быть смягчены или исключены за счет применения натуральных субстанций и лекарственных растений (например, РНУ906) [27–29].

**Доказательства противораковых свойств.** Фитохимиотерапия определяется как использование фармакологических или природных соединений для предот-

вращения развития или прогрессирования опухоли. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием фруктов и овощей и, следовательно, теоретически фитохимических веществ, может снизить риск развития рака. Например, метаанализ обсервационных исследований показал, что более высокое потребление фруктов и овощей снижает риск почечно-клеточного рака [30]. Другой метаанализ показал, что более высокое потребление фруктов и овощей снижает риск рака легких, в том числе среди курильщиков [31, 32]. Метаанализ исследований колоректального рака показал, что более высокое потребление фруктов, но не овощей было связано с уменьшением колоректального рака [33].

Кроме того, значительный объем доказательств в литературе позволяет предположить, что, например, соевые добавки могут повысить эффективность и предотвратить неблагоприятные последствия химиотерапии рака и лучевой терапии [34]. Изофлавоноиды являются преобладающим противораковым биологически активным соединением в сое. Генистеин, который является наиболее распространенным и активным изофлавоноидом в сое, обладает множеством эффектов на раковые клетки, включая ингибирование активации NF-κB и метилирование ДНК, усиление ацетилирования гистонов, ингибирование роста и метастазирования клеток, а также антиангиогенный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Изофлавоны перорально биодоступны, легко метаболизируются и обычно считаются безопасными. Сегодня в аптеках и специализированных магазинах можно купить изофлавоны сои в виде препарата. В его составе даидзеин и генистеин. По составу они малоотличимы от эстрогена — гормона, имеющего большое значение для здоровья женщин. Считается, что даидзеин и генистеин способны устранить недостаток эстрогена в организме, снизить онкологические риски, упрочнить кровеносную систему, поддерживать количество липопротеинов в пределах оптимального уровня и укрепить кости. Результаты клинических и эпидемиологических исследований воздействия соевых изофлавонов на повышение чувствительности

раковых клеток к химиотерапии и облучению и усиление защиты нормальных клеток от вредного воздействия этих методов лечения уже опубликованы [35].

Исследования *in vitro* и на животных также оценивали специфические фитохимические вещества. Многочисленные исследования на животных показали, что различные фитохимические вещества уменьшают множественность или частоту возникновения индуцированных опухолей [36]. В подтверждение этих результатов многочисленные исследования *in vitro* демонстрируют, что фитохимические вещества ингибируют или подавляют многие факторы, участвующие в передаче сигналов клетки, важные для пролиферации и выживания клеток, или прогрессии клеточного цикла, а также усиливают передачу сигналов, важных для апоптоза [37]. Обычные пути, на которые влияют фитохимические вещества в этих исследованиях, включают пути, стимулирующие опухоль, MAPK/ERK и PI3K/Akt и каспаз-зависимый апоптотический путь.

Исследования на людях также проводились, но в меньшей степени. Результаты исследований *in vitro* и исследований на животных, как правило, не были продемонстрированы на людях до настоящего времени. Этому может способствовать множество проблем, таких как плохая биодоступность фитохимикатов, дизайн испытаний и дозирование. Обзор эпидемиологических данных о различных специфических фитохимических веществах и риске рака показал, что наиболее убедительными доказательствами являются каротиноиды, такие как ликопин или бета-каротин, и снижение риска рака простаты, молочной железы, легких или поджелудочной железы; изофлавоноиды сои и снижение риска рака молочной железы, толстой кишки, простаты и легких; изотиоцианаты и снижение риска рака молочной железы, колоректального рака, рака предстательной железы, почек, желудка и мочевого пузыря; аллилсульфатные соединения и снижение риска развития рака верхних дыхательных путей, желудка, простаты, колоректального рака и почек. Существуют слабые данные о ресвератроле и куркумине и снижении риска развития рака [38].

Некоторые исследования показали, что определенные фитохимические вещества могут модулировать биомаркеры, связанные с раком. Например, исследование 20 пациентов с колоректальным раком, которые получали ресвератрол, показало, что метаболиты ресвератрола можно было измерить в резецированной колоректальной ткани, а маркеры пролиферации клеток были значительно снижены при сравнении до и после вмешательства [39]. Исследование 79 пациентов с раком простаты, которые принимали томатные продукты или контрольную диету, продемонстрировало, что томатные продукты с самым высоким уровнем ликопина снижают уровень простат-специфического антигена [19–23].

Растения вырабатывают фитогормоны для управления своей физиологией и влияния на свою микробную среду. Аналогичным образом микробы также вырабатывают гормоны растений для манипулирования растениями-хозяевами. «Мы знаем, что кишечная микрофлора участвует в человеческих заболеваниях и что микробы могут биологически синтезировать фитогормоны, которые влияют на человека, поэтому имеет смысл исследовать животво-микробные взаимодействия с точки зрения растения», — говорит ведущий автор исследования Бенуа Лакомб, биохимик из Французского Национального центра научных исследований. Гормон растений, индол уксусной кислоты [indole-acetic acid (IAA)], убивает раковые клетки при воздействии на возбужденные красители с высокой энергией в фотодинамической терапии. Окисление IAA вызывает накопление цитотоксических видов радикалов в раковых клетках, что в результате ведет к целенаправленной гибели этих клеток без повреждения здоровых тканей. Исследователи добавляют, что определенные гормоны растений, в том числе IAA, должны быть дополнительно изучены на предмет противоопухолевого действия, учитывая, что они изменяют клеточный цикл в перспективную сторону для исключения раковых клеток [40].

**Заключение.** Хотя есть свидетельства того, что фитохимические вещества, особенно те, которые были хорошо изучены, могут обладать противоопухолевыми свойствами,

недостаточно данных для того, чтобы конкретно рекомендовать использование фитохимических веществ для предотвращения рака. Однако, учитывая предполагаемое положительное влияние на здоровье большинства фитохимикатов, вероятно, не будет никакого вреда для пациентов, принимающих диету с высоким содержанием фитохимикатов или принимающих фитохимические добавки, при условии, что они обсудят это со своим онкологом [41].

Согласно представленным данным, полезность натуральных продуктов в качестве источников новых структур, но не обязательно конечного лекарственного средства, активно развивается. Таким образом, в области рака за период с 1940-х гг. до настоящего времени из 155 малых молекул 73 % отличны от «S» (синтетических), причем 47 % фактически являются либо натуральными продуктами, либо непосредственно получены из них. В других областях влияние структур натуральных продуктов весьма заметно, поскольку, как и следовало из предшествующей информации, антиинфекционная зона зависит от натуральных продуктов и их структур. Хотя методы комбинаторной химии преуспели в качестве методов оптимизации структур и фактически использовались при оптимизации многих недавно одобренных агентов, только одно комбинаторное соединение *de novo* одобрено в качестве лекарственного средства в течение 25 с лишним лет [9].

Растет признание того факта, что значительное количество лекарств-фитохимикатов из натуральных продуктов на самом деле вырабатывается микробами и/или путем микробных взаимодействий с «хозяином, откуда он был изолирован». Геномные ответы защитного характера растений предполагают, что они «подготовлены» к этому «дружественными» бактериями способом, который очень отличается от их реакций на фитопатогены [42]. Интересно, что многие из этих защитных генов также дифференцированно экспрессируются в зависимости от хозяина и бактериального генотипа. Эта область исследования натуральных продуктов должна быть значительно расширена за счет изучения комбинаций микробиом и микронутриентов.

### Литература

1. Петрушкина Н. П., Жуковская Е. В. Краткий очерк истории фитотерапии // Педиатрический вестн. Южного Урала. – 2018. – № 1. – С. 64–70.
2. Петрушкина Н. П. Фитотерапия и фитопрофилактика внутренних болезней: учеб. пособие для самост. работы. – Челябинск, 2010. – 148 с.
3. Петрушкина Н. П., Коломиец О. И., Быков Е. В. и др. Эффективность применения фитопрепаратов в системе восстановления спортсменов, занимающихся бегом на средние дистанции // Актуальные вопросы реабилитации, лечебной и адаптивной физической культуры и спортивной медицины: Всерос. науч.-практ. конф.: сб. материалов. – Челябинск, 2018. – С. 256–260.
4. Петрушкина Н. П., Лукьянова Е. А. Эффективность фитотерапии в нормализации течения адаптации первоклассников с высоким риском развития дизадаптационных нарушений // Актуальные проблемы восстановительной медицины: 3-я обл. науч.-практ. конф.: сб. материалов. – Челябинск: Уральский гос. ун-т физической культуры, 2008. – С. 123–126.
5. Петрушкина Н. П., Коломиец О. И., Щелканова Ю. В. Динамика состояния здоровья младших школьников, обучающихся в школе инновационного типа // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2014. – № 10 (116). – С. 112–118.
6. Петрушкина Н. П., Коломиец О. И., Жуковская Е. В. и др. Эффективность применения фитопрепаратов в системе восстановления спортсменок, занимающихся ациклическими видами спорта // Проблемы физической культуры населения, проживающего в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды: XII междунар. науч.-практ. конф.: сб. материалов. – Гомель, 2017. – С. 74–82.
7. Фитотерапия в онкологии: болиголов и лечение рака [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://wincancer.ru/fitoterapiya/boligolov.html> (дата обращения: 25.03.2019).
8. Efferth T., Saeed M. E. M., Mirghani E. et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 30. – P. 50284–50304.
9. Newman D. J., Cragg G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years // *J. Nat. Prod.* – 2007. – № 70. – P. 461–477.
10. Rixe O., Fojo T. Is Cell Death a Critical End Point for Anticancer Therapies or Is Cytostasis Sufficient? [Electronic resource]. – URL: [clincancerres.aacrjournals.org](http://clincancerres.aacrjournals.org) on March 26, 2019.
11. Budisan L., Gulei D., Zanoaga O. M. et al. Dietary intervention by phytochemicals and their role in modulating coding and non-coding genes in cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 1178.
12. Wink M. Plant breeding importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores // *Theoretical and applied genetics*. – 1988. – № 75. – P. 225–233.
13. Pudenz M., Roth K., Gerhauser C. Impact of Soy Isoflavones on the Epigenome in Cancer Prevention // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. 4218–4272.
14. Wöll S., Kim S. H., Efferth T. Animal plant warfare and secondary metabolite evolution // *Natural products and bioprospecting*. – 2013. – № 3. – P. 1–7.
15. Efferth T., Miyachi H., Drexler H. G. et al. Methylthioadenosine phosphorylase as target for chemoselective treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemic cells // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2002. – № 28. – P. 47–56.
16. Li P. C., Lam E., Roos W. P. et al. Artesunate derived from traditional Chinese medicine induces DNA damage and repair // *Cancer Res.* – 2008. – № 68. – P. 4347–4351.
17. Iqbal J., Abbasi B. A., Ahmad R. et al. Potential phytochemicals in the fight against skin cancer: Current landscape and future perspectives // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – № 109. – P. 1381–1393.
18. Patel K. R., Brown V. A., Jones D. J. et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, № 19. – P. 7392–7399.
19. Ben Q., Zhong J., Liu J. et al. Association between consumption of fruits and vegetables and risk of colorectal adenoma: A PRISMA-compliant meta-analysis of observational studies // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 42. – P. e1599.
20. Efferth T., Fu Y. J., Zu Y. G. et al. Molecular target-guided tumor therapy with natural products derived from traditional Chinese med-

icine // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – № 14. – P. 2024–2032.

21. Schmitt M. W., Loeb L. A., Salk J. J. The influence of subclonal resistance mutations on targeted cancer therapy // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2016. – № 13. – P. 335–347.

22. Kuete V., Efferth T. Pharmacogenomics of Cameroonian traditional herbal medicine for cancer therapy // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – № 137. – P. 752–766.

23. Vieira A. R., Abar L., Vingeliene S. et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 81–96.

24. Wang M., Qin S., Zhang T. et al. The effect of fruit and vegetable intake on the development of lung cancer: a meta-analysis of 32 publications and 20,414 cases // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69, № 11. – P. 1184–1192.

25. Efferth T. Personalized Cancer Medicine: From molecular diagnostics to targeted therapy with natural products // *Planta medica.* – 2010. – № 76. – P. 1–12.

26. Gillet J. P., Efferth T., Remacle J. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – № 1775. – P. 237–262.

27. Gerlinger M., Rowan A. J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 366. – P. 883–892.

28. Saeed M., Khalid H., Sugimoto Y. et al. The lignan, (-)-sesamin reveals cytotoxicity toward cancer cells: pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance // *Phytomedicine.* – 2014. – № 21. – P. 689–696.

29. Lamb J., Crawford E. D., Peck D. et al. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – № 313. – P. 1929–1935.

30. Mullard A. 2011 FDA drug approvals // *Nature reviews in drug discovery.* – 2012. – № 11. – P. 91–94.

31. Zhang S., Jia Z., Yan Z. et al. Consumption of fruits and vegetables and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 17. – P. 27982–27903.

32. Maru G. B., Hudlikar R. R., Kumar G. et al. Understanding the molecular mechanisms

of cancer prevention by dietary phytochemicals: From experimental models to clinical trials // *World J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 88–99.

33. Ruiz R. B., Hernandez P. S. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence // *Maturitas.* – 2016. – № 94. – P. 13–19.

34. Primeau A. S. B. Phytochemicals and Cancer. Cancer Therapy Advisor Daily Update [Electronic resource]. – URL: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/tools/fact-sheets/phytochemicals-and-cancer/> (дата обращения: 25.03.2019).

35. Sahin I., Bilir B., Ali S. et al. Soy Isoflavones in Integrative Oncology: Increased Efficacy and Decreased Toxicity of Cancer Therapy // *Integrative Cancer Therapies Volume.* – 2019. – № 18. – P. 1–11.

36. Schmitt M. W., Loeb L. A., Salk J. J. The influence of subclonal resistance mutations on targeted cancer therapy // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2016. – № 13. – P. 335–347.

37. Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L. et al. In Vitro and in Vivo Antitumoral Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer Treatment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – № 16. – P. 9236–9282.

38. Garcea G., Berry D. P., Jones D. J. et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 120–125.

39. Walther Z., Sklar J. Molecular tumor profiling for prediction of response to anticancer therapies // *Cancer J.* – 2011. – № 17. – P. 71–79.

40. Paur I., Lilleby W., Bøhn S. K. et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: effect on PSA // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 672–679.

41. Самбукова Т. В., Овчинников Б. В., Ганнапольский В. П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56–63.

42. Turner T. R., James E. K., Poole P. S. The plant microbiome // *Genome Biol.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 209.