

Цитостатический эффект извлечений из борщевика Сосновского

Р. И. Лукашов^{1✉}, Н. С. Гурина¹, В. А. Терлецкая¹, А. В. Лавровский¹,
Т. М. Дорошенко², А. С. Портянко², А. В. Клемпер³, М. Н. Пovyдыш³

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ). 220083, Республика Беларусь, г. Минск, проспект Дзержинского, д. 83

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, Новодворский сельсовет, д. 66

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Лукашов Роман Игоревич. E-mail: r_lukashov@mail.ru

ORCID: Р. И. Лукашов – <https://orcid.org/0000-0001-5234-6319>;

Н. С. Гурина – <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>;

В. А. Терлецкая – <https://orcid.org/0009-0000-8848-4617>;

А. В. Лавровский – <https://orcid.org/0009-0009-2730-5836>;

Т. М. Дорошенко – <https://orcid.org/0000-0002-8751-421X>;

А. С. Портянко – <https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>;

А. В. Клемпер – <https://orcid.org/0000-0003-2995-7570>;

М. Н. Пovyдыш – <https://orcid.org/0000-0002-7768-9059>.

Статья поступила: 18.11.2024

Статья принята в печать: 26.12.2024

Статья опубликована: 27.12.2024

Резюме

Введение. Поиск новых противоопухолевых агентов среди растений местной флоры является одним из вариантов расширения существующего перечня химиотерапевтических лекарственных средств. Перспективным источником таких агентов может являться инвазивный и сорный вид для территории Республики Беларусь и Российской Федерации – борщевик Сосновского. Данный вид содержит кумарины, для которых установлены противоопухолевые свойства, поэтому борщевик Сосновского может считаться перспективным сырьевым источником данных биологически активных веществ.

Цель. Изучить цитостатический эффект извлечений из травы, соцветий и корней борщевика Сосновского на культурах опухолевых клеток *in vitro*.

Материалы и методы. Объект исследования – воздушно-сухие трава и соцветия, заготовленные в период цветения, и корни, собранные в период отмирания надземной части, борщевика Сосновского. Получали водно-спиртовые извлечения, из которых отгоняли растворитель, полученный сухой остаток растворяли в фосфатно-солевом буфере с pH 7,4. Идентификацию и количественное определение кумаринов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Противоопухолевый (цитостатический) эффект *in vitro* изучали на следующих культурах клеток: карциномы легкого A549, аденокарциномы предстательной железы PC-3, меланомы кожи MeWo, аденокарциномы шейки матки Hela и иммортализованных фибробластов крайней плоти BjhTERT. Оценку жизнеспособности клеток выполняли в условиях МТТ-теста на планшетном спектрофотометре. Контроль метаболической активности осуществляли при помощи 4,5-диметилтиазоли-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромиды. Формировали отрицательный контроль (буфер), контроль роста клеток, положительный контроль (доксорибуцин) и исследуемые пробы.

Результаты и обсуждение. Извлечения из травы борщевика Сосновского проявляли статистически значимый цитостатический эффект в отношении линий опухолевых клеток A549, PC-3, Hela и MeWo; из корней и соцветий – в отношении линий клеток Hela и MeWo. Цитостатический эффект зависел от концентрации кумаринов в пересчете на ксантотоксин. Извлечения из травы оказывают цитостатическое действие на нормальные клетки BjhTERT; корни и соцветия значимо не влияют на их рост. Цитостатический эффект извлечений из травы борщевика Сосновского в отношении клеток линий A549 и PC-3 превосходил, в отношении клеток линий MeWo и BjhTERT сопоставим с доксорибуцином. При сравнении полуэффективных концентраций выявлено, что все изученные извлечения вызывают подавление роста в более низких концентрациях, то есть имеют более высокую активность по сравнению с доксорибуцином. Извлечения из травы сильнее подавляют рост клеток линии A549; из корней и соцветий – Hela.

© Лукашов Р. И., Гурина Н. С., Терлецкая В. А., Лавровский А. В., Дорошенко Т. М., Портянко А. С., Клемпер А. В., Пovyдыш М. Н., 2025

© Lukashov R. I., Gurina N. S., Tsiarletskaia V. A., Laurouski A. V., Doroshenko T. M., Portyanko A. S., Klemper A. V., Povydysh M. N., 2025

Заключение. Трава, корни и соцветия борщевика Сосновского обладают выраженным цитостатическим эффектом *in vitro*, что делает целесообразным дальнейшее изучение данного растения в рамках выделения кумаринов и установления механизмов влияния на рост опухолевых клеток в сравнении с нормальными.

Ключевые слова: борщевик Сосновского, цитостатический эффект, трава, корни, соцветия, кумарины, клеточные линии опухолевых клеток, дозозависимый эффект

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Р. И. Лукашов – обработка и представление экспериментальных данных. Н. С. Гурина – планирование фитохимического эксперимента, методологическая помощь. В. А. Терлецкая – статистическая обработка результатов, подготовка образцов к клеточным экспериментам. А. В. Лавровский – заготовка сырья, получение экстрактов и растворов. Т. М. Дорошенко – выполнение эксперимента на клетках. А. С. Портянко – планирование клеточного эксперимента, методологическая помощь. А. В. Клемпер – заготовка сырья, методологическая помощь. М. Н. Повыдыш – обсуждение результатов, разработка концепции исследования.

Финансирование. Выполнено в рамках задания «Оценить цитотоксические свойства и биодоступность *in vitro* индивидуальных биологически активных веществ и суммарных фито- и микоекстрактов в культурах опухолевых клеток» [программа «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганомия», подпрограмма «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)»].

Для цитирования: Лукашов Р. И., Гурина Н. С., Терлецкая В. А., Лавровский А. В., Дорошенко Т. М., Портянко А. С., Клемпер А. В., Повыдыш М. Н. Цитостатический эффект извлечений из борщевика сосновского. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):39–53. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1978>

Cytostatic effect of extracts from *Heracleum Sosnowskyi*

Raman I. Lukashou¹✉, Natalia S. Gurina¹, Viktoryia A. Tsiarletskaia¹, Aliaksandr V. Laurouski¹, Tatiana M. Doroshenko², Anna S. Portyanko², Alexey V. Klemper³, Maria N. Povydysh³

¹ Educational institution "Belarusian State Medical University". 3, Dzerzhinsky Avenue, Minsk, 220083, Republic of Belarus

² N. N. Alexandrov national cancer centre of Belarus. 66, Novodvorsky village council, Lesnoy, Minsk district, 223040, Republic of Belarus

³ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Raman I. Lukashou. **E-mail:** r_lukashov@mail.ru

ORCID: Raman I. Lukashou – <https://orcid.org/0000-0001-5234-6319>;
Natalia S. Gurina – <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>;
Viktoryia A. Tsiarletskaia – <https://orcid.org/0009-0000-8848-4617>;
Aliaksandr V. Laurouski – <https://orcid.org/0009-0009-2730-5836>;
Tatiana M. Doroshenko – <https://orcid.org/0000-0002-8751-421X>;
Anna S. Portyanko – <https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>;
Alexey V. Klemper – <https://orcid.org/0000-0003-2995-7570>;
Maria N. Povydysh – <https://orcid.org/0000-0002-7768-9059>.

Received: 18.11.2024

Accepted: 26.12.2024

Published: 27.12.2024

Abstract

Introduction. The search for new antitumor agents among plants of local flora is one of the options for expanding the existing list of chemotherapeutic drugs. A promising source of such agents may be an invasive and weedy species for the territory of the Republic of Belarus and the Russian Federation – *Heracleum Sosnowskyi*. This species contains coumarins, for which antitumor properties have been established, so *Heracleum Sosnowskyi* can be considered a promising raw material source of these biologically active substances.

Aim. To analyze the cytostatic effect of extracts from the herb, inflorescences and roots of *Heracleum Sosnowskyi* on tumor cell cultures *in vitro*.

Materials and methods. The object of the study was air-dried herbs and inflorescences harvested during the flowering period and roots harvested during the dying off period of the above-ground part of *Heracleum Sosnowskyi*. Aqueous-alcoholic extracts were obtained, from which the solvent was distilled off, the resulting dry residue was dissolved in phosphate-salt buffer pH 7.4. Identification and quantification of coumarins were carried out by high performance liquid chromatography. Antitumor (cytostatic) effect *in vitro* was studied on the following cell cultures: lung carcinoma A549, prostate adenocarcinoma PC-3, skin melanoma MeWo, cervical adenocarcinoma Hela and immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT. Cell viability was assessed under MTT test conditions on a flatbed spectrophotometer. Metabolic activity was monitored using 4,5-dimethylthiazolyl-2-yl-2,5-diphenyltetrazolium bromide. Negative control (buffer), cell growth control, positive control (doxorubicin) and test samples were formed.

Results and discussion. Extracts from the herb of *Heracleum Sosnowskyi* showed a statistically significant cytostatic effect on the tumor cell lines A549, PC-3, cervical adenocarcinoma Hela and MeWo. Extracts from roots and inflorescences showed a statistically significant cytostatic effect on the cell lines Hela and MeWo. The cytostatic effect depended on the concentration of coumarins in terms of xanthotoxin. Extracts from the herb had a cytostatic effect on normal BjhTERT cells; roots and inflorescences did not significantly affect their growth. The cytostatic effect of extracts from *Heracleum Sosnowskyi* herb on A549 and PC-3 cell lines was superior to the effect of doxorubicin, on MeWo and BjhTERT cell lines it was comparable to that of doxorubicin. When comparing semi-effective concentrations, it was found that all studied extracts caused growth suppression at lower concentrations, i.e. they had higher activity compared to doxorubicin. Extracts from herb more strongly inhibit the growth of A549 cells; Extracts from roots and inflorescences more strongly inhibit the growth of Hela cells.

Conclusion. Herb, roots and inflorescences of *Heracleum Sosnowskyi* have a pronounced cytostatic effect in vitro, which makes it expedient to further study this plant within the framework of coumarins isolation and establishment of mechanisms of influence on the growth of tumor cells in comparison with normal cells.

Keywords: *Heracleum Sosnowskyi*, cytostatic effect, herb, roots, inflorescences, coumarins, tumor cell lines, dose-dependent effect

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Raman I. Lukashou – processing and presentation of experimental data. Natalia S. Gurina – planning of phytochemical experiment, methodological assistance. Victoryia A. Tsarletskaya – statistical processing of results, preparation of samples for cell experiments. Alexandr V. Laurouski – harvesting of raw materials, preparation of extracts and solutions. Tatiana M. Doroshenko – execution of experiment on cells. Anna S. Portyanko – planning of cell experiment, methodological assistance. Alexey V. Klemper – harvesting of raw materials, methodological assistance. Maria N. Povydysh – discussion of results, development of research concept.

Funding. Performed within the framework of the assignment "To evaluate cytotoxic properties and in vitro bioavailability of individual biologically active substances and total phyto- and mycoextracts in tumor cell cultures" [program "Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorgchemistry", subprogram "Synthesis and directed modification of regulators of bioprocesses (Bioregulators)"].

For citation: Lukashou R. I., Gurina N. S., Tsarletskaya V. A., Laurouski A. V., Doroshenko T. M., Portyanko A. S., Klemper A. V., Povydysh M. N. Cytostatic effect of extracts from *Heracleum Sosnowskyi*. *Drug development & registration*. 2025;14(1):39–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1978>

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение заболеваний, вызванных опухолевым перерождением клеток, и устойчивость перерожденных клеток к химиотерапевтическим лекарственным препаратам актуализирует поиск новых источников противоопухолевых лекарственных средств¹ [1]. В открытии новых противоопухолевых лекарственных средств значимое место занимают растительные источники [2]. Однако, помимо традиционных таксанов, алкалоидов, кампотечинов, подофиллоксинов, последнее время привлекают внимание новые классы природных соединений – терпеноидной и фенольной природы [3, 4]. Интерес среди них

вызывают фенольные соединения, которые способны участвовать в окислительно-восстановительных процессах, в том числе подавлять свободнорадикальное окисление [5]. Среди данной группы биологически активных веществ (БАВ) особое место занимают кумарины, которые в последние десятилетия широко исследуют на предмет наличия и механизмов реализации противоопухолевых свойств [6–9].

Среди растений, содержащих кумарины, особое место занимает инвазивный для территории Республики Беларусь и Российской Федерации борщевик Сосновского, рассматриваемый как злостный сорняк, с которым необходимо бороться [10]. Однако высокое содержание кумаринов в различных органах борщевика Сосновского делает его перспективным источником этих БАВ, основными кумаринами являются умбеллиферон, ксантотаксин и бергаптен [11–15].

¹ Глобальное бремя онкологических заболеваний растет параллельно с ростом потребности в услугах. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>. Ссылка активна на 18.11.2024.

Противоопухолевые свойства данного вида растений практически не изучены, имеются некоторые данные о подобных свойствах его кумаринов. Кумарин и умбеллиферон ингибируют рост злокачественных опухолевых клеточных линий человека: A549, ACHN, Caki-2, Dakiki, HS-Sultan, H727, HCT-15, HL-60, K562, LNCaP, PC-3, Du 145 COLO-232, MCF-7 и RP-1788. Ингибирование было дозозависимым, зависело от времени экспозиции, однако было обратимым при удалении клеток из среды, содержащей кумарины [16]. Изучена также противоопухолевая активность умбеллиферона на онкоген-трансформированных фибробластах мыши. Происходит обратимое ингибирование *ras*- и *тус*-индуцированных неопластических свойств в трансформированных фибробластах путем селективного понижения уровней ретровирусной РНК. Однако эти изменения в характеристиках роста клеток различных онкоген-трансформируемых мышинных фибробластов были временными, так как удаление умбеллиферона из культур привело к повторному появлению преобразованных свойств этих клеток в течение 6 дней [17].

Кумарин и умбеллиферон подавляли рост опухоли саркомы-180 у мышей и увеличивали время выживаемости опухолевых животных. Лечение кумарином повысило активность миграции макрофагов при наличии и отсутствии липополисахаридов и увеличило высвобождение оксида азота. *In vitro* кумарины индуцировали интерлейкин-12 в макрофагах мыши и аддитивно увеличивали его высвобождение, вызванное липополисахаридами [18].

Изучены генотоксические эффекты борщевика Сосновского в отношении *Allium cepa*. Корни растения обрабатывали соком борщевика различной концентрации в течение 96 ч без попадания солнечного и прямого света. Митотический индекс был значительно снижен. Образование микроядер при ядерном бутонировании было обнаружено при концентрациях 100 мл l^{-1} и 300 мл l^{-1} . Общая частота возникновения митотических аномалий (хромосомное отставание), хромосомных аберраций (осколков, мостов) и микроядер значительно увеличилась при концентрациях 10–300 мл l^{-1} сока. В тесте с использованием *Allium cepa* степень токсического, мутагенного эффекта напрямую зависит от концентрации экстрактов [19, 20].

Таким образом, согласно литературным данным, высокое содержание кумаринов, а также перспективность их использования как противоопухолевых агентов делает борщевик Сосновского перспективным объектом для изучения противоопухолевых (цитотоксических) свойств.

Цель исследования – изучить цитостатический эффект извлечений из травы, соцветий и корней борщевика Сосновского на культурах опухолевых клеток *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили трава и соцветия борщевика Сосновского, заготовленные в фазу массового цветения в июне 2022 г., а также корни растения, собранные после отмирания надземной части в октябре 2022 г. Заготовку произвели в местах естественного произрастания растения в д. Новое Поле Минского района с соблюдением техники безопасности, в том числе с использованием респиратора и при отсутствии открытых участков тела. Сырье подвергли воздушно-теневого сушке.

Экстракцию выполняли следующим образом: к точной навеске массой около 1,0 г измельченного до 500 мкм и менее сырья прибавляли 10,0 мл 70%-го спирта этилового (по объему), экстракцию проводили в круглодонной колбе с обратным холодильником в течение 2 ч при температуре 60 °С на водяной бане. После чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, при необходимости доводили до нужного объема и использовали на всех последующих этапах исследования.

Для проведения исследований на клетках использовали следующие клеточные линии: опухолевые клетки A549 (карцинома легкого), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы), MeWo (меланома кожи), Hela (аденокарцинома шейки матки) и нормальные клетки BjhTERT (иммортиализованные фибробласты крайней плоти).

Для исследований на клетках полученный фильтрат упаривали в ротационном испарителе RV 3 есо с баней HB есо (IKA, Германия) при температуре 60–80 °С до состояния сухого остатка. Полученный остаток растворяли в аналогичном объеме фосфатного буферного раствора (ФБР), для приготовления 1,0 л которого использовали 8,00 г NaCl; 0,20 г KCl; 1,44 г Na_2HPO_4 ; 0,24 г KH_2PO_4 (все реактивы квалификации «ч.д.а.», ОДО «ХимХром»), растворяли в 800 мл воды очищенной и доводили pH до 7,4 на иономере Hanna (HANNA Instruments) кислотой хлористоводородной или натрия гидроксидом, затем доводили водой очищенной до 1,0 л.

В растворе, полученном после растворения сухих остатков, определяли содержание кумаринов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно методике [11]. Идентификацию кумаринов проводили путем сопоставления времен удержания и спектров поглощения веществ в извлечениях с данными, полученными на стандартных образцах Sigma-Aldrich: умбеллифероне (кат. № 54826); бергаптене (кат. № GL5991); ксантотоксине (кат. № 56448). Расчет количественного содержания обнаруженных кумаринов выполнили методом одного стандарта. При расчете концентрации провели пересчет суммарного содержания кумаринов на доминирующий ксантотоксин.

Клетки изучаемых линий рассеивали в лунки 96-луночного планшета на адгезию так, чтобы на следующий день конфлюэнтность составляла 20–25 % (около 5000 клеток на лунку). Спустя одни сутки меняли на модифицированную Дульбекко среду Игла (DMEM) в каждом варианте опыта и добавляли растворенные в ФБР сухие остатки (исследуемые растворы). Предварительно их пропускали через мембранный фильтр 0,2 м. Клетки инкубировали 72 ч в CO₂-инкубаторе (5 %, +37 °C) (NU-5100E, NuAire, США), затем удаляли среду во всех лунках. Промывали лунки фосфатным забуференным солевым раствором Дульбекко, содержащим 0,2 % человеческого сывороточного альбумина, так, чтобы не повредить монослой. Это необходимо для удаления остатков исследуемых растворов и среды, которые могут повлиять на результат МТТ-теста. Затем добавляли в каждую лунку 10%-й раствор МТТ (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 5 мг/мл) на DMEM без фенолового красного. После 4 ч инкубации при 5%-м CO₂ и температуре +37 °C среду отбирали и в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора диметилсульфоксида. Далее инкубировали 10 мин на шейкере при комнатной температуре. Оптическую плотность полученного раствора формазана в диметилсульфоксиде измеряют на планшетном спектрофотометре при длине волны 492 нм ($A_{\text{исслед.}}$). Также формировали отрицательный контроль (A_0), где в лунки вносили ФБР в эквивалентном объеме, и положительный контроль ($A_{\text{исслед.}}$), где в лунки вносили лекарственный препарат сравнения – доксорубицин, используемый для лечения широкого спектра опухолевых заболеваний. Также формировали контроль роста клеток без добавления исследуемых растворов, лекарственного препарата сравнения и ФБР.

Расчет процента подавления роста опухолевых или нормальных клеток (ППРО(Н)К) произвели по формуле:

$$\text{ППРО(Н)К} = (A_0 - A_{\text{исслед.}}) / A_0 \cdot 100 \%,$$

где A_0 – оптическая плотность в лунках отрицательного контроля; $A_{\text{исслед.}}$ – оптическая плотность в лунках с исследуемыми растворами или доксорубицином.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 12.6. Каждое испытание проводили три раза ($n = 3$). Результаты представляли в виде:

$$\bar{X} \pm \Delta_{\bar{X}}.$$

где $\bar{X}$ – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{X}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины.

Для оценки значимости отличий использовали критерии Манна – Уитни и Краскелла – Уоллиса. Для оценки влияния концентрации на ППРО(Н)К использовали дисперсионный анализ. Значения статистиче-

ски значимо различались при p -значении (p) < 0,05. Для вывода уравнений зависимости ППРО(Н)К от концентрации использовали регрессионный анализ. Подходящими для расчета считали уравнения с максимальным значением коэффициента аппроксимации (R^2). Сравнение цитостатического эффекта (эффективности) и активности извлечений и доксорубицина провели с использованием E_{max} (максимальный ППРО(Н)К) и EC_{50} (полуэффективная концентрация, вызывающая эффект, равный 50 % от максимального), которую получали путем расчета, исходя из полученных уравнений зависимостей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что добавление ФБР значимо не влияло на подавление роста всех изучаемых линий опухолевых клеток (ППРОК составил от 6,1 до 13,0 % для отрицательного контроля), однако при внесении в объемы более 20 мкл подавлялся рост нормальных клеток (ППРНК составил от 20,8 до 26,5 % для отрицательного контроля), что было учтено при последующем расчете ППРНК.

Внесение в культуру исследуемых растворов, полученных из травы борщевика Сосновского, и доксорубицина вызывало статистически значимое подавление роста опухолевых клеток в 2,3–5,5 ($p = 3,49 \cdot 10^{-3}$ – $1,43 \cdot 10^{-2}$) и 3,0–4,2 раза ($p = 1,85 \cdot 10^{-5}$ – $5,39 \cdot 10^{-4}$) соответственно и нормальных клеток в среднем в 2,3 ($p = 2,49 \cdot 10^{-3}$) и 3,0 раза ($p = 9,95 \cdot 10^{-5}$) соответственно во всех изученных концентрациях по сравнению с отрицательным контролем, что указывало на выраженный цитостатический эффект.

Результаты оценки подавления роста клеток карциномы легкого A549, аденокарциномы предстательной железы PC-3, меланомы кожи MeWo, аденокарциномы шейки матки Hela и immortalized фибробластов крайней плоти BjhTERT кумаринами травы борщевика Сосновского и доксорубицином в зависимости от концентрации представлены на рисунках 1–9.

Подавление роста клеток карциномы легкого A549 (рисунки 1 и 2), аденокарциномы предстательной железы PC-3 (рисунки 3 и 4), меланомы кожи MeWo (рисунки 5 и 6), аденокарциномы шейки матки Hela (рисунок 7) и immortalized фибробластов крайней плоти BjhTERT (рисунки 8 и 9) кумаринами травы борщевика Сосновского ($p = 0,040$; $F = 7,27$; $F_{\text{крит.}} = 6,59$; $p = 2,50 \cdot 10^{-3}$; $F = 34,7$; $F_{\text{крит.}} = 6,59$; $p = 0,040$; $F = 7,27$; $F_{\text{крит.}} = 6,59$; $p = 2,23 \cdot 10^{-2}$; $F = 6,27$; $F_{\text{крит.}} = 4,38$; $p = 0,015$; $F = 50,29$; $F_{\text{крит.}} = 4,38$; $p = 0,030$; $F = 45,02$; $F_{\text{крит.}} = 4,38$ соответственно) и доксорубицином ($p = 3,00 \cdot 10^{-4}$; $F = 7,27$; $F_{\text{крит.}} = 5,99$; $p = 2,10 \cdot 10^{-3}$; $F = 26,7$; $F_{\text{крит.}} = 5,99$; $p = 1,68 \cdot 10^{-4}$; $F = 337$; $F_{\text{крит.}} = 5,99$; $p = 3,66 \cdot 10^{-6}$; $F = 258$; $F_{\text{крит.}} = 5,99$ соответственно) значимо зависело от концентрации, что говорило о наличии дозозависимого эффекта.

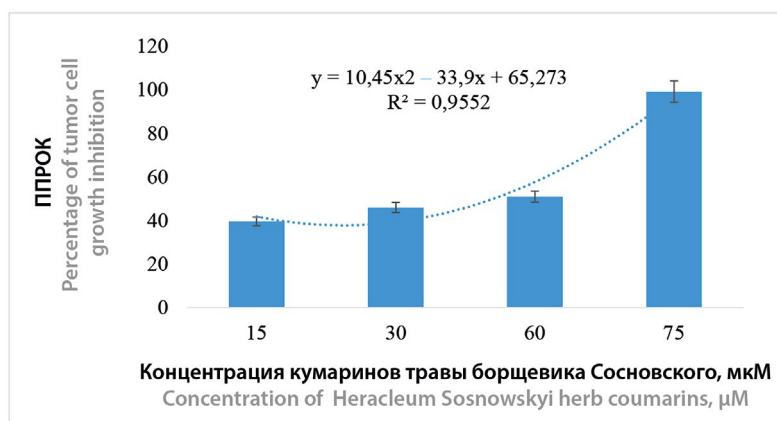


Рисунок 1. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток карциномы легкого A549 от концентрации кумаринов травы борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 1. Dependence of the tumor cell growth inhibition percentage of lung carcinoma A549 on the Heracleum Sosnowskyi herb coumarins concentration in terms of xanthotoxin

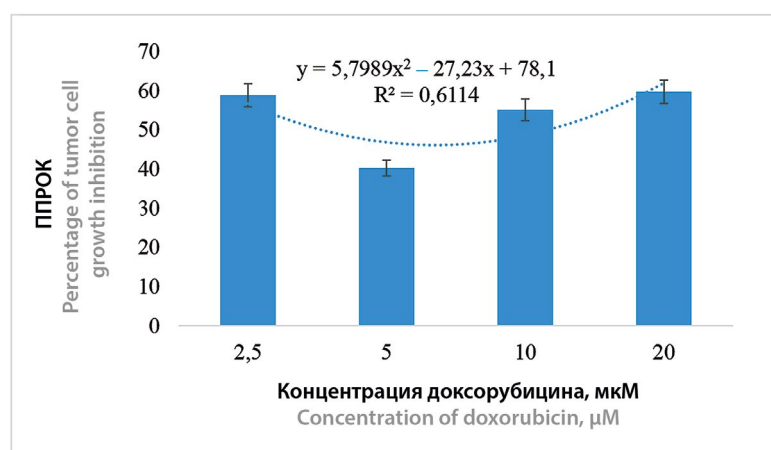


Рисунок 2. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток карциномы легкого A549 от концентрации доксорубина

Figure 2. Dependence of tumor cell growth inhibition percentage of lung carcinoma A549 on doxorubicin concentration

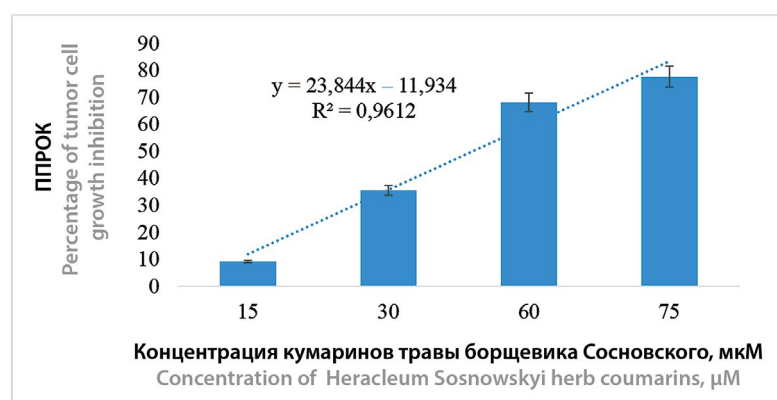


Рисунок 3. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток аденокарциномы предстательной железы PC-3 от концентрации кумаринов травы борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 3. Dependence of the tumor cell growth inhibition percentage of prostate adenocarcinoma PC-3 on the Heracleum Sosnowskyi herb coumarins concentration in terms of xanthotoxin

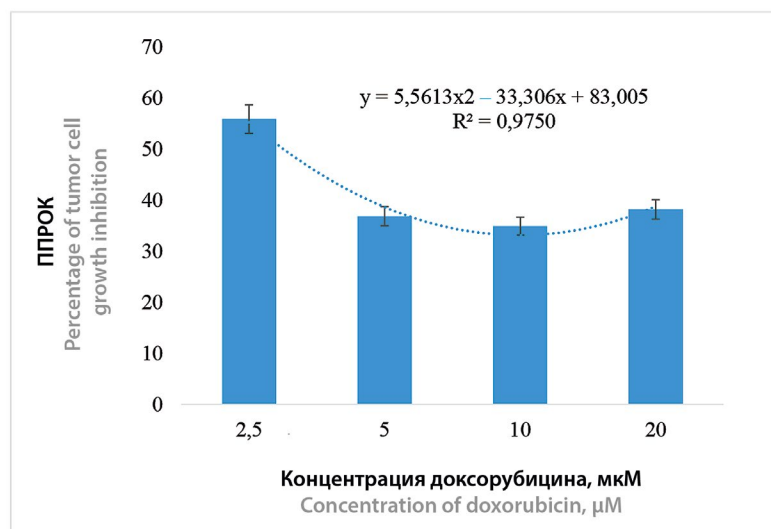


Рисунок 4. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток аденокарциномы предстательной железы РС-3 от концентрации доксорубина

Figure 4. Dependence of tumor cell growth inhibition percentage of prostate adenocarcinoma PC-3 on doxorubicin concentration

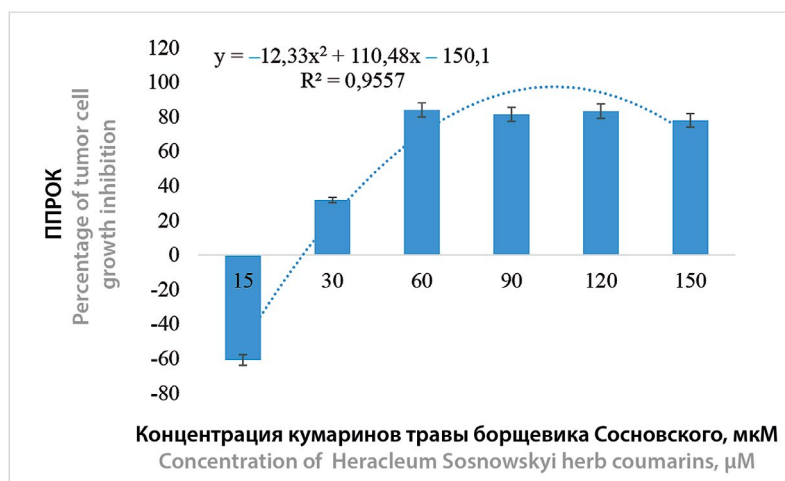


Рисунок 5. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток меланомы кожи MeWo от концентрации кумаринов травы борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 5. Dependence skin of tumor cell growth inhibition percentage of skin melanoma MeWo on the Heracleum Sosnowskyi herb coumarins concentration in terms of xanthotoxin

Практически во всех случаях (кроме действия кумаринов на клетки РС-3, где выявлена прямая линейная зависимость) наблюдали аппроксимацию зависимости эффекта от концентрации полиномом второй степени. При действии кумаринов на клетки карциномы легкого A549 в концентрациях от 15 до 60 мкМ наблюдали плавный рост цитостатического эффекта с резким, практически в 2 раза, увеличением к 75 мкМ.

В концентрации 15 мкМ кумаринов травы в отношении клеток меланомы кожи MeWo наблюдали

усиление роста клеток (инверсия цитостатического эффекта). Начиная с концентрации 30 мкМ происходило увеличение подавления роста с максимумом при 60 мкМ (в 2,6 раза более, чем при 30 мкМ). В диапазоне от 75 мкМ до 115 мкМ происходило незначительное снижение от 3,1 до 4,3 %. В отношении клеток аденокарциномы шейки матки HeLa выявлено, что в концентрациях 90–150 мкМ наблюдалось плато максимального эффекта.

Максимум цитостатического действия на иммортализованные фибробласты крайней плоти BjhTERT

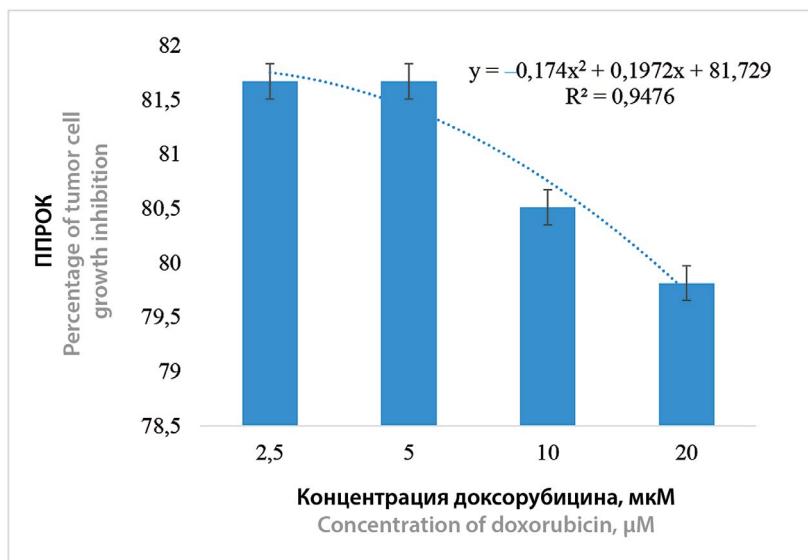


Рисунок 6. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток меланомы кожи MeWo от концентрации доксорубина

Figure 6. Dependence of the tumor cell growth inhibition percentage of skin melanoma MeWo tumor cells on doxorubicin concentration

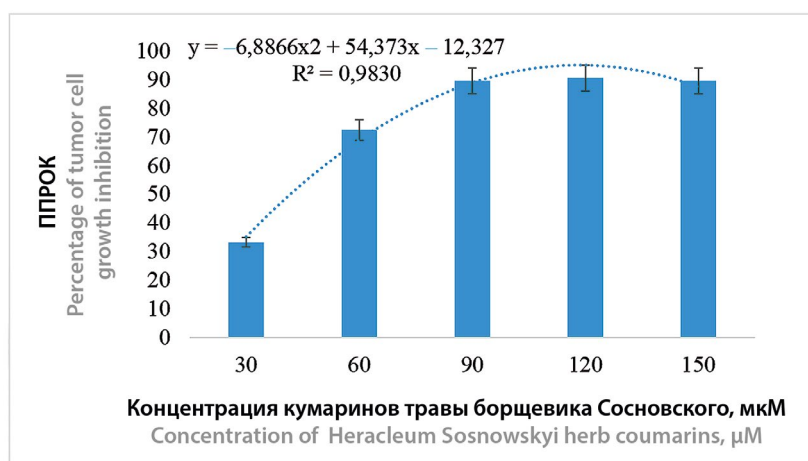


Рисунок 7. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток аденокарциномы шейки матки Hela от концентрации кумаринов травы борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 7. Dependence of the tumor cell growth inhibition percentage of cervical adenocarcinoma tumor Hela on the Heracleum Sosnowskyi herb coumarins concentration in terms of xanthotoxin

наблюдали при концентрации 30 мкМ, дальнейшее увеличение концентрации снижало эффект от 8,3 до 21,4 %.

Максимальный цитостатический эффект кумаринов травы борщевика Сосновского в отношении линий клеток A549 и PC-3 превосходил аналогичный параметр доксорубина в 1,7 ($p = 2,01 \cdot 10^{-2}$) и 1,6 ($1,95 \cdot 10^{-2}$) раза соответственно. Максимальные эффекты в отношении линий клеток MeWo и BjhTERT значимо не различались ($p = 0,29$ и $0,15$ соответственно) (таблица 1).

Полуэффективные концентрации для кумаринов значимо ниже: в диапазоне от 17,4 % ($p = 0,038$) до 5,5 раза ($p = 2,03 \cdot 10^{-4}$) – в сравнении с доксорубином (см. таблицу 1). Таким образом, по активности кумарины травы борщевика Сосновского превосходили доксорубин на всех изученных линиях клеток.

Цитостатическое действие доксорубина на все изучаемые клеточные линии одинаково ($p = 0,94$; $F = 0,12$; $F_{\text{крит.}} = 3,49$) в отличие от кумаринов травы борщевика Сосновского ($p = 1,04 \cdot 10^{-2}$; $F = 4,56$; $F_{\text{крит.}} = 2,96$). Более выраженное цитостатическое действие

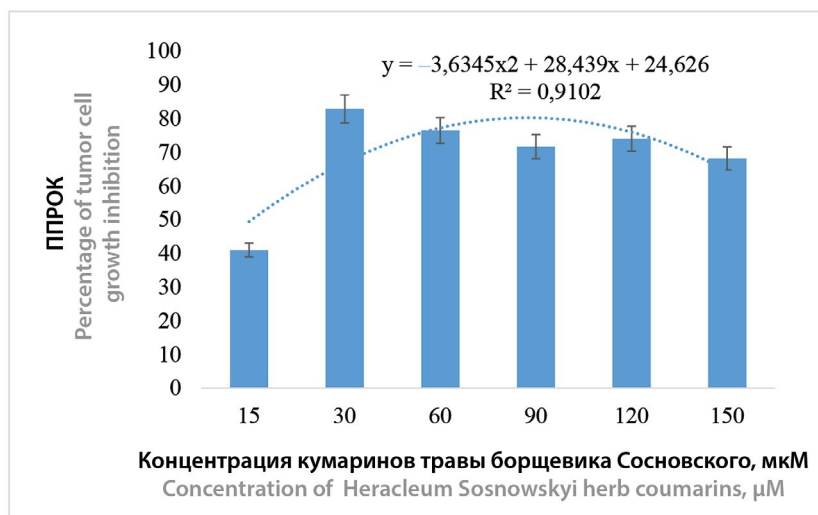


Рисунок 8. Зависимость процента подавления роста клеток immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT от концентрации кумаринов травы борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 8. Dependence of the cell growth inhibition percentage of immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT on the Heracleum Sosnowskyi herb coumarins concentration in terms of xanthotoxin

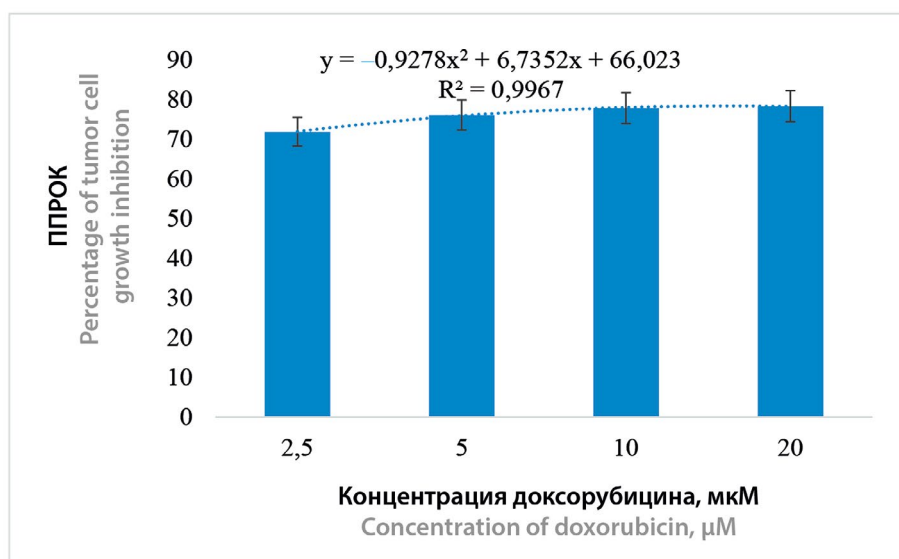


Рисунок 9. Зависимость процента подавления роста клеток immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT от концентрации доксорубина

Figure 9. Dependence of the cell growth inhibition percentage of immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT on doxorubicin concentration

кумаринов травы среди изучаемых клеток определено в отношении линии карциномы легкого A549.

Внесение в культуру исследуемых растворов, полученных из корней и соцветий борщевика Сосновского, в концентрациях от 80 мкМ до 200 мкМ вызывало статистически значимое подавление роста опухолевых клеток в 2,0–4,0 ($p = 1,25 \cdot 10^{-3} - 2,88 \cdot 10^{-2}$) и 2,0–2,3 раза ($p = 4,00 \cdot 10^{-3} - 3,01 \cdot 10^{-2}$) соответственно и во всех изученных концентрациях [за исключе-

нием 40 мкМ, которая усиливала рост в среднем в 2,3 раза, и 120–200 мкМ кумаринов корней, которые подавляли рост в 2,2–4,4 раза ($p = 2,59 \cdot 10^{-4} - 4,06 \cdot 10^{-3}$)] значимо не влияло на рост нормальных клеток по сравнению с отрицательным контролем, что указывало на цитостатический эффект в отношении опухолевых клеток без подавления роста нормальных, за исключением кумаринов корней в высоких концентрациях.

Таблица 1. Максимальные значения процента подавления роста опухолевых (нормальных) клеток (E_{max} , %) и полуэффективные концентрации (EC_{50}) кумаринов травы борщевика Сосновского и доксорубина

Table 1. Maximum values of the tumor (normal) cells growth inhibition percentage (E_{max} , %) and semi-effective concentrations (EC_{50}) of Heracleum Sosnowskyi herb coumarins and doxorubicin

Клеточная линия <i>Cell line</i>	E_{max} , %		EC_{50} , мкмоль/л	
	Кумарины травы <i>Herb coumarins</i>	Доксорубин <i>Doxorubicin</i>	Кумарины травы <i>Herb coumarins</i>	Доксорубин <i>Doxorubicin</i>
A549	99,1 ± 2,4	59,8 ± 2,4	2,9 ± 0,4	3,4 ± 0,6
PC-3	91,1 ± 2,8	55,9 ± 1,9	1,4 ± 0,2	4,0 ± 0,7
MeWo	83,9 ± 1,9	81,7 ± 2,0	10,7 ± 0,6	15,9 ± 0,9
Hela	90,5 ± 2,6	–	7,7 ± 0,8	–
BjhTERT	82,8 ± 4,6	78,2 ± 2,8	7,1 ± 0,6	39,1 ± 1,2

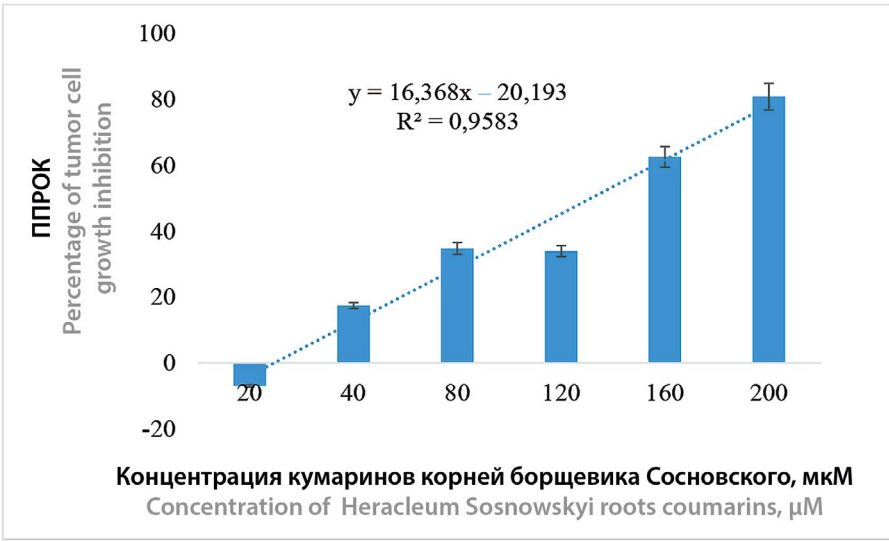


Рисунок 10. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток аденокарциномы шейки матки Hela от концентрации кумаринов корней борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 10. Dependence of the tumor cell growth inhibition percentage of cervical adenocarcinoma Hela on the Heracleum Sosnowskyi roots coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

Результаты оценки подавления роста клеток аденокарциномы шейки матки Hela, меланомы кожи MeWo и иммортализованных фибробластов крайней плоти BjhTERT кумаринами корней и соцветий борщевика Сосновского в зависимости от концентрации представлены на рисунках 10–15.

Доксорубин в концентрации 20 мкМ подавляет рост клеток аденокарциномы шейки матки Hela в диапазоне от 86,5 до 96,7 %.

Подавление роста клеток аденокарциномы шейки матки Hela (рисунки 10 и 11) и меланомы кожи MeWo (рисунки 12 и 13) кумаринами корней ($p = 0,032$; $F = 7,90$; $F_{крит.} = 5,99$; $p = 0,020$; $F = 9,12$; $F_{крит.} = 5,99$ соответственно) и соцветий борщевика Сосновского ($p = 0,038$; $F = 6,67$; $F_{крит.} = 5,99$; $p = 0,035$; $F = 7,00$; $F_{крит.} = 5,99$ соответственно) значительно зависело от концентрации, что говорило о наличии дозозависимого эффекта. Для кумаринов корней и соцветий характерно, как правило, увеличение цитостатического эф-

фекта с ростом концентрации с максимумом в области 160–200 мкМ (прямая линейная зависимость). При этом в концентрациях 20 мкМ и 40 мкМ наблюдали некоторое усиление роста опухолевых клеток.

Максимальный цитостатический эффект кумаринов корней и соцветий борщевика Сосновского на линии клеток MeWo уступал доксорубину на 20,5 % ($p = 0,043$) и 79,6 % ($p = 0,016$) соответственно. Полуэффективные концентрации для кумаринов корней и соцветий значимо – в 4,3 ($p = 2,04 \cdot 10^{-4}$) и 3,9 раза ($p = 1,01 \cdot 10^{-4}$) соответственно – ниже, чем у доксорубина (таблица 2). Таким образом, по активности кумарины корней и соцветий борщевика Сосновского превосходили доксорубин.

Более выраженное цитостатическое действие кумаринов корней и соцветий среди изучаемых клеток определено в отношении линии аденокарциномы шейки матки Hela.

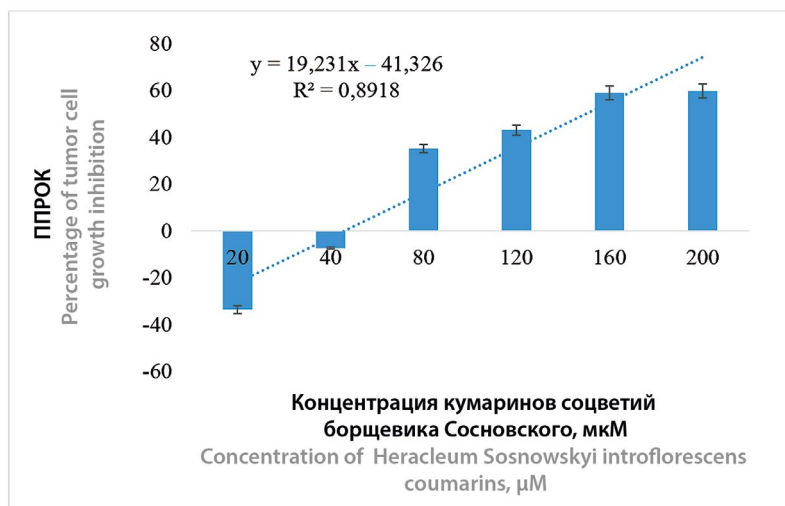


Рисунок 11. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток аденокарциномы шейки матки Hela от концентрации кумаринов соцветий борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 11. Dependence of the tumor cells growth inhibition percentage of cervical adenocarcinoma Hela on the Heracleum Sosnowskyi introflorescens coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

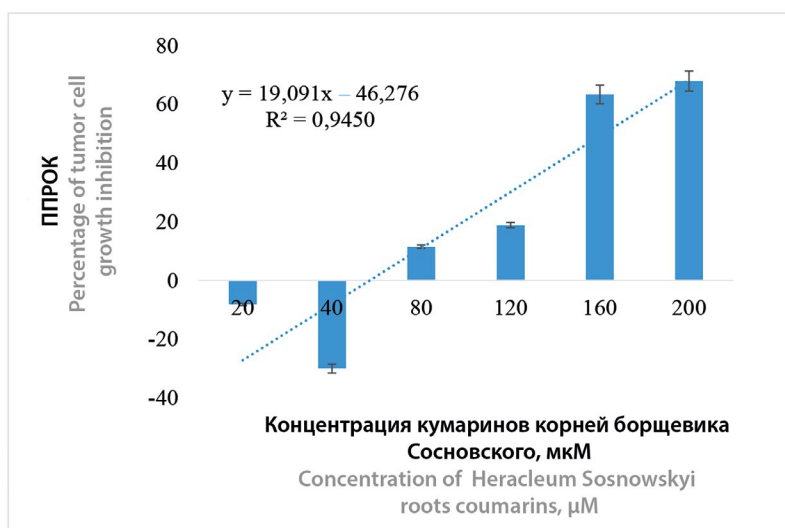


Рисунок 12. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток меланомы кожи MeWo от концентрации кумаринов корней борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 12. Dependence of the tumor cells growth inhibition percentage of skin melanoma MeWo on the Heracleum Sosnowskyi roots coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

Таблица 2. Максимальные значения процента подавления роста опухолевых клеток (E_{max} , %) и полуэффективные концентрации (EC_{50}) кумаринов корней и соцветий борщевика Сосновского

Table 2. Maximum values of tumor cell growth inhibition percentage (E_{max} , %) and semi-effective concentrations (EC_{50}) of Heracleum Sosnowskyi roots and inflorescences coumarins

Клеточная линия <i>Cell line</i>	E_{max} , %		EC_{50} , мкмоль/л	
	Кумарины корней <i>Roots coumarins</i>	Кумарины соцветий <i>Introflorescens coumarins</i>	Кумарины корней <i>Roots coumarins</i>	Кумарины соцветий <i>Introflorescens coumarins</i>
Hela	80,7 ± 1,2	59,8 ± 1,6	3,7 ± 0,6	4,2 ± 0,4
MeWo	67,8 ± 2,0	45,5 ± 1,9	3,7 ± 0,8	4,2 ± 0,3

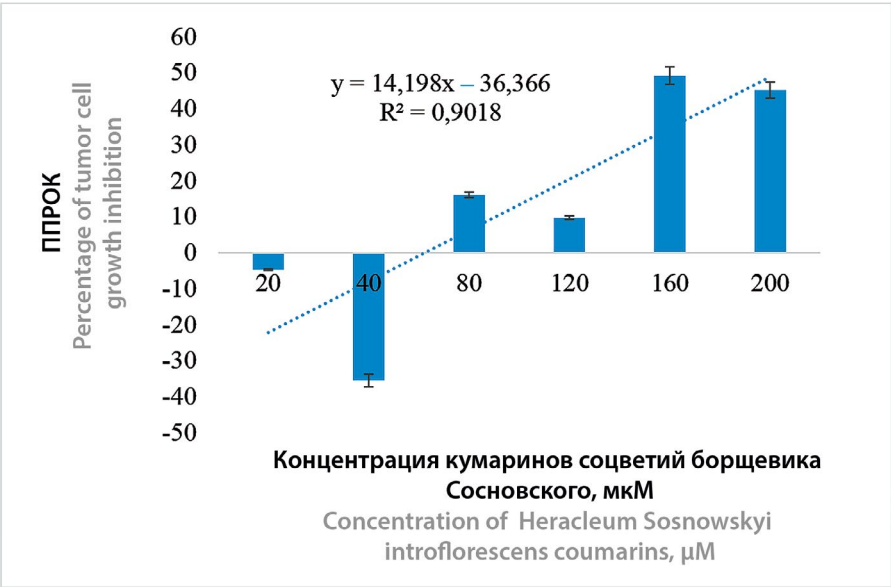


Рисунок 13. Зависимость процента подавления роста опухолевых клеток меланомы кожи MeWo от концентрации кумаринов соцветий борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 13. Dependence of the tumor cells growth inhibition percentage of skin melanoma MeWo on the Heracleum Sosnowskyi introflorescens coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

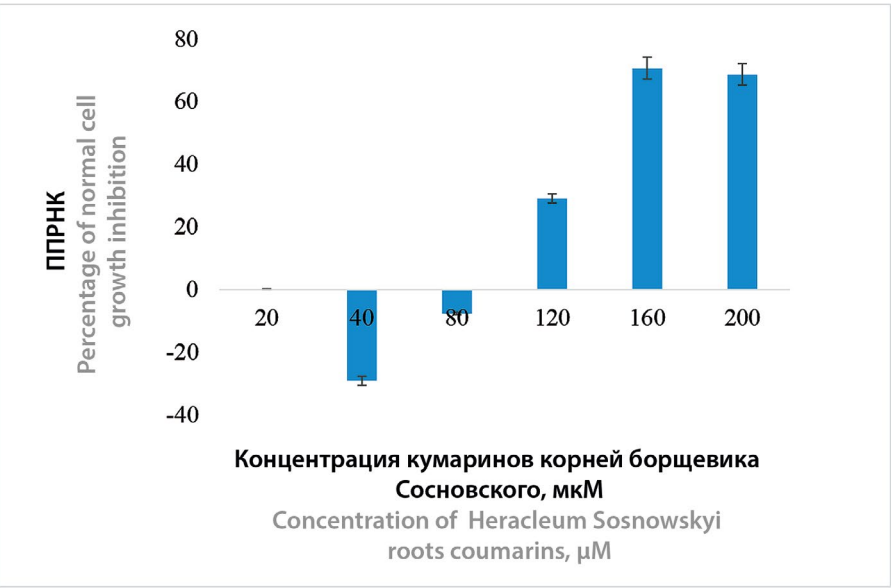


Рисунок 14. Зависимость процента подавления роста клеток immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT от концентрации кумаринов корней борщевика Сосновского в пересчете на ксантотоксин

Figure 14. Dependence of the cell growth inhibition percentage of immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT on the Heracleum Sosnowskyi roots coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

Цитостатический эффект кумаринов травы в отношении клеток линий MeWo и Hela превосходил на 23,7 % ($p = 0,029$), 84,4 % ($p = 0,018$), корней и соцветий – на 11,2 % ($p = 0,060$), 51,3 % ($p = 0,027$) соответственно. Полуэффективные концентрации кумаринов корней и соцветий в 2,8 раза ниже, чем для травы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водно-спиртовые извлечения травы борщевика Сосновского, содержащие кумарины в пересчете на ксантотоксин, проявляли статистически значимый цитостатический эффект в отношении линий

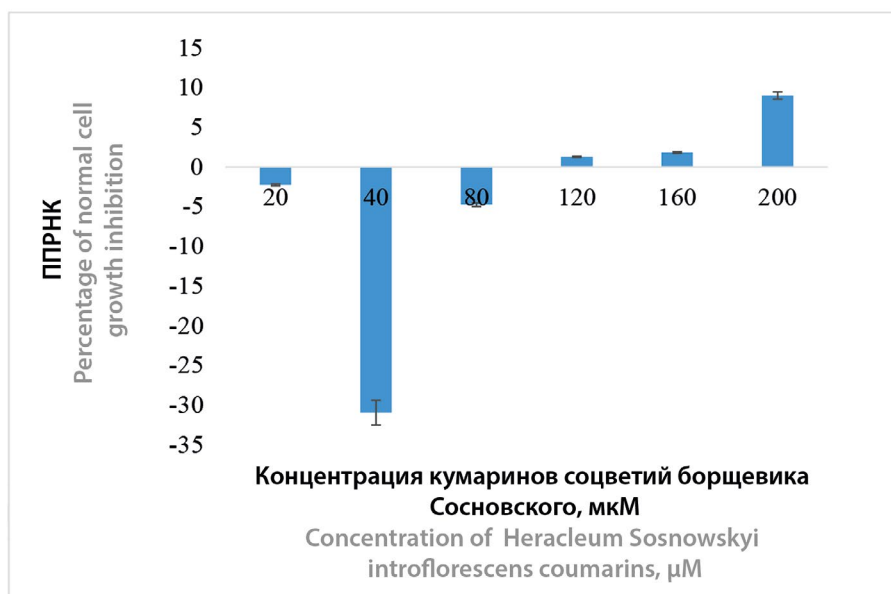


Рисунок 15. Зависимость процента подавления роста клеток immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT от концентрации соцветий травы борщевика Сосновского в пересчете на кансатотоксин

Figure 15. Dependence of the cell growth inhibition percentage of immortalized foreskin fibroblasts BjhTERT on the *Heracleum Sosnowskyi* introflorescens coumarins concentration of in terms of xanthotoxin

опухолевых клеток карциномы легкого A549, аденокарциномы предстательной железы PC-3, аденокарциномы шейки матки Hela и меланомы кожи MeWo; корней и соцветий – в отношении клеток аденокарциномы шейки матки Hela и меланомы кожи MeWo. Выявленный цитостатический эффект зависел от концентрации кумаринов. Водно-спиртовые извлечения травы также оказывают цитостатическое действие на нормальные клетки immortalized fibroblasts крайней плоти BjhTERT в отличие корней и соцветий, которые не влияют на рост этих клеток, за исключением кумаринов корней в высоких концентрациях.

Цитостатический эффект кумаринов травы борщевика Сосновского в отношении клеток линий A549 и PC-3 превосходил, в отношении клеток линий MeWo и BjhTERT сопоставим с доксорубицином; для корней и соцветий эффект на линии MeWo уступал ему. Однако при сравнении полуэффективных концентраций показано, что кумарины травы, корней и соцветий вызывают подавление роста в более низких концентрациях, то есть имеют более высокую активность по сравнению с доксорубицином.

Кумарины травы сильнее подавляют рост клеток линии A549; корней и соцветий – Hela в сравнении с другими изученными линиями. В отношении линий клеток Hela и MeWo трава в сравнении с корнями и соцветиями показывает больший процент подавления роста и меньшую активность, так как имеет более высокую полуэффективную концентрацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Т. О., Багина У. С. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. Экологические аспекты. *Принципы экологии*. 2012;2(2):4–21. DOI: 10.15393/j1.art.2012.921.
2. Shah U., Shah R., Acharya S., Acharya N. Novel anticancer agents from plant sources. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013;11(1):16–23. DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60002-3.
3. Zlatnik E. Yu., Sagakyants A. B. Nepomnyashchaya E. M., Zakharova N. A., Ulianova Yu. V. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents *Kazan Medical Journal*. 2024;105(5):813–824. DOI: 10.17816/KMJ634368.
4. Siddiqui A. J., Jahan S., Singh R., Saxena J., Ashraf S. A., Khan A., Choudhary R. K., Balakrishnan S., Badraoui R., Bardakci F., Adnan M. Plants in anticancer drug discovery: from molecular mechanism to chemoprevention. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):542548. DOI: 10.1155/2022/5425485.
5. Pan L., Chai H.-B., Kinghorn A. D. Discovery of new anticancer agents from higher plants. *Frontiers in Bioscience*. 2012;4(1):142–156. DOI: 10.2741/257.
6. Wu Y., Xu J., Liu Y., Zeng Y., Wu G. A review on anti-tumor mechanisms of coumarins. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:592853. DOI: 10.3389/fonc.2020.592853.
7. Koley M., Han J., Soloshonok V. A., Mojumder S., Javaher-shenas R., Makarem A. Latest developments in coumarin-based anticancer agents: mechanism of action and structure-activity relationship studies. *RSC Medicinal Chemistry*. 2024;15(1):10–54. DOI: 10.1039/d3md00511a.

8. Al-Warhi T., Sabt A., Elkaeed E. B., Eldehna W. M. Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review. *Bioorganic Chemistry*. 2020;103:104163. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104163.
9. Bisi A., Cappadone C., Rampa A., Farruggia G., Sargenti A., Belluti F., Di Martino R. M. C., Malucelli E., Meluzzi A., Iotti S., Gobbi S. Coumarin derivatives as potential antitumor agents: Growth inhibition, apoptosis induction and multidrug resistance reverting activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;127:577–585. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.01.020.
10. Ламан Н. А., Усик А. В. Локализация и состав кумаринов в корнях борщевика сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.). *Весті Національної академії наук України. Серія біологічних наук*. 2020;65(1):71–75. DOI: 10.29235/1029-8940-2020-65-1-71-75.
11. Статкевич В. С., Лукашов Р. И. Хроматографический анализ кумаринов в органах растений борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden.). *Ботаника (исследования): сборник научных трудов*. 2023;52:282–293.
12. Агеев В. П., Шляпкина В. И., Куликов О. А., Заборовский А. В., Тарарина Л. А. Качественный и количественный анализ основных производных псоралена сока борщевика Сосновского. *Фармация*. 2022;71(3):10–17. DOI: 10.29296/25419218-2022-03-02.
13. Копылова Н. А., Ламан Н. А., Прохоров В. Н. Биологически активные соединения в экстрактах тканей борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.). *Ботаника (исследования): Сборник научных трудов*. 2014;43:250–259.
14. Bahadori M. B., Dinparast L., Zengin G. The Genus *Heracleum*: A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Pharmacology, and Ethnobotanical Values as a Useful Herb. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016;15(6):1018–1039. DOI: 10.1111/1541-4337.12222.
15. Hosseinzadeh Z., Ramazani A., Razzaghi-Asl N. Plants of the Genus *Heracleum* as a Source of Coumarin and Furanocoumarin. *Journal of Chemical Reviews*. 2019;1(2):78–98.
16. Marshall M. E., Kervin K., Benefield C., Umerani A., Albainy-Jenei S., Zhao Q., Khazaeli M. B. Growth-Inhibitory Effects of Coumarin (1,2-Benzopyrone) and 7-Hydroxycoumarin on Human Malignant Cell Lines In Vitro. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994;120:S3–S10. DOI: 10.1007/BF01377114.
17. Seliger B., Pettersson H. 7-Hydroxycoumarin Inhibits Oncogene-Induced Transformation of Murine Fibroblasts. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994;120:S23–S27. DOI: 10.1007/BF01377119.
18. Stefanova T. H., Nikolova N. J., Toshkova R. A., Neychev H. O. Antitumor and Immunomodulatory Effect of Coumarin and 7-Hydroxycoumarin Against Sarcoma 180 in Mice. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*. 2007;6(2):107–115.
19. Pesnya D. S., Romanovsky A. V., Serov D. A., Poddubnaya N. Ya. Genotoxic Effects of *Heracleum Sosnowskyi* in the *Allium Cepa* Test. *International Journal of Cytology, Cytosystematics and Cytogenetics*. 2017;70:55–61.
20. Песня Д. С., Серов Д. А., Вакорин С. А., Прохорова И. М. Исследование токсического, митозмодифицирующего и мутагенного действия Борщевика Сосновского. *Ярославский педагогический вестник*. 2011;3(4):50–56.

REFERENCES

1. Volkova T. O., Bagina U. S. Ecological aspects of the multidrug resistance to chemotherapy agents. *Principles of Ecology*. 2012;2(2):4–21. (In Russ.) DOI: 10.15393/j1.art.2012.921.
2. Shah U., Shah R., Acharya S., Acharya N. Novel anticancer agents from plant sources. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013;11(1):16–23. DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60002-3.
3. Zlatnik E. Yu., Sagakyants A. B. Nepomnyashchaya E. M., Zakharova N. A., Ulianova Yu. V. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents *Kazan Medical Journal*. 2024;105(5):813–824. DOI: 10.17816/KMJ634368.
4. Siddiqui A. J., Jahan S., Singh R., Saxena J., Ashraf S. A., Khan A., Choudhary R. K., Balakrishnan S., Badraoui R., Bardakci F., Adnan M. Plants in anticancer drug discovery: from molecular mechanism to chemoprevention. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):542548. DOI: 10.1155/2022/5425485.
5. Pan L., Chai H.-B., Kinghorn A. D. Discovery of new anticancer agents from higher plants. *Frontiers in Bioscience*. 2012;4(1):142–156. DOI: 10.2741/257.
6. Wu Y., Xu J., Liu Y., Zeng Y., Wu G. A review on anti-tumor mechanisms of coumarins. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:592853. DOI: 10.3389/fonc.2020.592853.
7. Koley M., Han J., Soloshonok V. A., Mojumder S., Javahershenas R., Makarem A. Latest developments in coumarin-based anticancer agents: mechanism of action and structure-activity relationship studies. *RSC Medicinal Chemistry*. 2024;15(1):10–54. DOI: 10.1039/d3md00511a.
8. Al-Warhi T., Sabt A., Elkaeed E. B., Eldehna W. M. Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review. *Bioorganic Chemistry*. 2020;103:104163. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104163.
9. Bisi A., Cappadone C., Rampa A., Farruggia G., Sargenti A., Belluti F., Di Martino R. M. C., Malucelli E., Meluzzi A., Iotti S., Gobbi S. Coumarin derivatives as potential antitumor agents: Growth inhibition, apoptosis induction and multidrug resistance reverting activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;127:577–585. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.01.020.
10. Laman N. A., Usik A. W. Localization and Composition of Coumarins in Roots of *Heracleum Sosnowskyi* Manden. *Vestsi National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences*. 2020;65(1):71–75. (In Russ.) DOI: 10.29235/1029-8940-2020-65-1-71-75
11. Statkevich V. S., Lukashou R. I. Chromatographic analysis of Kumarin in the organs of Sosnowsky's hogweed plants (*Heracleum sosnowskyi* Manden.). *Botany (Research): Collection of scientific transactions*. 2023;52:282–293. (In Russ.)
12. Ageev V. P., Shlyapkina V. I., Kulikov O. A., Zaborovsky A. V., Tararina L. A. Qualitative and quantitative analysis of the main psoralen derivatives in the juice of Sosnow-

- sky's hogweed. *Pharmacy*. 2022;71(3):10–17. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2022-03-02.
13. Kopylova N. A., Laman N. A., Prokhorov V. N. Bioactive Compounds in *Heracleum Sosnowskyi* Manden. *Botany (Research): Collection of scientific transactions*. 2014;43:250–259. (In Russ.)
 14. Bahadori M. B., Dinparast L., Zengin G. The Genus *Heracleum*: A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Pharmacology, and Ethnobotanical Values as a Useful Herb. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016;15(6):1018–1039. DOI: 10.1111/1541-4337.12222.
 15. Hosseinzadeh Z., Ramazani A., Razzaghi-Asl N. Plants of the Genus *Heracleum* as a Source of Coumarin and Furanocoumarin. *Journal of Chemical Reviews*. 2019;1(2):78–98.
 16. Marshall M. E., Kervin K., Benefield C., Umerani A., Albainy-Jenei S., Zhao Q., Khazaeli M. B. Growth-Inhibitory Effects of Coumarin (1,2-Benzopyrone) and 7-Hydroxycoumarin on Human Malignant Cell Lines In Vitro. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994;120:S3–S10. DOI: 10.1007/BF01377114.
 17. Seliger B., Pettersson H. 7-Hydroxycoumarin Inhibits Oncogene-Induced Transformation of Murine Fibroblasts. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994;120:S23–S27. DOI: 10.1007/BF01377119.
 18. Stefanova T. H., Nikolova N. J., Toshkova R. A., Neychev H. O. Antitumor and Immunomodulatory Effect of Coumarin and 7-Hydroxycoumarin Against Sarcoma 180 in Mice. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*. 2007;6(2):107–115.
 19. Pesnya D. S., Romanovsky A. V., Serov D. A., Poddubnaya N. Ya. Genotoxic Effects of *Heracleum Sosnowskyi* in the *Allium Cepa* Test. *International Journal of Cytology, Cytosystematics and Cytogenetics*. 2017;70:55–61.
 20. Pesnya D. S., Serov D. A., Vakorin S. A., Prokhorova I. M. Investigation of the toxic, mitosis-modifying, and mutagenic effects of *Heracleum Sosnowskyi*. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin*. 2011;3(4):50–56. (In Russ.)