

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-126-132>

Антипролиферативное воздействие дикорастущих ягод и вздутоплодника сибирского Северо-Восточной Сибири на клетки рака молочной железы MCF-7

А.Н. Егоров, Д.Г. Тихонов, А.С. Гольдерова

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; Россия, 677000 Якутск, ул. Белинского, 58

Контакты: Андрей Николаевич Егоров 291219942014@mail.ru

Введение. Результаты исследований показали, что природные вещества, содержащиеся в различных растениях, включая ягодные культуры, могут обладать противораковой активностью. Мы изучили экстракт вздутоплодника сибирского, а также гомогенаты дикорастущих ягодных культур, таких как боярышник, клюква, шиповник; все они содержат много разных биологически активных веществ – флавоноиды, каротиноиды, антоцианы и другие полифенолы.

Цель исследования – определение цитотоксичности дикорастущих ягод и вздутоплодника сибирского, произрастающих в Северо-Восточной Сибири, на культуре клеток рака молочной железы Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) с использованием МТТ-теста.

Материалы и методы. Мы изучили гомогенаты дикорастущих ягодных культур, таких как боярышник даурский (*Crataegus dahurica* Koehne), клюква мелкоплодная (*Oxycoccus microcarpus* Turcz.), шиповник якутский (лат. *Rosa jacutica* Juz.) и экстракт надземной части (листья, стебли) вздутоплодника сибирского (*Phlojodicarpus sibiricus*). Определение цитотоксичности полученных гомогенатов проводили на клеточной линии MCF-7. Для скрининга гомогенатов использовали колориметрический метод оценки метаболической активности клеток в МТТ-тесте.

Результаты. Выявлено, что боярышник даурский, клюква мелкоплодная и шиповник якутский оказывают статистически значимое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки в концентрации 100 мг/мл в инкубационной среде. Из протестированных ягод самым высоким уровнем подавления роста клеток MCF-7 обладал шиповник якутский, который в дозе 100 мг/мл снизил его на 80,19 % по сравнению с контролем. Исследуемый экстракт из вздутоплодника сибирского в концентрации 10 мг/мл оставлял в живых лишь 4,95 % клеток MCF-7.

Заключение. Дикорастущие ягоды обладают антипролиферативным потенциалом и, являясь съедобными, могут быть полезными в профилактике онкологических заболеваний. Высокая антипролиферативная активность вздутоплодника сибирского, выявленная нами в этом и более раннем исследовании, дает основание рассматривать его как источник эффективных противоопухолевых соединений.

Ключевые слова: клетки рака молочной железы, *Crataegus dahurica* Koehne, *Oxycoccus microcarpus* Turcz., *Rosa jacutica* Juz., *Phlojodicarpus sibiricus*, цитотоксичность

Для цитирования: Егоров А.Н., Тихонов Д.Г., Гольдерова А.С. Антипролиферативное воздействие дикорастущих ягод и вздутоплодника сибирского Северо-Восточной Сибири на клетки рака молочной железы MCF-7. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(3):126–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-126-132>

Antiproliferative effect of wild berries and North-Eastern Siberian bulbous spleen carp on breast cancer cells MCF-7

A.N. Egorov, D.G. Tikhonov, A.S. Golderova

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; 58 Belinskiy St., Yakutsk 677000, Russia

Contacts: Andrey Nikolaevich Egorov 291219942014@mail.ru

Introduction. Studies have shown that natural compounds from various plants including berries can have antitumor activity. We examined *Phlojodicarpus sibiricus* extract as well as homogenates of wild berries such as hawthorn, cranberry,

brier; all these plants contain a variety of biologically active compounds: flavonoids, carotenoids, anthocyanins and other polyphenols.

Aim. To evaluate cytotoxicity of wild berries and *Phlojodicarpus sibiricus* growing in Northwestern Siberia in Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) breast cancer cell line using the MTT assay.

Materials and methods. We examined homogenates of wild berries including Dahurian hawthorn (*Crataegus dahurica* Koehne), bog cranberry (*Oxycoccus microcarpus* Turcz.), Yakut brier (*Rosa jacutica* Juz.) and extract of the above-ground part (leaves, stems) of *Phlojodicarpus sibiricus*. Cytotoxicity of the prepared homogenates was evaluated on the MCF-7 cell line. For homogenate screening, colorimetric assay for assessing cell metabolic activity MTT was used.

Results. Dahurian hawthorn, bog cranberry and Yakut brier have statistically significant cytotoxic effect on tumor cells at concentration of 100 mg/mL in incubation medium. Among the evaluated berries, Yakut brier demonstrated the highest suppression of MCF-7 cell line growth: at dose 100 mg/mL it decreased it by 80.19 % compared to control. Extract of *Phlojodicarpus sibiricus* at concentration 10 mg/mL left only 4.95 % of the MCF-7 cells alive.

Conclusion. Therefore, wild berries have antiproliferative potential. Being edible, they can be helpful in prevention of oncological diseases. High antiproliferative activity of *Phlojodicarpus sibiricus* demonstrated by us in this and previous studies indicate that it can be considered a source of effective antitumor compounds.

Keywords: breast cancer cells, *Crataegus dahurica* Koehne, *Oxycoccus microcarpus* Turcz., *Rosa jacutica* Juz., *Phlojodicarpus sibiricus*, cytotoxicity

For citation: Egorov A.N., Tikhonov D.G., Golderova A.S. Antiproliferative effect of wild berries and North-Eastern Siberian bulbous spleen carp on breast cancer cells MCF-7. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2024;11(3):126–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-126-132>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием в России и мире [1]. Согласно данным литературы, ягодные культуры богаты биологически активными веществами, такими как флавоноиды, антоцианы, фенольные кислоты и др. Доказано, что антоцианы и флавоноиды ингибируют рост различных опухолевых клеток, препятствуют свободнорадикальным реакциям, влияют на репарацию ДНК, клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку клеток, апоптоз и другие процессы [2, 3].

Несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, поиск эффективных средств профилактики и терапии злокачественных опухолей продолжается. Недостаточно изученным остается противораковая активность ягод и растений, произрастающих в суровых климато-географических условиях Северо-Восточной Сибири, отличительной особенностью которых является морозоустойчивость. В процессе холодной адаптации осенне-вегетирующих травянистых и древесных растений в условиях Центральной и Северо-Восточной Якутии в их тканях накапливаются не только белки, сахара, антиоксиданты и каротиноиды (β-каротин, пигменты виолаксантинового цикла), выполняющие энергетическую и защитную функции, но и значительное количество триацилглицеринов и полярных липидов, а также их среднецепочечных полиненасыщенных жирных кислот, регулирующих функциональную активность клеточных мембран при низких положительных (I фаза закаливания) и первых отрицательных (II фаза закаливания) температурах [4]. Изучение этих взаимосвязей может способствовать разработке новых подходов в медицине.

Доказано, что потребление фруктов и овощей снижает риск развития рака и способствует профилактике развития злокачественных новообразований. N.P. Bondonno и соавт. показали, что потребление не менее 1000 мг флавоноидов в день достоверно уменьшает риск смертности от рака; при этом данный эффект более выражен у курящих и лиц, употребляющих алкоголь [5].

В литературе недостаточно освещены результаты исследований цитотоксического влияния ягод и растений Северо-Восточной Сибири на клетки РМЖ.

Цель исследования — определить цитотоксическую активность гомогенатов дикорастущих ягод боярышника даурского (*Crataegus dahurica* Koehne), клюквы мелкоплодной (*Oxycoccus microcarpus* Turcz.), шиповника якутского (*Rosa jacutica* Juz.) и вздутоплодника сибирского (*Phlojodicarpus sibiricus*) Северо-Восточной Сибири с использованием МТТ-теста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы исследовали цитотоксичность натурального гомогената ягод, произрастающих на территории Якутии: шиповника якутского, боярышника даурского, клюквы мелкоплодной, лекарственного растения вздутоплодника сибирского (надземной его части — стеблей, листьев). Культивирование клеточной линии проводили по стандартной методике.

Подготовка плодов дикорастущих ягод, надземной части вздутоплодника для эксперимента. *Rosa jacutica* Juz. собрана 29 августа 2023 г. на берегу реки Суола в урочище Булгуннях Мегино-Кангаласского улуса (Республика Саха (Якутия)) (географические координаты: 61.726348 северной широты, 131.153670 восточной долготы), *Crataegus dahurica* Koehne — 30 августа 2023 г. в пос. Суола (Республика Саха (Якутия))

на приусадебном участке (географические координаты: 61.730708 северной широты, 131.015601 восточной долготы). Заготовка *Oxycoccus microcarpus* Turcz. проведена 12 сентября 2022 г. около пос. Мындагай Чурапчинского улуса (Республика Саха (Якутия)) (географические координаты: 61.651548 северной широты, 133.111543 восточной долготы). После сбора ягоды хранились в морозильнике; перед экспериментом их размораживали. Надземная часть (листья, стебли) *Phlojodicarpus sibiricus* собрана в период цветения в июле 2022 г. в питомнике на территории Ботанического сада Института биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук (г. Якутск).

Культура клеток. В работе использовали эпителиоподобную клеточную линию Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) (ООО «Альгимед», Россия), полученную из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека [6]. Данная клеточная линия широко применяется в исследованиях *in vitro* [7]. Клетки культивировали в среде DMEM, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1 % пенициллина-стрептомицина-амфотерицина, при 37 °C в CO₂-инкубаторе с влажной атмосферой, содержащей 5 % CO₂. Клеточные линии культивировали до образования монослоя. Для получения клеточной суспензии монослой клеток трипсинизировали, затем трипсин инактивировали питательной средой. Подсчет клеток проводили на визуализаторе Celena S. Каждая лунка 96-луночного планшета содержала 200 мкл питательной среды, в каждую лунку вносили от 3000 до 5000 клеток. Низкая клеточная плотность делает клетки более уязвимыми к токсинам, тогда как высокая плотность может привести к изоляции определенных клеток от воздействия активных веществ [8]. Суспензию клеток вносили в лунки планшета с помощью многоканального дозатора и стерильных наконечников. Планшет с клетками инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 24 ч для пролиферации и адгезии клеток.

Для оценки цитотоксичности мы использовали колориметрический МТТ-тест, отражающий активность митохондриального дыхания жизнеспособных клеток. Данный метод применяется повсеместно для первичного скрининга растительных субстанций [8]. Исследуемые ягодные культуры взвешивали и измельчали, затем добавляли питательную среду в 1- или 10-кратном размере (предел растворимости). Приготовленный раствор помещали на 3D-шейкер, где он находился в движении на протяжении 24 ч. Затем его фильтровали на сетчатых фильтрах (размер сеток 70 мкм). Экстракт вздутоплодника сибирского получали путем последовательного экстрагирования водно-этанольным 70 % (трехкратно) и 96 % (двукратно) растворами. Полученный экстракт упаривали на ротационном испарителе до водной фракции, а затем высушивали на лиофильной установке.

В лунки планшета с клетками вносили по 22 мкл раствора гомогената в дозах 100 и 10 мг/мл. В контрольные лунки планшета вместо анализируемого раствора вносили аналогичный объем питательной среды. Клетки с исследуемыми растворами помещали в CO₂-инкубатор на 72 ч. Затем с помощью аспиратора среду осторожно удаляли. Перед этим готовили смесь для МТТ-теста. К 9 мл питательной среды добавляли 1 мл МТТ-реагента (5 мг/мл в растворе Хенкса). Приготовленный раствор вносили в каждую лунку 96-луночного планшета в объеме 100 мкл и инкубировали 3,5 ч. По истечении времени инкубации питательную среду с МТТ-реагентом удаляли с помощью аспиратора, в каждую лунку планшета вносили 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) и инкубировали 10 мин. Появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере при 595 нм (референтная длина волны – 650 нм).

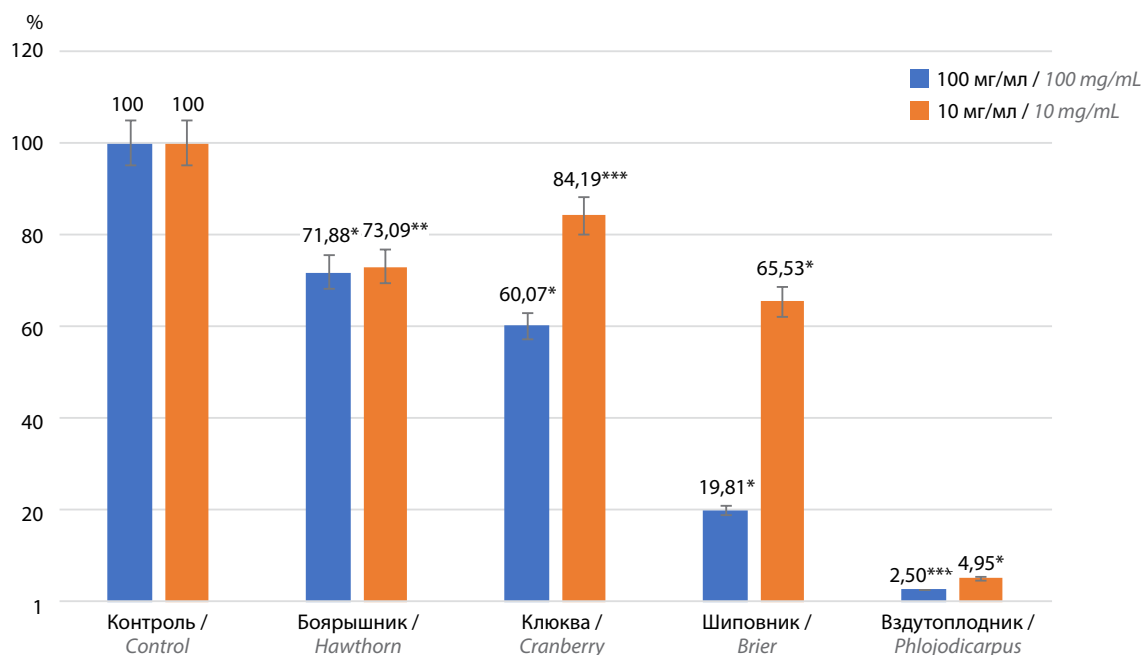
Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), также дополнительно использовали *t*-критерий Стьюдента для оценки значимости различий между группами. Анализ данных выполняли с использованием статистического пакета программ GraphPad Prism (версия X.XX, GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значение показателей в экспериментальной группе выражали в процентах от значений в контрольной группе. Согласно полученным данным гомогенат боярышника даурского в дозе 100 мг/мл уменьшал рост клеток MCF-7 на 28,1 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (рис. 1). Через 72 ч инкубации в культуре остались $71,9 \pm 3,5$ % живых клеток. Гомогенат, выделенный из клюквы мелкоплодной, в максимальной дозе проявил умеренную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток: остались живыми $60,1 \pm 3,0$ % клеток – на 39,9% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Из испытанных нами дикорастущих ягод Якутии шиповник якутский обладал самым высоким уровнем антипролиферативной активности. При его внесении в культивируемую среду в дозе 100 мг/мл выживаемость опухолевых клеток составила только $19,8 \pm 1,8$ %, что на 80,2% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

В ходе анализа антипролиферативной активности вздутоплодника сибирского после 72-часовой инкубации клеток РМЖ с его экстрактом обнаружено резкое снижение их количества до 1,6–3,9 % (среднее количество $2,5 \pm 0,3$ %). Различия с данными, полученными в контрольной группе, оказались статистически значимыми (см. рис. 1).

Антипролиферативная активность гомогената, полученного из шиповника якутского, в концентрации как 10 мг/мл, так и 100 мг/мл была наиболее высокой.



*Различия статистически значимы при $p < 0,001$. **Различия статистически значимы при $p < 0,05$. ***Различия статистически значимы при $p < 0,01$ / *Differences are statistically significant at $p < 0.001$. **Differences are statistically significant at $p < 0.05$. ***Differences are statistically significant at $p < 0.01$

Рис. 1. Пролiferация клеток рака молочной железы MCF-7 при воздействии натуральных гомогенатов дикорастущих ягод и экстракта вздутлоплодника сибирского при инкубации в течение 72 ч. Результаты представлены как средние значения + стандартное отклонение на основе 8 измерений для каждого тестируемого вещества

Fig. 1. Proliferation of MCF-7 breast cancer cells under treatment with natural homogenates of wild berries and *Phlojodicarpus sibiricus* after 72 h incubation. Results are presented as mean + standard deviation of 8 measurements for each tested compound

Гомогенат, выделенный из боярышника даурского, обладал противоопухолевой активностью в концентрации 10 мг/мл. В низкой концентрации гомогенат, полученный из клюквы мелкоплодной, уступал по способности тормозить рост клеток РМЖ гомогенатам боярышника даурского и шиповника якутского.

При концентрации всех веществ в инкубационной среде, равной 10 мг/мл, регистрировали менее выраженное торможение пролиферативной активности клеток MCF-7, чем при концентрации 100 мг/мл, но различия с показателями в контрольной группе также были статистически значимыми (см. рис. 1).

Обращает на себя внимание сохранение высокой антипролиферативной активности вздутлоплодника сибирского при его низкой концентрации (10 мг/мл) в инкубационной среде: выживаемость опухолевых клеток MCF-7 была в 20 раз меньше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Также следует отметить, что при столь существенном снижении концентрации вздутлоплодника сибирского (в 10 раз) его цитотоксическая активность по отношению к клеткам MCF-7 уменьшилась только в 2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты были статистически значимыми. Это свидетельствует о том, что влияние

гомогенатов *Crataegus dahurica* Koehne, *Oxycoccus microcarpus* Turcz., *Rosa jacutica* Juz. и экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на антипролиферативную активность клеточной линии MCF-7 не является случайным и может быть связано с действием активных компонентов.

На территории Якутии произрастают 3 вида шиповника, 2 из которых — *Rosa dahurica* Pall. и *Rosa jacutica* Juz. — схожи друг с другом. Последний отличается тем, что у него полностью отсутствуют железистые опушения, а листья с обеих сторон лишены волосков (голые) [9]. Этот вид шиповника является недостаточно изученным. Наиболее хорошо исследована антиканцерогенная активность шиповника иглистого (*Rosa acicularis* Lindl.), который широко распространен по всей России. Богатый состав биологически активных соединений, включая флавоноиды, каротиноиды, жирные кислоты, а также высокое содержание витаминов (особенно витамина C) и других ингредиентов определяют фармакологическую активность шиповника. В исследованиях с использованием крыс с химически индуцированными опухолями систематическое введение водного экстракта плодов шиповника оказывало ингибирующее влияние на канцерогенез печени и пищевода, уменьшая частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных [10]. В доступной нам литературе мы

не нашли сведений о химическом составе и цитотоксической активности плодов *Rosa jacutica Juz.* Нами впервые получены данные об ингибирующем влиянии плодов этого вида шиповника на пролиферацию опухолевых клеток РМЖ MCF-7. Следует отметить, что плоды *Rosa dahurica Pall.* (близкого к исследуемому нами виду) содержат флавоноиды: гиперозид, рутин, кверцетин и лютеолин [11]. По данным экспериментальных исследований на разных моделях РМЖ, все указанные фитохимические соединения обладают противораковым эффектом [12–15].

В мире насчитывается 280 видов боярышника. На территории Якутии произрастает только один вид этого растения — *Crataegus dahurica Koehne*, который малоизучен. Анализ химического состава *Crataegus* spp. выявил высокие уровни флавоноидов и тритерпеноидов, обладающих широким спектром лечебных свойств [16]. Особенно ценными являются антипролиферативные эффекты, полученные на клеточных линиях рака печени (Hep G2), гормонозависимых (MCF-7) и гормононезависимых (MDA-MB-231) клетках РМЖ [17–19]. Результаты наших исследований продемонстрировали цитотоксическое воздействие вида *Crataegus dahurica Koehne* на опухолевые клетки MCF-7. По данным китайских авторов, цитотоксическое влияние на клетки HepG2 оказывают соединения оксомомеловой и цекропиевой кислот, выделенные из плодов *Crataegus dahurica Koehne* [20].

На территории Якутии произрастают 2 вида клюквы. Один из них — клюква мелкоплодная (*Oxycoccus microcarpus Turcz.*) — распространен по всей территории, является источником полезных веществ, в том числе полифенолов, флавонолов, включая антоцианы, ресвератрол (фитоалексин), содержит умеренное количество витамина С и имеет высокую антиоксидантную активность. Ягоды этого растения обладают жаропонижающим и жаждоутоляющим действиями, обусловленными наличием в нем лимонной кислоты. Некоторые вещества ягод клюквы долго не теряют свои свойства при хранении. Причем это характерно как для самих ягод, так и для продуктов их переработки [21]. Противоопухолевая активность ягод клюквы изучена недостаточно. Они, как и выделенные из них флавонолы — кверцетин (основной флавонол клюквы), проантоцианидины и урсоловая кислота, — обладают противоопухолевым потенциалом *in vitro*, ингибируя пролиферацию, активность матриксных протеиназ и индуцируя апоптоз [22]. Полученные нами данные подтверждают умеренный антипролиферативный потенциал *Oxycoccus microcarpus Turcz.*

Phlojodicarpus sibiricus широко используется в народной медицине Якутии. Это лекарственное растение содержит много биологически активных соединений, таких как флавоноиды, каротиноиды и полифенолы, которые обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [23]. В нашей работе мы впервые исследовали цитотоксичность экстракта

Phlojodicarpus sibiricus в отношении клеток РМЖ MCF-7. Результаты подтвердили, что экстракт этого растения обладает значительным цитотоксическим воздействием на клетки MCF-7, что может указывать на его высокий противоопухолевый потенциал и перспективность для использования в терапии РМЖ. Данные, полученные в ходе проведенных нами ранее исследований, также показали цитотоксическое влияние этого экстракта на клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 [24]. *Phlojodicarpus sibiricus* оказывает минимальное воздействие на выживаемость нормальных клеток костного мозга и селезенки и максимальное цитотоксическое воздействие на клетки большой В-клеточной лимфомы. Этот эффект может быть связан со снижением уровня антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и нарушением мембранного потенциала митохондрий [25]. Соединениями, обладающими антиканцерогенным свойством, могут быть и пиранокумарины [26], которые в большом количестве содержатся во вздутоплоднике сибирском [27]. Таким образом, благодаря своим цитотоксическим свойствам *Phlojodicarpus sibiricus* представляет интерес в качестве перспективного объекта исследований в области противоопухолевой терапии.

Также необходимо выделить из данного растения биологически активные вещества и изучить их противоопухолевую активность как отдельно, так и в комбинации. Это послужит основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных препаратов или пищевых добавок для профилактики рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами эксперименты на клеточной линии РМЖ MCF-7 с использованием натуральных гомогенатов дикорастущих ягод и лекарственного растения позволили выявить статистически значимый цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток боярышника даурского, клюквы мелкоплодной и шиповника якутского в концентрациях 10 и 100 мг/мл в инкубационной среде. Самым высоким уровнем подавления роста клеток MCF-7 обладал шиповник якутский, который в концентрации 100 мг/мл снижал рост опухолевых клеток на 80 % по сравнению с контролем. Широко используемый в народной медицине Северо-Восточной Сибири вздутоплодник сибирский в концентрации 10 мг/мл в ростовой среде оставлял живыми лишь 4,95 % клеток MCF-7.

Таким образом, дикорастущие ягоды и растения Северо-Восточной Сибири обладают антипролиферативным потенциалом и являются перспективными источниками эффективных противоопухолевых субстанций. *Rosa jacutica Juz.*, *Oxycoccus microcarpus Turcz.* и *Crataegus dahurica Koehne*, будучи съедобными растениями, могут использоваться для профилактики развития опухолей, а *Phlojodicarpus sibiricus* требует дальнейшего более углубленного изучения с целью определения содержащихся в нем химических соединений с противоопухолевым эффектом.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Тихонов Д.Г., Егоров А.Н., Голубенко М.В. и др. Вариабельность митохондриального генома у больных раком молочной железы в популяции якутов. Сибирский онкологический журнал 2023;22(6):74–82. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82 Tikhonov D.G., Egorov A.N., Golubenko M.V. et al. Variability of the mitochondrial genome in young Yakut patients with breast cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(6):74–82. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82
2. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Муфазаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицины. Пушино: Synchronbook, 2013. 310 с.
3. Tarahovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Mufazarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Puschino: Synchronbook, 2013. 310 p. (In Russ.).
4. Li D., Wang P., Luo Y. et al. Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: update from recent decade. Crit Rev Food Sci Nutr 2017;57(8):1729–41. DOI: 10.1080/10408398.2015.1030064
5. Угаров Г.С. Теоретические основы гипобиологии. Фундаментальные исследования 2013;6(10):1280–3. Ugarov G.S. Theoretical foundations of hypobiology. Fundamentalnie issledovaniya = Basic Research 2013;6(10):1280–3. (In Russ.).
6. Petrov K.A., Dudareva L.V., Nokhsorov V.V. et al. The role of plant fatty acids in regulation of the adaptation of organisms to the cold climate in cryolithic zone of yakutia. J Life Sci 2016;26(5):519–30. DOI: 10.1134/S0041377119050079
7. Bondonno N.P., Dalgaard F., Kyør C. et al. Flavonoid intake is associated with lower mortality in the Danish Diet Cancer and Health Cohort. Nat Commun 2019;10(1):3651. DOI: 10.1038/s41467-019-11622-x
8. Lee A.V., Oesterreich S., Davidson N.E. MCF-7 cells-changing the course of breast cancer research and care for 45 years. J Natl Cancer Inst 2015;107(7):djv073. DOI: 10.1093/jnci/djv073
9. Lacroix M., Leclercq G. Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: an update. Breast Cancer Res Treat 2004;83(3):249–89. DOI: 10.1023/B:BREA.0000014042.54925
10. Gasque K.C.S., Al-Ahij L.P., Oliveira R.C., Magalhães A.C. Cell density and solvent are critical parameters affecting formazan evaluation in MTT assay. Arch Biol Technol 2014;57357(3):381–5. DOI: 10.1590/S1516-89132014005000007
11. Определитель высших растений Якутии. Под ред. А.И. Толмачева. Новосибирск: Наука, 1974. 543 с. The determinant of the higher plants of Yakutia. Ed. by A.I. Tolmachev. Novosibirsk: Nauka, 1974. 543 p. (In Russ.).
12. Болиева Л.З., Букреев Ю.М., Власенкова Н.К. и др. Антканцерогенные и антиоксидантные свойства водных экстрактов солодки, шиповника, чаги и препарата «томатол». Российский биотерапевтический журнал 2013;12(2):12. Bolieva L.Z., Bukreev Y.M., Vlasenkova N.K. et al. Anticarcinogenic and antitoxic properties of aqueous extracts of licorice, rosehip, chaga and the drug “tomato”. Rossiiskiy bioterapevticheskij jurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2013;12(2):12. (In Russ.).
13. Song D.I., Zhong F., Zhang X. et al. Simultaneous determination of flavonoids in fruits of *Rosa davurica pall.* by HPLC and measurement of their activities *in vitro*. Food Machinery 2019;35(8):16. DOI: 10.13652/j.issn.1003-5788.2019.08.016
14. Li Q., Xu D., Gu Z. et al. Rutin restrains the growth and metastasis of mouse breast cancer cells by regulating the microRNA-129-1-3p-mediated calcium signaling pathway. J Biochem Mol Toxicol 2021;35(7):e22794. DOI: 10.1002/jbt.22794
15. Ezzati M., Yousefi B., Velaei K., Safa A. A review on anti-cancer properties of Quercetin in breast cancer. Life Sci 2020;248:117463. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117463
16. Ahmed S., Khan H., Fratantonio D. et al. Apoptosis induced by luteolin in breast cancer: Mechanistic and therapeutic perspectives. Phytomedicine 2019;59:152883. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152883
17. Nazhand A., Lucarini M., Durazzo A. et al. Hawthorn (*Crataegus* spp.): an updated overview on its beneficial properties. Forests 2020;11(5):564. DOI: 10.3390/f11050564
18. Basavarajappa G.M., Rehman A., Shiroorkar P.N. et al. Therapeutic effects of *Crataegus monogyna* inhibitors against breast cancer. Front Pharmacol 2023;14:1187079. DOI: 10.3389/fphar.2023.1187079
19. Wen L., Guo R., You L. et al. Major triterpenoids in Chinese hawthorn “*Crataegus pinnatifida*” and their effects on cell proliferation and apoptosis induction in MDA-MB-231 cancer cells. Food Chem Toxicol 2017;100:149–60. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.032
20. Kombiyil S., Sivasithamparan N.D. *In vitro* anti-cancer effect of *Crataegus oxyacantha* berry extract on hormone receptor positive and triple negative breast cancers via regulation of canonical wnt signaling pathway. Appl Biochem Biotechnol 2023;195(4):2687–708. DOI: 10.1007/s12010-021-03724-4
21. Gao Y., Zhang C., Yang M., Zhang H. Chemical constituents of the fruits of *Crataegus dahurica* and the antihyperlipidemic activity in HepG2 cells. J Nutr Health Sci 2020;7(2):1–5.
22. Борисенков М.Ф., Бакутова Л.А., Пещ А.В. Антиоксидантная активность водных экстрактов плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos L.*), произрастающей на территории Республики Коми. Химия растительного сырья 2013;4:89–90. Borisenkov M.F., Bakutova L.A., Pesch A.V. Antioxidant activity of aqueous extracts of cranberry fruits (*Vaccinium oxycoccos L.*), growing on the territory of the Komi Republic. Himiya rastitelnogo sirya = Chemistry of plant raw materials 2013;4:89–90. (In Russ.).
23. Neto C.C. Cranberry and its phytochemicals: a review of *in vitro* anticancer studies. J Nutr 2007;137(1):186S–93S. DOI: 10.1093/jn/137.1.186S
24. Воронов И.В., Филиппова Г.В., Дарханова В.Г. и др. Антирадикальная и антиоксидантная активность экстрактов трех видов лекарственных растений и ряски малой. Природные ресурсы Арктики и Субарктики 2019;24(4):127–33. Voronov I.V., Filippova G.V., Darhanova V.G. et al. Antiradical and antioxidant activity of extracts of three types of medicinal plants and duckweed. Prirodnye resursi Arktiki i Subarktiki = Natural Resources of the Arctic and Subarctic;2019(4):127–33. (In Russ.).
25. Golderova S.A., Egorov N.A., Voronov V.I., Gotovtsev A.R. Effect of *Phlajodicarpus sibiricus* on the proliferative activity of the HepG2 cell line. J Complement Med Res 2023;14(4):62–5. DOI: 10.5455/jcmr.2023.14.04.13
26. Kim J., Kim D.U., Nam J. et al. Anti-lymphoma activities of *phlajodicarpus sibiricus* and *Artemisia kruhsiana Besser* extracts. Life Sci 2020;30(4):379–85. DOI: 10.5352/JLS.2020.30.4.379
27. Khandy M.T., Sofronova A.K., Gorpenchenko T.Y., Chirikova N.K. Plant pyranocoumarins: description, biosynthesis, application. Plants 2022;11(22):3135. DOI: 10.3390/plants11223135
28. Olennikov D.N., Chirikova N.K. New coumarins of the family *Apiaceae*. I. Khellactone esters from *Phlajodicarpus sibiricus*. Chem Nat Comp 2023;59:842–7. DOI: 10.1007/s10600-023-04131-3

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность за помощь в сборе дикорастущих ягод И.Ф. Попову, М.Д. Тихоновой и сотрудникам питомника Ботанического сада Института биологических проблем криолитозоны СО РАН за предоставление образцов вздутоплодника сибирского.

Acknowledgements. The authors are grateful to I.F. Popov for the help in gathering wild berries, to M.D. Tikhonova and staff of the Botanical Garden of the Institute for Biological Problems of Cryolithozone, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, for providing us with *Phlojodicarpus sibiricus* samples.

Вклад авторов

А.Н. Егоров: проведение экспериментов и руководство работой;

Д.Г. Тихонов: разработка концепции, редактирование;

А.С. Гольдерова: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Egorov: conducting experiments and guiding the work;

D.G. Tikhonov: concept development, editing;

A.S. Golderova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Егоров / A.N. Egorov: <https://orcid.org/0000-0003-4610-7105>

Д.Г. Тихонов / D.G. Tikhonov: <https://orcid.org/0000-0003-3385-9471>

А.С. Гольдерова / A.S. Golderova: <https://orcid.org/0000-0002-6739-9453>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование и публикация выполнены при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20032).

Funding. The study and publication were performed with financial aid from the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20032).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.