

КОМПЛЕКС ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ТРАВЫ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТОДОМ IN SILICO

ХИМОЧКО ТАТЬЯНА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0004-4923-2379; канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии клинического госпиталя, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД России по городу Москве», г. Москва, Россия, 127299, ул. Новая Ипатьевка, 3а, e-mail: domaxim@mail.ru

ПЕНЗИНА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0582-4730, Scopus Author ID: 7801655892, RSCI Author ID: 660282; канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры фармаци, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: penzina.tamara@yandex.ru

КУТАТЕЛАДЗЕ ГЕОРГИЙ РОДИОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0705-7435, Scopus Author ID: 57200538029, Researcher ID: Y-4800-2018, RSCI Author ID: 911517; канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармаци, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: goha-kut@mail.ru

КУДРИКОВА ЛЮДМИЛА ЕВДОКИМОВНА, ORCID ID: 0009-0001-4759-1528, Scopus Author ID: 6508246169, RSCI Author ID: 450815; канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармаци, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: lek212@mail.ru

Реферат. Введение. Трава тимьяна Маршалла в настоящее время не является официально применяемым лекарственным растительным сырьем, однако в народной медицине широко используется как болеутоляющее, ранозаживляющее, отхаркивающее и спазмолитическое средство. В ходе фитохимических исследований было установлено, что трава содержит фенольные соединения, представленные агликонами флавоноидов (лютеолин, апигенин), их 7-О-гликозидами, а также гидроксикоричными кислотами (кофейная и розмариновая кислоты).

Цель исследования - прогнозирование спектра биологической активности и связанных с ними механизмов действия соединений полифенольного комплекса экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла.

Материалы и методы. Объектом исследования являются соединения полифенольного комплекса настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла, заготовленной на территории Алтайского края. Для компьютерного прогнозирования биологической активности фенольных соединений применяли метод PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющий предсказать спектр активности соединений по структурной формуле на основе анализа взаимосвязей «структура – активность».

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования обнаружено, что у всех соединений с высокой вероятностью предполагается антиоксидантная и мембранопротекторная активность, что может быть связано с подавлением процессов окисления путем связывания свободного кислорода, свободных радикалов и ингибирования ферментов, отвечающих за образование свободных радикалов. Для кофейной кислоты, апигенина, лютеолина и их гликозидов спрогнозированы виды активности и механизмы действия, направленные на подавление воспалительного процесса. Для суммы флавоноидов ожидается проявление цитостатической и антинеопластической активности. **Выводы.** Полифенольный комплекс настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла потенциально может угнетать окислительные процессы, стабилизировать клеточный цикл и подавлять патологические экссудативные и пролиферативные процессы. Для оценки достоверности прогноза, полученные результаты необходимо проверить в реальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: тимьяна Маршалла, экстракционные препараты, настой, настойка, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, фармакологическая активность, компьютерное прогнозирование.

Для ссылки. Химочко Т. Г., Пензина Т. Н., Кутателадзе Г. Р., Кудрикова Л. Е. Комплекс фенольных соединений экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла: прогнозирование биологической активности методом *in silico* // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С. 55-60. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).55-60.

COMPLEX OF PHENOLIC COMPOUNDS OF EXTRACTIVE THYMUS MARSCHALLIANUS PREPARATIONS: IN SILICO PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

ХИМОЧКО ТАТЬЯНА Г., ORCID ID: 0009-0004-4923-2379; Cand. sc. med., Head of the Pulmonology Department, Clinical Hospital of the Federal State Healthcare Institution – Medical and Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation in Moscow, 3a Novaya Ipatovka str., 127299 Moscow, Russia; e-mail: domaxim@mail.ru

PENZINA TAMARA N., ORCID ID: 0000-0003-0582-4730, Scopus Author ID: 7801655892, RSCI Author ID: 660282; Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of Pharmacy, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., 656038 Barnaul, Altai Krai, Russia; e-mail: penzina.tamara@yandex.ru

KUTATELADZE GEORGIY R., ORCID ID: 0000-0002-0705-7435, Scopus Author ID: 57200538029, Researcher ID: Y-4800-2018, RSCI Author ID: 911517; Cand. sc. pharm., Senior Lecturer at the Department of Pharmacy, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., 656038 Barnaul, Altai Krai, Russia; e-mail: goha-kut@mail.ru

Abstract. Introduction. Currently, Marschall thyme herb (*Thymus marschallianus*) is currently not an officially used medicinal herbal raw material; however, it is widely used in folk medicine as an analgesic, wound healing, expectorant, and antispasmodic remedy. During phytochemical studies, it was found that the herb contains phenolic compounds represented by the aglycones of flavonoids, such as luteolin or apigenin, their 7-O-glycosides, and hydroxycinnamic acids, such as caffeic and rosmarinic acid. **Aim.** To predict the biological activity profile and related mechanisms of action of the complex of polyphenol compounds of extractive Marschall thyme herb preparations. **Materials and Methods.** The research focused on the polyphenolic complex compounds of infusion and tincture from Marschall thyme collected in Altai Krai. For computer-aided prediction of the biological activity of phenolic compounds, the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) method was used, which allows predicting the activity profile of compounds from the structural formula based on the analysis of the structure–activity relationships. **Results and Discussion.** The study found that for all compounds, it can be assumed with a high probability to be antioxidant and membrane-protective activity, which may be associated with the suppression of oxidation processes by binding free oxygen, free radicals, and inhibition of free radical formation-responsible enzymes. For caffeic acid, apigenin, luteolin and their glycosides, the predicted types of activity and mechanisms of action aimed at suppressing the inflammatory process. For the sum of flavonoids, the manifestation of cytostatic and antineoplastic activities is expected. **Conclusions.** Polyphenolic complex of the infusion and tincture of Marschall thyme herb can potentially inhibit oxidative processes, stabilize cell cycle and suppress pathological exudative and proliferative processes. To assess the credibility of the prognosis, the results should be tested in real *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: *Thymus marschallianus*, extractive preparations, infusion, tincture, flavonoids, hydroxycinnamic acids, pharmacological activity, computer-based prediction

For reference: Khimochko TG, Penzina TN, Kutateladze GR, Kudrikova LE. Complex of phenolic compounds of extractive *Thymus marschallianus* preparations: *In silico* prediction of biological activity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):55-60. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).55-60.

Введение. Трава тимьяна Маршалла в настоящее время не является официально применяемым лекарственным растительным сырьем, однако в народной медицине широко используются экстракционные препараты, получаемые из данного сырья как болеутоляющее, ранозаживляющее, отхаркивающее и спазмолитическое средство [1].

В результате предварительно проведенного фитохимического анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра установлен состав соединений полифенольного комплекса настоя и настойки травы тимьяна Маршалла. В настое обнаружены лютеолин-7-гликозид, апигенин-7-гликозид, розмариновая кислота; в настойке, в дополнение ранее упомянутым соединениям – агликоны лютеолин и апигенин, кофейная кислота [2].

Следующим этапом при изучении перспективных экстракционных препаратов, как правило является определение фармакологической активности. Однако, проведение базовых биомедицинских исследований для определения специфической фармакологической активности *in vitro* с применением биохимических тест-систем или на культуре клеток и тканей, а в дальнейшем *in vivo* на животных достаточно сложная, время- и ресурсозатратная задача. Поэтому, для оптимизации проведения подобных исследований в последнее время применяются различные методы компьютерного моделирования (*in silico*), которые позволяют провести прогнозирование возможных видов активности, и в дальнейшем – рационально спланировать, сократить время и сэкономить ресурсы при проведении экспериментов *in vitro* и *in vivo* [3, 4].

Цель исследования. Прогнозирование спектра биологической активности и связанных с ними

механизмов действия соединения полифенольного комплекса экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла.

Материалы и методы.

Объектом исследования являются соединения полифенольного комплекса настоя и настойки (экстрагент - спирт этиловый 40%), изготовленных из травы тимьяна Маршалла, заготовленной на территории Алтайского края.

Для компьютерного прогнозирования биологической активности индивидуальных фенольных соединений применяли метод PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанный сотрудниками научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича [5].

Метод основан на виртуальном анализе структурной формулы потенциального «лекарствоподобного» (drug-like) соединения, выделении функциональных групп и сравнении с данными обучающей выборки базы PASS.

Обучающая выборка базы данных PASS содержит в себе информацию о более 5000 видов активностей, молекулярных механизмов действия, а также зависимости «структура-активность» более 260000 соединений с известной биологической активностью, электронном строении их фармакофорных функциональных группах и комбинаций таких групп [5].

В настоящее время метод реализован в виде программного продукта, размещенного на веб-сервисе PASS Online (www.way2drug.com).

Структурные формулы прогнозируемых соединений представляли в виде MOL-файла, являющегося стандартом для компьютерного представления структурных формул химических соединений. MOL-файлы создавали и экспортировали с использованием химического редакто-

ра «ACD/ChemSketch 2.5» (Advanced Chemistry Development, Inc).

Результаты прогноза PASS представлен в виде упорядоченного списка наименований активностей, и вероятностей наличия (P_a - probability to be active) и отсутствия (P_i - probability to be inactive) каждого вида активности. Каждый показатель активности рассчитывается программой самостоятельно, независимо друг от друга, и их величина варьируется от 0 до 1.

Из всего спектра спрогнозированных видов активностей, только виды активности с $0,5 < P_a > P_i$ считаются перспективными для дальнейших фармакологических исследований.

Результаты и их обсуждение.

Как видно из данных *таблицы 1* у всех соединений с высокой вероятностью проявления предполагается наличие антиоксидантной и мембранопротекторной (агонист целостности мембран, ингибитор проницаемости мембран) активности, что может быть связано с подавлением процессов окисления путем связывания свободного кислорода, свободных радикалов и ингибирования ферментов, отвечающих за образование свободных радикалов - линолеатдиол-синтазы (катализирует синтез молекул окислительного стресса - оксипинонов из линолевой кислоты), липид-пероксидазы (участвует в перекисном окислении липидов с образованием свободных радикалов) и убихинол-цитохром С редуктазы (отвечает за перенос электронов к диффузно растворенному цитохрому С, через окисление мембранного убихинола с последующим образованием свободных радикалов) [6, 7, 8].

Кроме того, для кофейной кислоты, апигенина, лютеолина и их гликозидов спрогнозированы виды биологической активности и связанные с ними механизмы действия, направленные на подавление воспалительного процесса. Данные виды актив-

ностей могут быть опосредованы способностью ингибировать высвобождение гистамина всеми вышеуказанными соединениям, ингибировать лейкотриен-С4 синтазу (отвечает за синтез медиатора воспаления - лейкотриена С4 из лейкотриена А4 и восстановленного глутатиона) для кофейной кислоты и апигенина, ингибировать NO-образующую нитритредуктазу (катализирует превращение нитрит-иона в оксид азота) для кофейной кислоты и лютеолина, а также вступать в антагонизм с оксидом азота (вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и увеличение сосудистой проницаемости, способствуя экссудации жидкости, стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые запускают миграцию макрофагов в очаг воспаления) для лютеолина, лютеолин-7-О-гликозида и апигенин-7-О-гликозида (*таблица 2*) [9, 10, 11].

Оксидативный стресс и острое воспаление могут повысить вероятность возникновения патологической пролиферативной активности клеток и развития неопластического процесса, поэтому особое внимание было обращено на виды активности, указывающие на способность стабилизировать клеточный цикл (в частности процесс «программированной клеточной гибели» - апоптоз) и подавлять процессы опухолевого роста.

Согласно данным *таблицы 3*, для суммы флавоноидов экстракционных препаратов тимьяна Маршалла ожидается проявление цитостатической и антинеопластической активности. Анализ предсказанных механизмов действия позволяет предположить, что флавоноиды тимьяна Маршалла способны угнетать матриксную металлопротеиназу-9 (фермент связанный с ремоделированием тканей путем влияния на матрикс-ассоциированные факторы роста, при повышенной экспрессии способен вызвать

Таблица 1

Влияние полифенольного комплекса на окислительные процессы

Table 1

The effects of the polyphenol complex on oxidative processes

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Агонист целостности мембран	0,955/0,003	0,956/0,003	0,965/0,003	0,981/0,001	0,539/0,036	0,983/0,001
Ингибитор проницаемости мембран	0,809/0,009	0,785/0,012	0,953/0,002	0,976/0,001	0,946/0,002	0,974/0,001
Антиоксидантная	0,603/0,005	0,539/0,005	0,775/0,004	0,841/0,003	0,732/0,004	0,831/0,003
Связывание активного кислорода	0,672/0,010	0,433/0,078	0,530/0,041	-	0,557/0,033	-
Связывание свободных радикалов	0,647/0,005	0,745/0,003	0,755/0,003	0,951/0,001	0,719/0,004	0,949/0,001
Ингибитор линолеатдиол-синтазы	0,839/0,005	0,757/0,008	0,526/0,032	-	0,530/0,031	-
Ингибитор липидпероксидазы	0,570/0,011	0,719/0,005	0,740/0,004	0,933/0,002	0,695/0,005	0,926/0,002
Ингибитор убихинол-цитохром С редуктазы	0,843/0,019	0,752/0,049	0,873/0,011	0,464/0,168	0,902/0,005	0,523/0,140

Влияние полифенольного комплекса на воспалительные процессы

Table 2

The effects of the polyphenol complex on inflammatory processes

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Противовоспалительная	0,651/0,023	0,453/0,072	0,661/0,021	0,718/0,014	0,644/0,024	0,707/0,015
Ингибитор нитритредуктазы (NO-образующая)	0,655/0,006	0,388/0,042	0,720/0,004	-	-	-
Антагонист оксида азота	0,338/0,010	0,249/0,022	0,551/0,004	0,582/0,004	0,444/0,006	0,564/0,004
Ингибитор лейкотриен-С4 синтазы	0,520/0,007	0,449/0,020	0,423/0,028	-	0,438/0,024	-
Ингибитор высвобождения гистамина	0,584/0,013	0,389/0,097	0,830/0,003	0,719/0,004	0,791/0,003	0,693/0,005

Таблица 3

Влияние полифенольного комплекса на пролиферативную активность клеток и неопластический процесс

Table 3

The effect of the polyphenol complex on the proliferative activity of cells and the neoplastic process

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Антиканцерогенная	-	0,398/0,031	0,690/0,009	0,935/0,002	0,641/0,011	0,926/0,002
Цитостатическая	0,293/0,071	-	0,551/0,018	0,832/0,006	0,540/0,020	0,822/0,006
Антинеопластическая	0,530/0,063	-	0,783/0,014	0,830/0,009	0,774/0,015	0,828/0,009
Агонист апоптоза	0,711/0,014	0,476/0,045	0,866/0,005	0,778/0,009	0,847/0,005	0,754/0,011
Ингибитор теломеразы	0,221/0,006	0,101/0,047	0,542/0,003	0,318/0,004	0,462/0,003	0,260/0,005
Ингибитор экспрессии HIF1 α	0,841/0,009	0,686/0,022	0,964/0,003	0,904/0,005	0,911/0,005	0,900/0,005
Ингибитор экспрессии MMP9	0,831/0,003	0,730/0,005	0,777/0,004	0,421/0,045	0,780/0,004	0,455/0,037
Ингибитор NADH-зависимой фумаратредуктазы	0,806/0,002	0,480/0,005	-	-	0,370/0,015	-
Усилитель экспрессии гена TP53	0,776/0,014	0,632/0,041	0,916/0,004	0,951/0,003	0,873/0,006	0,951/0,003
Ингибирование ядерного фактора транскрипции каппа В	0,343/0,009	0,182/0,033	0,503/0,005	0,373/0,008	0,458/0,005	0,356/0,009
Ингибитор экспрессии фактора некроза опухоли (TNF)	0,765/0,004	0,744/0,005	0,635/0,010	0,264/0,130	0,609/0,012	0,258/0,134
Ингибитор экспрессии гена BRAF	0,644/0,004	0,338/0,018	0,138/0,064	-	0,179/0,045	-

дегенеративные заболевания), а также уменьшать экспрессию ряда белковых факторов, запускающих неконтролируемую клеточную пролиферацию и адаптацию опухолевых клеток к гипоксии - фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (белковый фактор, запускающий многоплановые механизмы адаптации к гипоксии и повышения способности тканей к

переживанию неблагоприятных воздействий; играет ведущую роль в механизмах адаптации при гипоксии (опухолевых клеток), фактор некроза опухоли (обуславливает некроз опухолевых клеток, стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, активирует пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток) [12, 13].

В то же время все исследуемые соединения способны усиливать экспрессию гена-супрессора опухолевого роста TP53 (кодирует транскрипционный белок p53, регулирующий экспрессию других генов и опосредующий остановку клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз) [14].

Кроме того, уникальными для кофейной кислоты можно считать возможность подавлять фермент NADH-зависимую фумаратредуктазу (позволяет поддерживать митохондриальный энергетический метаболизм в микроокружении опухоли при анаэробных условиях) и экспрессию гена BRAF (кодирует цитозольную серин/треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембранных тирозинкиназных рецепторов к ядру), а для лютеолина - ингибировать ядерный фактор транскрипции каппа В, ингибировать теломеразу (фермент, отвечающий за добавление особых повторяющихся последовательностей нуклеотидов к 3'-концу ДНК на участках теломер с использованием матрицы РНК, при опухолевом росте наблюдается повышенная экспрессия данного фермента, что приводит к неограниченному клеточному росту) [15, 16].

Выводы.

Полученные при проведении компьютерного моделирования данные позволяют предположить, что полифенольный комплекс настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла потенциально может угнетать окислительные процессы, влияя на процессы возникновения окислительных молекул путем изменения активности ферментных систем, а также стабилизировать клеточный цикл, подавлять патологические экссудативные и пролиферативные процессы, в том числе опухолевый рост, влияя на экспрессию ряда ферментов и генов.

В дальнейшем, для оценки достоверности прогноза, полученные результаты необходимо проверить в реальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nabavi SM, Marchese A, Izadi M, Curti V et al. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. Food Chem. 2015;173: 339–347. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.10.042
2. Химочко Т. Г., Пензина Т. Н., Кудрикова Л. Е. Состав фенольных соединений тимьяна Маршалла, произрастающего на территории Алтайского края, их сравнительная оценка в экстракционных препаратах // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т. 122, № 1. – С. 75-79. [Khimochko TG, Penzina TN, Kudrikova LE. Sostav fenol'nykh soedineniy tim'yana Marshalla, proizrastayushchego na territorii Altayskogo kraya, ikh sravnitel'naya otsenka v ekstraktsionnykh preparatakh [The composition of phenolic compounds of Marshall thyme, growing in the Altai Krai, their comparative assessment in extraction preparations]. Meditsinskiy vestnik MVD [MIA Medical Bulletin]. 2023; 1 (122): 75-79. (In Russ.). https://мвд.рф/upload/site1/document_journal/MV-1-2023.pdf
3. Wagner JA, Dahlem AM, Hudson LD, et al. Application of a Dynamic Map for Learning, Communicating, Navigating, and Improving Therapeutic Development. Clin Transl Sci. 2018; 11(2):166-174. DOI: 10.1111/cts.12531
4. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, et al. A Guide to In Silico Drug Design. Pharmaceutics. 2023; 15(1): 49. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010049
5. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014; 50(3): 444-457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1
6. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, et al. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. Adv Nutr. 2015; 6(5): 513-540. DOI: 10.3945/an.114.007732
7. Chukwuebuka NB, Elias DTM, Ijega AE et al. Changes in Antioxidant Enzymes Activities and Lipid Peroxidase Level in Tissues of Stress-induced Rats. Biomed Pharmacol J. 2021; 14(2): 583-596. DOI: 10.13005/bpj/2161
8. Genova ML, Pich MM, Biondi A et al. Mitochondrial Production of Oxygen Radical Species and the Role of Coenzyme Q as an Antioxidant. Experimental Biology and Medicine. 2003; 228(5): 506-513. DOI:10.1177/15353702-0322805-14
9. Lam BK, Austen KF. Leukotriene C4 synthase: a pivotal enzyme in cellular biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002; 68-69: 511-520. DOI:10.1016/s0090-6980(02)00052-7
10. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 105-111. [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, Novgorodtseva TP. Rol' oksida azota v patofiziologii i lechenii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of nitric oxide in the pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2019; 71: 105-111. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
11. Papi S, Ahmadizar F, Hasanvand A. The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. Immunopathol Persa. 2019; 5(1): e08. DOI:10.15171/ipp.2019.08.
12. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т.4, №4. – С. 207-213. [Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. Rol' gipoksiynogo signal'nogo puti v adaptatsii kletok k gipoksii [The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia]. RMZh. Meditsinskoe obozrenie [Russian Medical Inquiry]. 2020; 4(4):207–213. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

13. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24): 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739
14. Marei HE, Althani A, Afifi N et al. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int.* 2021; 21: 703. DOI: 10.1186/s12935-021-02396-8
15. Tomitsuka E, Kita K, Esumi H. The NADH-fumarate reductase system, a novel mitochondrial energy metabolism, is a new target for anticancer therapy in tumor microenvironments. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1201: 44-49. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05620.x
16. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акиньшина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа В (NF-кВ) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 3-8. [Klaan NK, Pronina TA, Akin'shina LP, Reshetnikova VV. Yadernyy faktor kappa B (NF-kB) v kachestve misheni dlya deystviya prirodnykh protivopukholevykh soedineniy [Nuclear factor kappa B (NF-kB) as a target for natural anticancer compounds]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]*. 2014; 1(13): 3-8. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21280097_85567757.pdf