



© Н.С. Бендерский¹, С.В. Тимофеева¹, С.Ю. Филиппова¹, Н.В. Гненная¹,
 Т.В. Чембарова¹, И.В. Межевова¹, Л.Ю. Владимирова¹, Ю.С. Шатова¹, Е.Н. Черникова¹,
 Е.Ю. Златник¹, А.Б. Сагакянц¹, М.К. Шатова², О.Н. Буров³, Е.А. Дженкова¹, А.Н. Шевченко¹,
 М.А. Коновальчик¹, Е.А. Лисутина⁴, А.Ю. Максимов¹, О.И. Кит¹

Цитостатическая активность нового синтетического соединения куркумоберберина и его межлекарственное взаимодействие с доксорубицином на культурах клеток рака молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Nikita S. Benderskii¹, Sofia V. Timofeeva¹, Svetlana Yu. Filippova¹, Nadezhda V. Gnennaya¹,
 Tatiana V. Chembarova¹, Irina V. Mezhevoval¹, Lyubov Yu. Vladimirova¹, Iuliana S. Shatova¹,
 Elena N. Chernikova¹, Elena Yu. Zlatnik¹, Alexander B. Sagakyants¹, Mariia K. Shatova²,
 Oleg N. Burov³, Elena A. Dzhenkova¹, Alexey N. Shevchenko¹, Maria A. Konovalchik¹,
 Elizaveta A. Lisutina⁴, Alexey Yu. Maksimov¹, Oleg I. Kit¹

Cytostatic Activity of a Novel Synthetic Curcumberberine Conjugate and its Pharmacological Interaction with Doxorubicin in Breast Cancer Cell Cultures

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation
³Southern Federal University, Rostov-on-Don, the Russian Federation
⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Актуальность проблемы лечения рака молочной железы (РМЖ) обуславливает непрерывный поиск новых противоопухолевых агентов. Вторичные метаболиты растений обладают высоким терапевтическим потенциалом, однако их практическое применение лимитировано низкой биодоступностью, что диктует необходимость химического конструирования новых водорастворимых молекул.

Цель. Изучить цитостатическое действие нового синтетического водорастворимого соединения куркумоберберина на культуры постоянных клеточных линий РМЖ *in vitro* в самостоятельном варианте и при сочетанном применении с доксорубицином.

Материалы и методы. Исследование антипролиферативных свойств синтезированного конъюгата проведено на клеточных линиях РМЖ MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (люминальный с экспрессией HER2+) и BT-20 (трижды негативный), а также на интактных фибробластах кожи. Клетки инкубировали 48 ч с куркумоберберинем (в диапазоне концентраций от 0,195 до 50 мкМ), доксорубицином или их комбинациями. Оценку жизнеспособности осуществляли с помощью колориметрического МТТ-теста с расчетом IC₅₀. Характер фармакодинамического взаимо-

Introduction. The persistent challenge of treating breast cancer (BC) drives the search for novel antitumor agents. Plant secondary metabolites offer significant therapeutic potential, but their clinical application is often hindered by low bioavailability, creating a need for the rational design of new, water-soluble molecules.

Aim. To evaluate the *in vitro* cytotoxic activity of a novel, synthetic, water-soluble compound named curcumberberine against established breast cancer cell lines, both as a monotherapy and in combination with doxorubicin.

Materials and Methods. The antiproliferative effects of the synthesized conjugate were assessed on the following BC cell lines: MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (luminal, HER2-expressing), and BT-20 (triple-negative), as well as on normal skin fibroblasts. Cells were incubated for 48 hours with curcumberberine (0.195 to 50 μM), doxorubicin, or their combinations. Viability was measured using a colorimetric MTT assay, and half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values were calculated. The nature of the drug interaction (synergy, additivity, or antagonism) was analyzed

действия препаратов анализировали с использованием модели Zero interaction potency (ZIP) в программной среде SynergyFinderPlus.

Результаты. При моно воздействии куркумоберберин продемонстрировал умеренную дозозависимую цитостатическую активность. Значения IC_{50} составили $54,2 \pm 13,3$ мкМ для линии MDA-MB-453, $68,0 \pm 5,7$ мкМ для BT-20 и $70,5 \pm 10,4$ мкМ для BT-474. Достоверное снижение жизнеспособности опухолевых клеток по сравнению с неопухолевыми фибробластами регистрировалось преимущественно при концентрациях 25–50 мкМ. При сочетанном применении куркумоберберина и доксорубина синергетического взаимодействия не выявлено ни на одной из линий. Наиболее выраженный фармакологический антагонизм зафиксирован на клетках BT-474 (интегральный показатель синергии составил $-19,0$), где комбинация препаратов индуцировала эффект гормезиса. В культурах BT-20 и MDA-MB-453 регистрировалось взаимодействие со слабо выраженным антагонизмом (от -8 до -10).

Выводы. Новый водорастворимый конъюгат куркумоберберин обладает дозозависимым цитостатическим действием в отношении культур клеток РМЖ при концентрациях 25–50 мкМ. Комбинированное применение данного соединения с доксорубином нецелесообразно ввиду развития выраженного фармакологического антагонизма. Исследуемый агент требует дальнейшего изучения механизмов внутриклеточного метаболизма и тестирования в комбинации с препаратами иных фармакологических групп.

Ключевые слова: вторичные метаболиты растений; рак молочной железы; куркумин; берберин; куркумоберберин; доксорубин

Для цитирования: Бендерский Н.С., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Владимирова Л.Ю., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Шатова М.К., Буров О.Н., Дженкова Е.А., Шевченко А.Н., Коновальчик М.А., Лисутина Е.А., Максимов А.Ю., Кит О.И. Цитостатическая активность нового синтетического соединения куркумоберберина и его межлекарственное взаимодействие с доксорубином на культурах клеток рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 701-710.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2669>

✉ Контакты: Бендерский Никита Сергеевич, cornance@yandex.ru

Введение

Злокачественные новообразования молочной железы (РМЖ) продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной клинической онкологии. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 2,3 млн новых случаев заболевания, при этом показатель смертности достигает 670 тыс. случаев в год [1]. Высокая эпидемиологическая значимость данной нозологии обуславливает масштабные социально-экономические потери для мирового сообщества, объем которых оценивается в 2,54 трлн долларов США, что составляет порядка 1,65 % мирового ВВП [2].

Актуальные протоколы ведения пациенток с РМЖ основаны на комплексном применении хирургических вмешательств, лучевой и системной

using the Zero Interaction Potency (ZIP) model in the SynergyFinderPlus software.

Results. As a monotherapy, curcumberberine demonstrated moderate dose-dependent cytostatic activity. The IC_{50} values were 54.2 ± 13.3 μ M for the MDA-MB-453 line, 68.0 ± 5.7 μ M for BT-20, and 70.5 ± 10.4 μ M for BT-474. A statistically significant decrease in tumor cell viability compared to non-tumor fibroblasts was recorded predominantly at concentrations of 25–50 μ M. The combined application of curcumberberine and doxorubicin did not exhibit synergy in any tested cell line. The most pronounced pharmacological antagonism was observed in BT-474 cells (integral synergy score: -19.0), where the drug combination induced a hormetic effect (hormesis). Interactions characterized by mild antagonism (scores between -8 and -10) were registered in BT-20 and MDA-MB-453 cultures.

Conclusion. The novel water-soluble conjugate, curcumberberine, exhibits dose-dependent cytostatic activity against BC cell cultures at concentrations of 25–50 μ M. Its combined use with doxorubicin is not recommended due to the development of pronounced pharmacological antagonism. Further investigation into the intracellular metabolism of this agent and its testing in combination with drugs from other pharmacological classes is warranted.

Keywords: plant secondary metabolites; breast cancer; curcumin; berberine; curcumberberine; doxorubicin

For Citation: Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezhda V. Gnennaya, Tatiana V. Chembarova, Irina V. Mezhnevova, Nikita S. Benderskii, Lyubov Yu. Vladimirova, Iuliana S. Shatova, Elena N. Chernikova, Elena Yu. Zlatnik, Mariia K. Shatova, Oleg N. Burov, Elena A. Dzhenkova, Alexey N. Shevchenko, Maria A. Konovalchik, Elizaveta A. Lisutina, Alexey Yu. Maksimov, Oleg I. Kit. Cytostatic activity of a novel synthetic curcumberberine conjugate and its pharmacological interaction with doxorubicin in breast cancer cell cultures. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 701-710.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2669>

лекарственной терапии. В структуре последней, несмотря на значительный прогресс в области разработки таргетных препаратов, классическая цитотоксическая химиотерапия по-прежнему остается одним из фундаментальных и неотъемлемых методов лечения. В частности, препараты антрациклинового ряда, включая доксорубин, сохраняют свою значимость в качестве базовых компонентов стандартизированных схем химиотерапевтического воздействия [3–5].

Тем не менее эффективность применения традиционных схем химиотерапии ограничивается неизбирательным цитотоксическим действием на интактные ткани и развитием резистентности опухолевых клеток. В этой связи преодоление существующих клинических барьеров путем создания перспективных фармакологически активных структур с противоопухолевым действием определяет приоритетное направление развития современной онкологии [6].

Учитывая, что фундаментальной базой для синтеза подавляющего большинства внедренных в клиническую практику химиотерапевтических агентов послужили именно природные макромолекулы, закономерным этапом развития данной области становится всестороннее изучение биологически активных комплексов растительной природы [7]. Одним из наиболее изученных классов таких веществ являются вторичные метаболиты растений, которые представляют собой обширную группу соединений (включая полифенолы, алкалоиды, терпены и т. д.), способных проявлять плейотропное, цитостатическое и проапоптотическое действие. В частности, куркумин (полифенольное соединение) и берберин (изохинолиновый алкалоид) по результатам доклинических исследований продемонстрировали способность модулировать внутриклеточные сигнальные каскады, что обуславливает ингибирование пролиферации, миграции и инвазивного потенциала опухолевых клеток [8, 9].

Тем не менее непосредственное использование нативных растительных экстрактов и субстанций в клинической практике невозможно и сопряжено с рядом фундаментальных ограничений [10, 11]. В частности, эффективность чистого куркумина и берберина как самостоятельных противоопухолевых агентов ограничивается их физико-химическими характеристиками: низкой растворимостью в водной среде, ускоренной системной элиминацией, слабой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и критически низкой биодоступностью [12, 13].

Для преодоления указанных фармакокинетических барьеров методами направленного химического синтеза было получено новое гибридное органическое соединение — куркумоберберин (рис. 1) [14]. Ковалентное связывание молекул берберина и куркумина посредством гидролизуемой связующей группы направлено на существенное улучшение физико-химических характеристик обоих исходных компонентов,

обеспечивая водорастворимость и структурную стабильность итоговой молекулы. Ожидается, что подобная структурная модификация позволит не только повысить общую биодоступность, но и обеспечить избирательность действия и проникающую способность соединения в отношении опухолевых клеток с последующим высвобождением активных метаболитов под действием внутриклеточных эстераз. Цель исследования — изучить цитостатическое действие нового синтетического соединения куркумоберберина на культуры клеток РМЖ *in vitro* в самостоятельном варианте и при сочетанном применении с доксорубицином.

Материалы и методы

Исследуемое синтетическое соединение куркумоберберин (9-(2-(4-((1E,6E)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenoxy)-2-oxoacetoxy)-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride) было получено путем направленного химического синтеза. К раствору 1 ммоль (340 мг) берберина в 10 мл абсолютного ацетонитрила по каплям добавляли раствор 1,5 ммоль оксалилхлорида в 5 мл абсолютного ацетонитрила при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке в течение 10 мин до изменения цвета реакционной смеси с красного на желто-оранжевый. На следующем этапе в систему по каплям вводили раствор 2 ммоль куркумина в абсолютном ацетонитриле с последующим перемешиванием в течение 15 мин до формирования оранжевого осадка. Полученный осадок отфильтровывали с использованием фильтра Шотта, промывали холодным ацетонитрилом и диэтиловым эфиром, после чего перекристаллизовывали из ацетонитрила и высушивали над ангидроном в вакуум-эксикаторе (выход продукта составил 76 %, температура плавления — 124–126 °С) [14]. Синтезированное

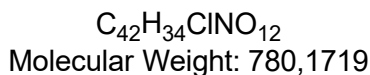
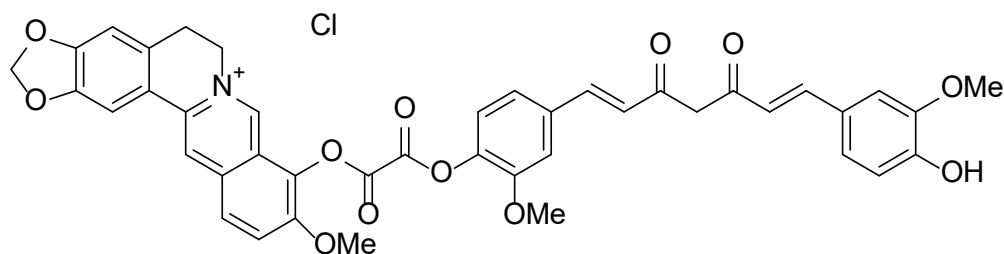


Рис. 1. Структурная формула куркумоберберина
Fig. 1. Chemical structure of curcumberberine

соединение, в отличие от нативного куркумина, обладало полной растворимостью в воде. Для проведения экспериментов *in vitro* препарат растворяли с получением базового стокового раствора. В качестве препарата сравнения и агента для оценки сочетанного воздействия применялся коммерческий препарат доксорубина (Доксорубин-ЛЭНС®, 50 мг/25 мл).

Биологическая активность соединений оценивалась на постоянных клеточных линиях РМЖ человека: MDA-MB-453 (ER-, PR-, HER2+), BT-474 (ER+, PR+, HER2+) и BT-20 (ER-, PR-, HER2-), полученных из коллекции культур клеток позвоночных ФГБУН Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург). В качестве неопухолевого контроля использовались первичные фибробласты, выделенные путем ферментативной обработки (коллагеназа I типа, 300 ед/мл, ПанЭко, Россия) фрагментов интактной кожи, полученных при хирургическом лечении РМЖ в отделении опухолей костей, кожи и мягких тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). Клеточные культуры поддерживали в стандартных инкубационных условиях при 37 °С и содержании CO₂ 5,0 % в полной питательной среде на основе DMEM (глюкоза — 25 ммоль/л) (Servicebio, Китай) с добавлением 10 % (для опухолевых линий) или 20 % (для фибробластов) фетальной телячьей сыворотки (Hyclone, США), 1 % L-глутамин (Биолот, Россия) и антибиотиков (1 % пенициллина-стрептомицина для опухолевых культур или 1 % гентамицина для культуры фибробластов, Биолот, Россия).

Оценку цитотоксического и цитостатического действия соединений осуществляли с помощью

колориметрического МТТ-теста [15]. Клеточную суспензию высевали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в 100 мкл полной питательной среды. После адгезии монослоя культуральную среду заменяли на среду, содержащую исследуемые препараты в серии двукратных разведений. В рамках оценки монодействия клетки инкубировали с куркумоберберин в диапазоне концентраций от 0,195 до 50 мкМ и доксорубином в концентрациях от 0,058 до 15 мкМ. Каждый вариант опыта ставили в 8 повторах. Время экспериментальной экспозиции составило 48 ч. После чего оптическую плотность растворов формазана регистрировали при длине волны 540 нм, рассчитывая жизнеспособность клеток в процентах по отношению к интактному контролю. Каждый независимый эксперимент воспроизводили трехкратно. Показатель полумаксимального ингибирования (IC₅₀) вычисляли на основе построения логарифмических кривых «доза-ответ» с использованием онлайн-инструмента IC₅₀ Calculator (AAT Bioquest, Inc., США).

Для определения характера фармакодинамического взаимодействия при совместном применении куркумоберберина (в концентрациях 6,25; 12,5; 25 и 50 мкМ) и доксорубина (1,875; 3,75; 7,5 и 15 мкМ) применяли вычислительную математическую модель нулевой эффективности взаимодействия (Zero interaction potency, ZIP). Интегральный показатель оценки синергии (Synergy Score, SS) рассчитывали с использованием аналитического веб-инструмента SynergyFinderPlus (<https://synergyfinderplus.org/>). Согласно используемой методологии, значения SS > 10 интерпретировались как выраженный

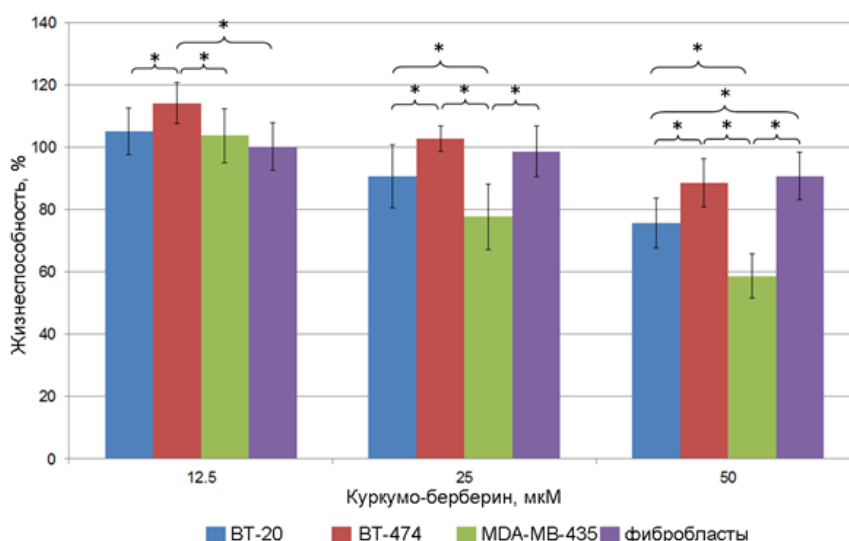


Рис. 2. Антипролиферативное действие алкалоида куркумоберберина в отношении культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 и фибробластов подкожной клетчатки; * различия между средними значениями достоверны, $p < 0.05$

Fig. 2. Antiproliferative effect of the alkaloid curcuminoberberine against breast cancer (BC) cell lines (MDA-MB-453, BT-474, and BT-20) and subcutaneous tissue fibroblasts; * statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the respective control

синергизм, значения в диапазоне от -10 до 10 свидетельствовали об аддитивном характере взаимодействия, а показатели < -10 указывали на антагонизм препаратов [16].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в программном обеспечении MS Excel с вычислением среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка цитостатического действия синтезированного соединения куркумоберберина в монорежиме продемонстрировала его способность ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, однако статистически значимая разница в чувствительности между опухолевыми и интактными клетками регистрировалась преимущественно при использовании высоких концентраций (рис. 2).

Анализ данных МТТ-теста показал, что статистически значимые различия в показателях жизнеспособности между нормальными фибробластами кожи и опухолевой линией MDA-MB-453 фиксировались только при концентрациях КБ 25 и 50 мкМ. В частности, при воздействии 50 мкМ КБ выживаемость клеток MDA-MB-453 снижалась до $58,6 \pm 7,1 \%$, тогда как в культуре интактных фибробластов она составляла $90,7 \pm 7,6 \%$ ($p < 0,05$). Для клеточной культуры BT-20 достоверное цитотоксическое действие по сравнению с неопухолевым контролем наблюдалось исключительно при максимальной исследованной дозе препарата (50 мкМ, $p < 0,05$).

Наименьшую чувствительность к действию КБ продемонстрировала линия BT-474 — на всем диапазоне тестируемых концентраций уровень выживаемости клеток статистически значимо не отличался от такового в культуре фибробластов ($p > 0,05$), а при концентрации 12,5 мкМ даже незначительно его превышал ($114,1 \pm 6,5 \%$ против $100,2 \pm 7,6 \%$ соответственно, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ ингибирующей активности выявил, что КБ обладает умеренным цитостатическим потенциалом (рис. 3). Расчетные значения полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составили $54,2 \pm 13,3$ мкМ для линии MDA-MB-453, $68,0 \pm 5,7$ мкМ для BT-20 и $70,5 \pm 10,4$ мкМ для BT-474. Препарат сравнения доксорубицин ожидаемо проявил значительно более выраженную противоопухолевую активность с показателями IC_{50} — $0,94 \pm 0,1$ мкМ, $0,51 \pm 0,04$ мкМ и $10,4 \pm 1,8$ мкМ соответственно.

Оценка фармакодинамического взаимодействия КБ и доксорубицина при их сочетанном применении выявила отсутствие синергетического эффекта на всех исследованных клеточных линиях РМЖ (рис. 4).

Наиболее выраженный фармакологический антагонизм препаратов зарегистрирован на культуре BT-474, для которой интегральный показатель оценки синергии (SS) по модели ZIP составил -19 ($p = 2,74 \times 10^{-37}$). Нарастание антагонистического взаимодействия на данной линии наблюдалось при увеличении концентрации КБ от 6,25 до 25 мкМ, что сопровождалось прогрессирующим снижением цитотоксической эффективности антрациклина во всем диапазоне его дозировок. Более того, при комбинации 25 мкМ КБ с 3,75–7,5 мкМ доксорубицина фиксировался парадоксальный эффект гормезиса — вместо ожидаемого снижения жизнеспособности клеток

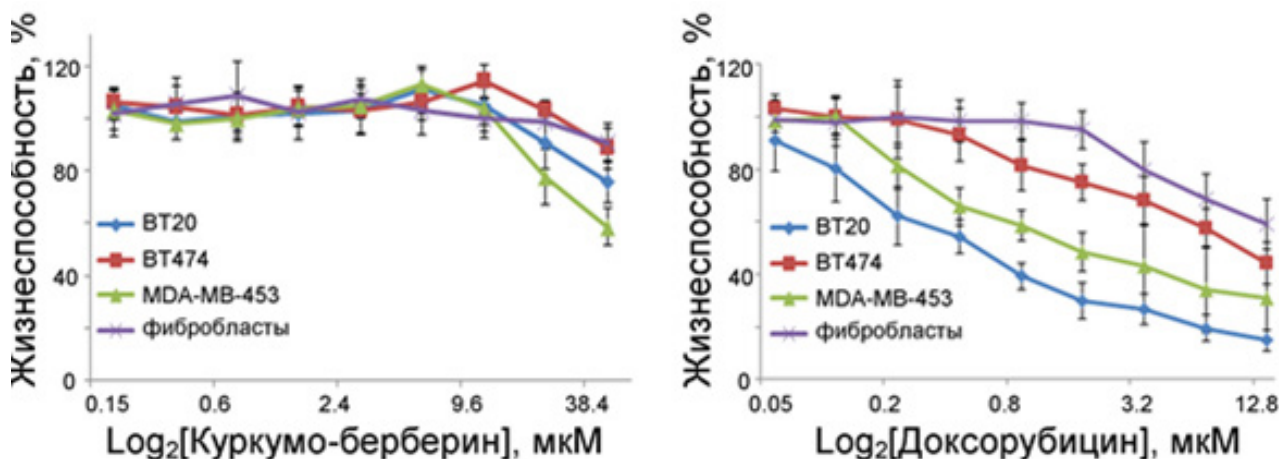


Рис. 3. Цитостатическая активность алкалоида куркумоберберина в отношении клеточных культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 в сравнении с доксорубицином

Fig. 3. Cytostatic activity of curcumin compared to doxorubicin in MDA-MB-453, BT-474, and BT-20 BC cell lines

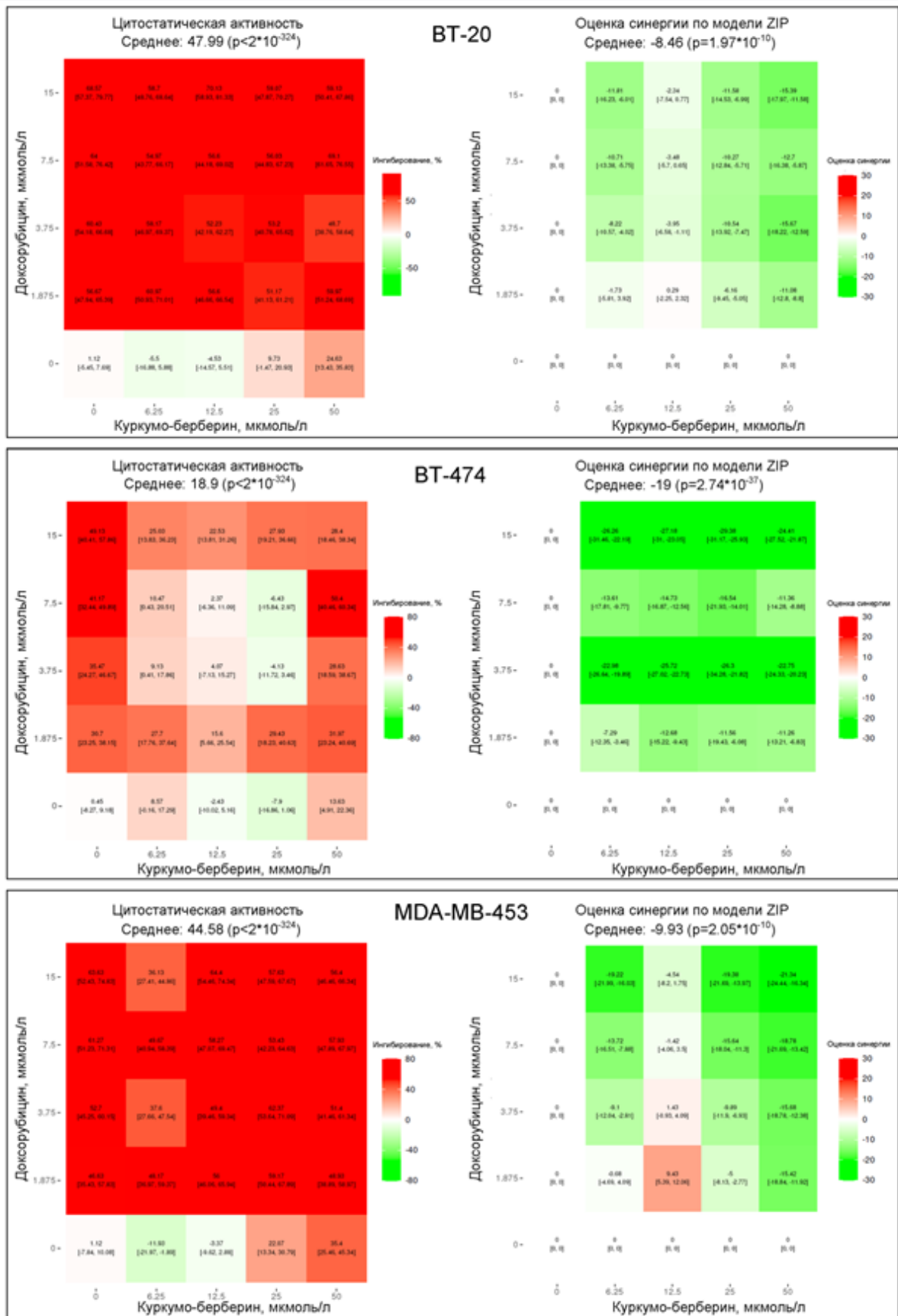


Рис. 4. Цитостатическое действие доксорубина и алкалоида куркумоберберина на клетки культур рака молочной железы при совместном применении и показатель оценки синергии для сочетания двух тестируемых соединений
 Fig. 4. Cytostatic effect of doxorubicin and the alkaloid curcumberberine on BC cell cultures in combination, and the synergy assessment index for the combination of the two tested compounds

(на 35,47–41,17 %) наблюдался ее прирост на 4,13–6,43 %. Необходимо отметить, что применение КБ в данной концентрации в самостоятельном варианте также индуцировало эффект гормезиса, вызывая незначительное увеличение жизнеспособности культуры ВТ-474 по сравнению с контрольной группой.

В культурах ВТ-20 и MDA-MB-453 характер взаимодействия двух соединений расценивался как аддитивный со слабовыраженным антагонизмом — интегральный показатель SS находился в диапазоне от -8 до -10 (для линии ВТ-20 средний SS составил -8,46, $p = 1,97 \times 10^{-10}$; для линии MDA-MB-453 средний SS составил -9,93, $p = 2,05 \times 10^{-10}$). Наименьшие значения SS (наиболее выраженный антагонизм) фиксировались в области низких концентраций обоих агентов. В отличие от культуры ВТ-474, в зонах проявления эффекта гормезиса для линий ВТ-20 и MDA-MB-453 наблюдалось локальное снижение уровня антагонизма. При этом наиболее эффективное совместное ингибирование опухолевых клеток данных линий достигалось при использовании куркумоберберина в концентрации 12,5 мкМ.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования была осуществлена комплексная оценка противоопухолевой активности нового водорастворимого синтетического конъюгата — куркумоберберина. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у данного соединения дозозависимого цитостатического действия, избирательность которого варьирует в зависимости от молекулярно-биологического профиля опухолевых клеток. Установлено, что статистически значимый цитотоксический эффект, превосходящий таковой в отношении интактных фибробластов, достигается преимущественно при использовании высоких концентраций препарата. Это указывает на наличие определенного терапевтического окна, однако умеренные значения полумаксимального ингибирования (IC_{50}) свидетельствуют о том, что прямая цитотоксичность куркумоберберина значительно уступает классическим антрациклинам.

Особого внимания заслуживает гетерогенность клеточного ответа различных линий РМЖ. Наибольшую резистентность к монодействию продемонстрировала люминальная HER2-позитивная линия ВТ-474, в которой при воздействии определенных концентраций фиксировался эффект гормезиса — стимуляция клеточной жизнеспособности в ответ на воздействие потенциально токсического агента. Подобный феномен может быть обусловлен активацией ком-

пенсаторных механизмов клеточного выживания и стресс-ответа [17]. Вероятно, полифенольная составляющая гибридной молекулы в сублетальных дозах способна индуцировать внутриклеточные антиоксидантные системы, что нивелирует цитотоксический стресс и парадоксальным образом способствует сохранению пролиферативного потенциала опухолевой клетки.

Анализ фармакодинамического взаимодействия куркумоберберина с доксорубицином выявил принципиально важный антагонистический характер их сочетанного действия, наиболее выраженный на культуре ВТ-474. Данный факт требует детального осмысления с позиций молекулярной фармакологии. Известно, что одним из ключевых механизмов цитотоксического действия доксорубицина является генерация активных форм кислорода (АФК) и индукция оксидативного повреждения ДНК [18]. В то же время гибридная молекула куркумоберберина, сохраняющая структурные элементы куркумина, потенциально обладает антиоксидантной активностью. Взаимоисключающие механизмы действия могут приводить к тому, что куркумоберберин выступает в роли клеточного протектора, перехватывая свободные радикалы и блокируя доксорубицин-индуцированный апоптоз [19]. Кроме того, нельзя исключать вероятность фармакокинетического антагонизма на уровне клеточных транспортных систем. Совместное применение исследуемых препаратов может приводить к их конкуренции за инфлюксные переносчики (семейство SLC) или к модуляции активности эффлюксных помп множественной лекарственной устойчивости (в частности, ABCB1/P-гликопротеина), что в конечном итоге приводит к парадоксальному снижению внутриклеточной концентрации основного цитостатика [20, 21].

Подобное концентрационно-зависимое изменение характера фармакодинамического ответа не является единичным наблюдением и находит подтверждение в современной научной литературе при изучении других комбинаций антрациклинов с алкалоидами растительного происхождения [22, 23]. В частности, в фундаментальной работе S. Ghosh и соавт. (2020), посвященной оценке эффективности сочетанного применения доксорубицина и винкристина на моделях РМЖ, было убедительно продемонстрировано, что синергетическое усиление цитотоксического эффекта регистрируется лишь в строго определенном диапазоне доз. Дальнейшее повышение концентрации растительного алкалоида в данной комбинации закономерно приводило к развитию выраженного антагонизма [24]. Это подтверждает гипотезу о том, что межлекарственные взаимодействия полифенольно-алкалоидных комплексов с традиционными химио-

терапевтическими агентами носят выраженный нелинейный характер и критически зависят от дозового соотношения компонентов [25].

Следовательно, несмотря на успешное решение фундаментальной физико-химической проблемы нативных вторичных метаболитов растений (достижение абсолютной водорастворимости), биологическое поведение синтезированного гибрида в условиях комбинированного применения оказалось сложнее предполагаемого аддитивного или синергетического эффекта. Выявленный фармакологический антагонизм с антрациклинами накладывает существенные ограничения на перспективу их одновременно использования.

Заключение

В представленном исследовании осуществлена комплексная оценка биологической активности нового синтетического водорастворимого соединения куркумоберберина на моделях РМЖ *in vitro*. Установлено, что исследуемый конъюгат при моновоздействии обладает умеренным дозозависимым цитостатическим действием. Статистически значимое снижение жизнеспособности опухолевых клеток, превосходящее цитотоксическое влияние на интактный контроль, регистрируется преимущественно в диапазоне высоких концентраций (25–50 мкМ). Выявлена гетерогенность клеточного ответа, зависящая от молекулярно-биологического фенотипа: наибольшей устойчивостью к воздействию изучаемого агента охарактеризовалась культура люминального HER2-позитивного подтипа (линия BT-474).

Оценка фармакодинамического профиля при сочетанном применении куркумоберберина и доксорубина продемонстрировала отсутствие синергетического взаимодействия на всех исследованных клеточных моделях. Комбинация данных соединений инициирует развитие выраженного фармакологического антагонизма, а в ряде случаев провоцирует парадоксальный эффект гормезиса, сопровождающийся повышением жизнеспособности опухолевых клеток.

Таким образом, включение куркумоберберина в схемы терапии совместно с препаратами антрациклинового ряда представляется нецелесообразным, т. к. приводит к снижению общей цитотоксической эффективности базового химиотерапевтического агента. Последующие фундаментальные изыскания необходимо направить на детализацию механизмов внутриклеточного метаболизма куркумоберберина, а также на изучение его потенциала в комбинации с противоопухолевыми средствами иных фармакологических групп, механизм действия которых не

связан с индукцией оксидативного повреждения клеточных структур.

Благодарности

Авторы благодарят Ярослава Сергеевича Енина (лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону) за помощь в проведении исследования.

Acknowledgments

The authors sincerely thank Yaroslav S. Enin, Laboratory of Molecular Oncology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, for his assistance in conducting this study.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (per. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

Funding

This study was supported by the state assignment “Search for Natural and Synthetic Secondary Plant Metabolites with Antitumor and Immunocorrective Properties in In Vitro and In Vivo Models” (registration number 124022100044-2, 2024). The study was conducted using the equipment of the Center for Collective Use of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (registration No. 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ — протокол № 5/223 от 06.09.2024. Пациентки подписывали информированное согласие на дачу биологического материала.

Compliance with patient rights and the rules of bioethics

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don (Protocol No. 5/223, dated September 6, 2024). All patients provided written informed consent for the use of their biological material.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Бендерский Н.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа; Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Филиппова С.Ю. — анализ и обработка полученных данных эксперимента;
Генная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Шатова М.К., Коновальчик М.А., Лисутина Е.А. — получение данных для анализа;
Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Шевченко А.Н., Максимов А.Ю., Кит О.И. — курирование эксперимента;
Шатова Ю.С., Черникова Е.Н. — предоставление биоматериала для исследования;
Буров О.Н. — разработка и предоставление химических веществ.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revising and final approval of the version to be published.

Benderskii N.S.: drafted the manuscript, reviewed relevant literature, and collected data for analysis.

Timofeeva S.V.: drafted the manuscript, reviewed relevant literature, and analyzed and processed the experimental data.
Filippova S.Yu.: analyzed and processed the experimental data.

Gennaya N.V., Chembarova T.V., Mezhevova I.V., Shatova M.K., Konovalchik M.A., Lisutina E.A.: collected data for analysis.

Vladimirova L.Yu., Zlatnik E.Yu., Sagakyanz A.B., Dzhenkova E.A., Shevchenko A.N., Maksimov A.Yu., Kit O.I.: supervised the experiment.

Shatova Yu.S., Chernikova E.N.: provided biological materials for the study.

Burov O.N.: developed and supplied the chemical substances.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Mao Y., Chu X., Xie F., et al. Estimates and projections of the global economic cost of breast cancers from 2021 to 2050. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16: 1692619.-DOI: 10.3389/fendo.2025.1692619.
3. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли.* 2025; 15(3s2): 35-83. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. *Breast cancer.* RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant Tumors. 2025; 15(3s2): 35-83 (In Rus)].-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01].
4. Филиппова С. Ю., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., et al. Влияние берберина на энергетический фенотип клеток линий рака молочной железы *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021; 10: 42-46. [Filippova S. Yu., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., et al. Effect of berberine on the energy phenotype of breast cancer cell lines. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2021; 10: 42-46. (In Rus)].-URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13290>
5. Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., et al. Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2025; 6(4): 16-25. [Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V. et al. Antiproliferative properties of a new plant alkaloid

- against colorectal cancer cell cultures. *South-Russian Journal of Oncology.* 2025; 6(4): 16-25. 2025; 6(4): 16-25 (In Rus)].-DOI: 10.37748/2686-9039-2025-6-4-2.
6. Sharma P., Gupta K., Khandai S.K., et al. Phytometabolites as modulators of breast cancer: a comprehensive review of mechanistic insights. *Med Oncol.* 2024; 41(2): 45.-DOI: 10.1007/s12032-023-02269-2.
7. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020; 83(3): 770-803.-DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
8. Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Непомнящая Е.М., et al. Возможности применения вторичных метаболитов растений как противоопухолевых средств. *Казанский медицинский журнал.* 2024; 105(5): 813-824. [Zlatnik E.Y., Sagakyanz A.B., Nepomnyashchaya E.M., et al. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents. *Kazan Med Zh.* 2024; 105(5): 813-824. (In Rus)].-DOI: 10.17816/KMJ634368
9. Тимофеева С.В., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., Енин Я.С., Непомнящая Е.М. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки. *Казанский медицинский журнал.* 2025; 106(2): 267-276. [Timofeeva S.V., Zlatnik E.Yu., Vaschenko L.N., et al. Molecular mechanisms of berberine action on tumor cells. *Kazan Med Zh.* 2025; 106(2): 267-276. (In Rus)].-DOI: 10.17816/KMJ643366
10. Sanjai C., Gaonkar S.L., Hakkimane S.S. Harnessing nature's toolbox: naturally derived bioactive compounds in nanotechnology enhanced formulations. *ACS Omega.* 2024; 9(43): 43302-43318.-DOI: 10.1021/acsomega.4c07756.
11. Heinrich M., Appendino A., Efferth T., et al. Best practice in research: overcoming common challenges in phytopharmacological research. *J Ethnopharmacol.* 2020; 246: 112230.-DOI: 10.1016/j.jep.2019.112230.
12. Silvestre F., Santos C., Silva V., et al. Pharmacokinetics of curcumin delivered by nanoparticles and the relationship with antitumor efficacy: a systematic review. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(7): 943.-DOI: 10.3390/ph16070943.
13. Javed Iqbal M., Quispe C., Javed Z., et al. Nanotechnology-based strategies for berberine delivery system in cancer treatment: pulling strings to keep berberine in power. *Front Mol Biosci.* 2021; 7: 624494.-DOI: 10.3389/fmolb.2020.624494.
14. RU Patent 2853910, Златник Е.Ю., Филиппова С.Ю., Сагакянц А.Б. et al. Применение соединения, содержащего молекулы куркумина и берберина, в качестве средства, обладающего цитотоксической активностью против опухолевых клеток. Рос. Фед. 2025. [RU Patent 2853910, Zlatnik E.Yu., Filippova S.Yu., Sagakyanz A.B. et al. Use of a compound containing curcumin and berberine molecules as an agent with cytotoxic activity against tumor cells. Russian Federation. 2025 (In Rus)].
15. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of cell viability by the MTT assay. *Cold Spring Harb Protoc.* 2018; 2018(6).-DOI: 10.1101/pdb.prot095505.
16. Zheng S., Wang W., Aldahdooh J., et al. SynergyFinder plus: toward better interpretation and annotation of drug combinationscreening datasets. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2022; 20: 587-596.-DOI: 10.1016/j.gpb.2022.01.004.
17. Calabrese E.J. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(5): 594-617.-DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03243.x.
18. Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3(4): 294-300.-DOI: 10.1177/1534735404270335.

19. Chou T.C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 621-681.-DOI: 10.1124/pr.58.3.10.
20. Li J., Wang S., Tian F., et al. Advances in pharmacokinetic mechanisms of transporter-mediated herb-drug interactions. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(9): 1126.-DOI: 10.3390/ph15091126.
21. Kiełbowski K., Bakinowska M., Dobrzyński M.A., et al. The role of ABCB1, ABCG2, and SLC transporters in pharmacokinetic parameters of selected drugs and their involvement in drug-drug interactions. *Pharmaceutics.* 2024; 16(11): 1420.-DOI: 10.3390/membranes14110223.
22. Pinmai K., Chunlaratthanaphorn S., Matsuda H., et al. Synergistic growth inhibitory effects of Phyllanthus emblica and Terminalia bellerica extracts with conventional cytotoxic agents: Doxorubicin and cisplatin against human hepatocellular carcinoma and lung cancer cells. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(10): 1491-1497.-DOI: 10.3748/wjg.14.1491.
23. Di Giacomo S., Mazzanti G., Di Sotto A. Chemosensitizing properties of β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide in combination with doxorubicin in human cancer cells. *Anti-cancer Res.* 2017; 37(3): 1191-1196.-DOI: 10.21873/anti-cancer.11434.
24. Ghosh S., Lalani R., Maiti K., et al. Optimization and efficacy study of synergistic vincristine coloaded liposomal doxorubicin against breast and lung cancer. *Nanomedicine (Lond).* 2020; 15(26): 2585-2607.-DOI: 10.2217/nmm-2020-0169.
25. Jakobišić Brala C., Karković Marković A., Kugić A., et al. Combination chemotherapy with selected polyphenols in preclinical and clinical studies — an update overview. *Molecules.* 2023; 28(9): 3746.-DOI: 10.3390/ijms24098056.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Никита Сергеевич Бендерский / Nikita S. Benderskii / ORCID ID: 0000-0002-7636-1684; eLibrary SPIN: 5966-0480; Author ID (Scopus): 57874496000.

Софья Владимировна Тимофеева / Sofia V. Timofeeva / ORCID ID: 0000-0002-5945-5961; eLibrary SPIN: 5362-1915; ResearcherID (WOS): L-8536-2016; Author ID (Scopus): 57243356500.

Светлана Юрьевна Филиппова / Svetlana Yu. Filippova / ORCID ID: 0000-0002-4558-5896; eLibrary SPIN: 9586-2785; ResearcherID (WOS): AAN-4408-2020; Author ID (Scopus): 57189618843.

Надежда Владимировна Гненная / Nadezhda V. Gnennaya / ORCID ID: 0000-0002-3691-3317; eLibrary SPIN: 9244-2318; ResearcherID (WOS): AGO-3908-2022; Author ID (Scopus): 57214806863.

Татьяна Владимировна Чембарова / Tatiana V. Chembarova / ORCID ID: 0000-0002-4555-8556; eLibrary SPIN: 5426-1873; ResearcherID (WOS): AAR-3198-2021; Author ID (Scopus): 57221303597.

Ирина Валентиновна Межевова / Irina V. Mezhevoval / ORCID ID: 0000-0002-7902-7278; eLibrary SPIN: 3367-1741; ResearcherID (WOS): AAI-1860-2019; Author ID (Scopus): 57296602900.

Любовь Юрьевна Владимировна / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: 0000-0002-4822-5044; eLibrary SPIN: 4857-6202; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 7004401163.

Юлиана Сергеевна Шатова / Iuliana S. Shatova / ORCID ID: 0000-0002-1748-9186; eLibrary SPIN: 8503-3573; ResearcherID (WOS): Y-6150-2018; Author ID (Scopus): 57200279683.

Елена Николаевна Черникова / Elena N. Chernikova / eLibrary SPIN: 6933-3491.

Елена Юрьевна Златник / Elena Yu. Zlatnik / ORCID ID: 0000-0002-1410-122X; eLibrary SPIN: 4137-7410; Author ID (Scopus): 6603160432.

Александр Борисович Сагакянц / Alexander B. Sagakyants / ORCID ID: 0000-0003-0874-5261; eLibrary SPIN: 7272-1408.

Мария Кирилловна Шатова / Mariia K. Shatova / ORCID ID: 0009-0009-2067-3492.

Олег Николаевич Буров / Oleg N. Burov / ORCID ID: 0000-0002-7704-033X.

Елена Алексеевна Дженкова / Elena A. Dzhenkova / ORCID ID: 0000-0002-3561-098X.

Алексей Николаевич Шевченко / Alexey N. Shevchenko / ORCID ID: 0000-0002-9468-134X.

Мария Алексеевна Коновальчик / Maria A. Konovalchik / ORCID ID: 0000-0002-9962-7318.

Елизавета Александровна Лисутина / Elizaveta A. Lisutina / ORCID ID: 0009-0006-4518-1441.

Алексей Юрьевич Максимов / Alexey Yu. Maksimov / ORCID ID: 0000-0002-9471-3903.

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: 0000-0003-3061-6108; ResearcherID (WOS): U-2241-2017; Author ID (Scopus): 55994103100.

