

© О.И. Кит, С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, Н.В. Гненная,  
Т.В. Чембарова, И.В. Межевова, В.И. Руму, Е.А. Дженкова, Е.Ю. Златник, С.Н. Дмитриади,  
А.Н. Шевченко, С.С. Мезенцев, А.В. Шапошников, А.А. Маслов, Л.Ю. Владимирова

## Комбинированное действие берберина и доцетаксела на культуры клеток рака предстательной железы *in vitro*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezda V. Gnennaya,  
Tatyana V. Chembarova, Irina V. Mezhevova, Vladislav I. Rumu, Elena A. Dzhenkova,  
Elena Yu. Zlatnik, Sergey N. Dmitriadi, Alexey N. Shevchenko, Stanislav S. Mezentsev,  
Alexander V. Shaposhnikov, Andrey A. Maslov, Liubov Yu. Vladimirova

## Combined Effect of Berberine and Docetaxel on Prostate Cancer Cell Cultures *In Vitro*

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований среди мужчин в мире. Современные методы лечения, включая химиотерапию доцетакселом, часто имеют ограниченную эффективность и сопровождаются побочными эффектами. Берберин — природное соединение с противоопухолевыми свойствами, способное усиливать действие химиопрепаратов.

**Цель.** Исследовать влияние комбинации берберина и доцетаксела на жизнеспособность и пролиферацию клеточных линий РПЖ PC-3, LNCaP и DU-145 *in vitro*, а также оценить характер их взаимодействия (синергизм, аддитивность или антагонизм).

**Материалы и методы.** Исследование проведено на культурах клеток рака предстательной железы. Клетки обрабатывали различными концентрациями берберина и доцетаксела отдельно и в комбинации. Оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-анализа после 24 и 72 ч инкубации. Для анализа сочетания препаратов применяли модель эффекта линейного взаимодействия и рассчитывали коэффициенты синергизма, аддитивности или антагонизма. Статистическую значимость определяли с помощью ANOVA и теста Тьюки.

**Результаты.** Клетки линии PC-3 проявили наибольшую чувствительность к берберину. Комбинация берберина и доцетаксела не продемонстрировала синергетический эффект: коэффициенты взаимодействия превышали 1, указывая на аддитивное или антагонистическое взаимодействие, особенно при низких концентрациях берберина. Сенситализация клеток к доцетакселу после предварительной обработки берберинем не зафиксировано. Математическая обработка результатов указывает на антагонизм.

**Выводы.** Результаты исследований показали, что берберин действует антагонистически при совместном применении с доцетакселом на культурах опухолевых клеток рака предстательной железы PC3, LNCaP и DU-145.

**Ключевые слова:** вторичные метаболиты растений; берберин; доцетаксел; рак предстательной железы

**Introduction.** Prostate cancer (PCa) is a leading cause of cancer-related mortality among men worldwide. Current treatments, including docetaxel chemotherapy, often have limited efficacy and are associated with side effects. Berberine, a natural compound with established antitumor properties, has been shown to enhance the effects of chemotherapeutic agents.

**Aim.** To investigate the combined effect of berberine and docetaxel on the viability and proliferation of PCa cell lines PC-3, LNCaP, and DU-145 *in vitro*, and to assess the nature of their interaction (synergism, additivity, or antagonism).

**Materials and Methods.** The study was conducted on PCa cell cultures. Cells were treated with various concentrations of berberine and docetaxel, both alone and in combination. Cell viability was assessed using the MTT assay after 24 and 72 hours of incubation. Drug combination were analyzed using a linear interaction effect model, and coefficients of synergism, additivity, or antagonism were calculated. Statistical significance was determined by ANOVA and Tukey's test.

**Results.** The PC-3 cell line showed the highest sensitivity to berberine. The combination of berberine and docetaxel did not demonstrate a synergistic effect; interaction coefficients exceeded 1, indicating additive or antagonistic interactions, particularly at low berberine concentrations. No sensitization of cells to docetaxel was observed following pre-treatment with berberine. Mathematical analysis of the results indicated antagonism between the two compounds.

**Conclusion.** Berberine exhibits an antagonistic effect when combined with docetaxel in PC-3, LNCaP, and DU-145 PCa cell cultures.

**Keywords:** plant secondary metabolites; berberine; docetaxel; prostate cancer

**Для цитирования:** Кит О.И., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Руму В.И., Дженкова Е.А., Златник Е.Ю., Дмитриади С.Н., Шевченко А.Н., Мезенцев С.С., Шапошников А.В., Маслов А.А., Владимировна Л.Ю. Комбинированное действие берберина и доцетаксела на культуры клеток рака предстательной железы *in vitro*. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2486>

**For Citation:** Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezda V. Gnennaya, Tatyana V. Chembarova, Irina V. Mezhevova, Vladislav I. Rumu, Elena A. Dzhenkova, Elena Yu. Zlatnik, Sergey N. Dmitriadi, Alexey N. Shevchenko, Stanislav S. Mezentsev, Alexander V. Shaposhnikov, Andrey A. Maslov, Liubov Yu. Vladimirova. Combined effect of berberine and docetaxel on prostate cancer cell cultures *in vitro*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2486>

✉ Контакты: Тимофеева Софья Владимировна, [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в тройку наиболее часто диагностируемых видов рака у мужчин от 45 до 60 лет, уступая только раку легких и колоректальному раку [1]. В 2022 г. GLOBOCAN сообщил о 1 467 854 новых случаях РПЖ и 397 430 смертельных исходов от данного заболевания во всем мире, с более высокой распространенностью в развитых странах [2]. В то же время по сведениям о контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете в онкологических учреждениях на территории России в 2021 г., был зафиксирован 274 361 случай [3].

Современная терапия онкологических заболеваний включает разнообразные подходы, которые могут предполагать использование одного метода терапии либо сочетание нескольких. Обоснование целесообразности добавления новых соединений в стандартную схему химиотерапии осуществляется посредством поиска оптимальных комбинаций низкотоксичных веществ с традиционными химиотерапевтическими препаратами и подтверждения их улучшенного терапевтического эффекта по сравнению с применением химиопрепаратов отдельно [4]. Преимущество комбинированной терапии обусловлено не только свойствами препаратов, но также может зависеть от соотношения доз, так как два и более препарата, объединенных в заданном соотношении, можно рассматривать как третий агент со своим собственным уровнем доза-эффект [5]. Оценка возможности получения дополнительной выгоды от применения сочетаний химиопрепаратов и соединений, призванных снизить токсическое действие или усилить эффект химиотерапии рака, опирается на целый ряд методик, позволяющих определить характер взаимодействия исследуемых соединений — аддитивности, антагонизма или синергии. Экспериментальные исследования при этом строятся таким образом, чтобы учесть определенную теоретическую модель взаимодействия соединений, которая описывает ожидаемые эффекты от совместного применения препаратов, а затем провести оценку статистической значимости отклонений наблюдаемого эффекта от предсказанного моделью [6].

Доцетаксел, представитель группы таксанов, является стандартным химиотерапевтическим препаратом при лечении метастатического РПЖ и доказал свою эффективность в улучшении выживаемости пациентов [7]. Однако его применение ограничено токсичностью и развитием лекарственной устойчивости [8].

В последние годы растет интерес к использованию природных соединений в онкологии, которые могут усиливать действие традиционных препаратов и снизить их побочные эффекты [9]. Берберин — алкалоид, который получают из растений рода *Berberis*, обладает широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную и антиоксидантную [10, 11]. Предварительные исследования демонстрируют, что берберин способен ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и вызывать апоптоз через модуляцию различных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK [12]. В исследовании Berlin et al., 2023, продемонстрировали усиление цитотоксичности при совместном применении берберина в сочетании с другими растительными метаболитами и доцетаксела *in vitro* на культурах РПЖ, однако авторы не проводят оценку уровня синергии или антагонизма тестируемых сочетаний [4]. Изучение характера взаимодействия берберина и доцетаксела, тем не менее, может способствовать лучшему пониманию молекулярных основ данного взаимодействия, более квалифицированным подбору доз и оценки рисков при возможном совместном применении данных препаратов в клинике. Целью нашего исследования стало изучение характера взаимодействия берберина и доцетаксела на клеточных линиях PC-3, LNCaP и DU-145 *in vitro* при последовательном внесении препаратов.

## Материалы и методы

В качестве материала исследования использовались линии клеток РПЖ: PC-3, LNCaP и DU-145. Клетки культивировали в полной питательной среде (ППС) на основе среды RPMI-1640 (Gibco, США) с добавлением 10 %-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS) (HyClone, США) и 1 %-ного пенициллин-стрептомицина

(Биолот, Россия) при 37 °С в атмосфере с 5 % CO<sub>2</sub>. В исследовании использовали стоковый 50 мМ раствор берберина гидрохлорида (Sigma-Aldrich, США) в диметилсульфоксиде (Биолот, Россия) и препарат Новотакс (доцетаксел, 20 мг/мл) (Биокад, Россия).

Оценку эффекта от индивидуального или совместного применения берберина и доцетаксела проводили с использованием МТТ-теста. На первом этапе строили кривые доза-ответ для обоих соединений. Клетки культур РПЖ высаживали по 5 тыс. на лунку 96-луночного планшета в 100 мкл ППС. После адгезии среду культивирования заменяли на ППС с добавлением тестируемых соединений в серии двукратных разведений: берберин — от 125 до 0,5 мкМ, доцетаксел — от 5 до 0,2 нМ. Всего было заложено по восемь повторов для каждого варианта опыта. Планшеты культивировали 24 и 72 ч (берберин) или 48 ч (доцетаксел). После обработки препаратами к клеткам добавляли раствор МТТ (3-(4,5-дифенил-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) в концентрации 0,5 мг/мл и инкубировали 4 ч при 37 °С. Образовавшиеся формазановые кристаллы растворяли в диметилсульфоксиде и проводили определение оптической плотности при 540 нм на спектрофотометре Infinite®M Nano Plus (Tecan, Швейцария). Жизнеспособность клеток определяли как отношение оптической плотности в опытных лунках к оптической плотности в контрольных лунках, выраженное в процентах.

Оценку эффекта от совместного применения берберина и доцетаксела производили с использованием концентраций тестируемых соединений, подобранных для каждой клеточной культуры, и обладающих умеренной цитостатической активностью (20–60 % снижения жизнеспособности). После адгезии клеток ко дну 96-луночного планшета проводили замену среды на ППС с содержанием берберина 62,5, 31,2, 15,6 мкМ (DU-145, LNCaP) или 7,8, 3,9, 1,95 мкМ (PC-3) или ППС без добавления берберина в контрольных образцах и культивировали в течение 24 ч. Далее среду заменяли на ППС с добавлением доцетаксела в концентрации 0,8 (DU-145, LNCaP) или 0,2 нМ (PC-3) или ППС без добавления доцетаксела в контрольных образцах и культивировали еще 48 ч, после чего проводили оценку жизнеспособности при помощи МТТ-теста по методике, описанной выше.

Все эксперименты проводились в трех независимых повторениях. Статистическую обработку результатов и построение графиков проводили с использованием ПО MS Excel. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Проверку гипотез о равенстве средних значений жизнеспособности проводили с

использование t-критерия Стьюдента. Для изучения характера взаимодействия двух соединений использовали подход, опирающийся на модель Блисса, предполагающий независимое действие тестируемых соединений и описываемый уравнением  $E_{AB} = E_A + E_B(1 - E_A)$ , где  $E_A$  — эффект от применения соединения А,  $E_B$  — эффект от применения соединения В, и  $E_{AB}$  — эффект от совместного применения обоих соединений [6]. Для определения коэффициента синергии с учетом модели Блисса и построения карт синергии использовали программное обеспечение SynergyFinderPLUS [13].

## Результаты

По результатам предварительного исследования были построены кривые доза-ответ, по виду которых можно сделать предварительный вывод о том, что культура PC-3 более чувствительна к действию берберина, чем культуры DU-145 и LNCaP, как при экспозиции 24 ч (рис. 1А), так и при экспозиции 72 ч (рис. 1Б). Важно отметить, что кривые имели сложную форму, за которой стоит совмещение нескольких противоположных эффектов (цитостатического и стимулирующего), что согласуется с известным множественным действием на клетки растительных алкалоидов и, в частности, берберина [14].

Стимуляция на фоне общего снижения жизнеспособности особенно заметна при 72 ч инкубации с берберинном. При этом в культуре LNCaP и, в меньшей степени, PC-3 стимулирующий эффект проявляется в виде единичного «горба» на кривой доза-эффект (рис. 1Б). Для культуры DU-145 характерно, во-первых, более монотонное падение жизнеспособности и, во-вторых, слабый эффект стимуляции либо его полное отсутствие (рис. 1Б).

Для экспериментального изучения взаимодействия берберина и доцетаксела была выбрана схема с преинкубацией культур с берберинном с последующей заменой среды на доцетаксел и дополнительной инкубацией в течение 48 ч. Для этого провели предварительное определение действующих концентраций доцетаксела на исследуемые культуры РПЖ при данной экспозиции. Оказалось, что культура PC-3 более чувствительна к доцетакселу по сравнению с двумя другими культурами (рис. 1В).

На основании полученных данных мы выбрали три действующие концентрации берберина для дальнейшего исследования таким образом, чтобы снижение жизнеспособности исследуемых культур РПЖ не превышало 20–60 %. Для культур DU-145 и LNCaP концентрация берберина составила 62,5, 31,2 и 15,6 мкМ, а для культуры PC-3 — 7,8, 3,9 и 1,95 мкМ соответственно.

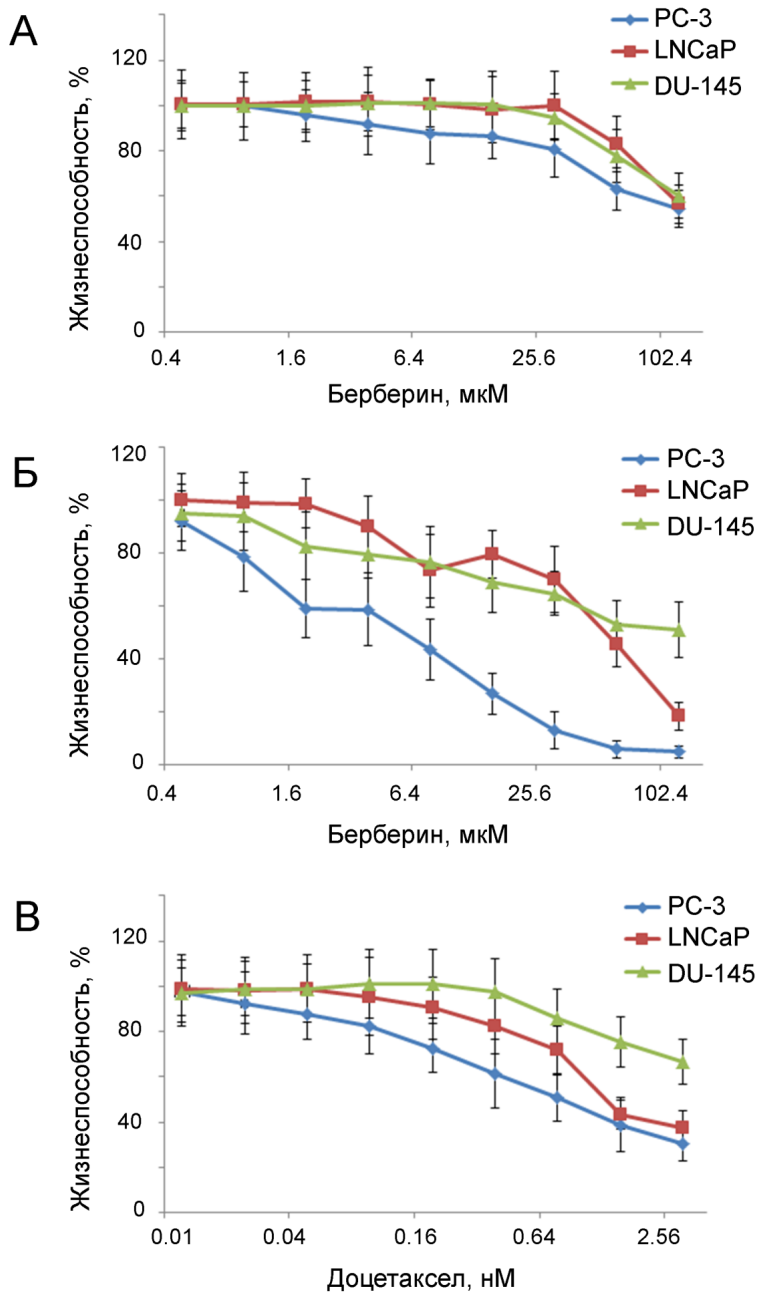


Рис. 1. Цитостатическая активность берберина и доцетаксела в отношении культур рака предстательной железы. А. Кривая доза-ответ для берберина, экспозиция — 24 ч ( $m \pm SD$ ). Б. Кривая доза-ответ для берберина, экспозиция — 72 ч ( $m \pm SD$ ). В. Кривая доза-ответ для доцетаксела, экспозиция — 48 ч ( $m \pm SD$ )

Fig. 1. Cytostatic activity of berberine and docetaxel against prostate cancer cell lines. A. Dose-response curve for berberine after 24-hour exposure ( $m \pm SD$ ). B. Dose-response curve for berberine, 72-hour exposure ( $m \pm SD$ ). C. Dose-response curve for docetaxel after 48-hour exposure ( $m \pm SD$ )

Клетки культивировали в присутствии берберина в течение 24 ч. Далее среду заменяли на ППС с добавлением доцетаксела в концентрации 0,8 (DU-145, LNCaP) или 0,2 нМ (PC-3). Данные концентрации доцетаксела были подобраны таким образом, чтобы жизнеспособность клеток исследуемых культур РПЖ снижалась не более чем на 20–30 %. После внесения доцетаксела клетки культивировали еще 48 ч, после чего определяли реальное снижение жизнеспособности от совместного применения препаратов и

сравнивали с теоретическим эффектом, рассчитанным на основании модели Блисса. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Несмотря на то, что берберин был удален из среды спустя 24 ч инкубации, его цитостатическое действие сохранилось и спустя дополнительные 48 ч (рис. 2А, В, Д), хотя и было снижено по сравнению с цитостатическим эффектом, наблюдавшимся после непрерывной инкубации в присутствии тех же доз берберина в течение 72 ч (рис. 1Б).

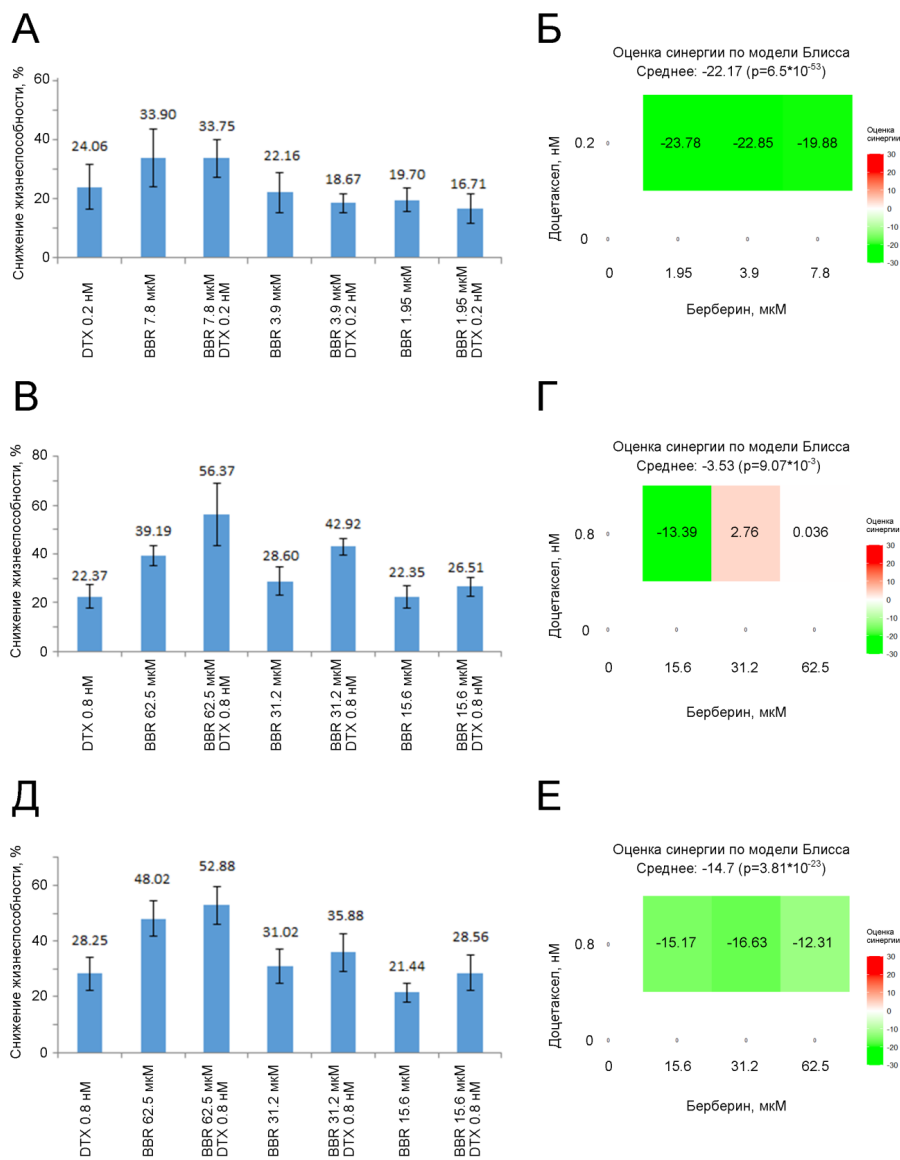


Рис. 2. Взаимодействие берберина и доцетаксела на культурах рака предстательной железы. А. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре PC-3 ( $m \pm SD$ ). Б. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре PC-3. В. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре DU-145 ( $m \pm SD$ ). Г. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре DU-145. Д. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре LNCaP ( $m \pm SD$ ). Е. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре LNCaP

Fig. 2. Interaction of berberine and docetaxel in prostate cancer cell cultures. А. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations on PC-3 cells ( $m \pm SD$ ). Б. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel on PC-3 cells. В. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations on DU-145 cells ( $m \pm SD$ ). Г. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel in DU-145 cells. Д. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations in LNCaP cells ( $m \pm SD$ ). Е. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel on LNCaP cells

Последовательное применение берберина и доцетаксела вызвало в культурах DU-145 и LNCaP наибольшую среди представленных вариантов воздействий гибель клеток. Так, при наиболее высокой из исследованных концентраций берберина (62,5 мкМ) двойное воздействие способствует гибели более половины клеток этих линий, разница между эффектом от совместного применения и эффектом от применения каждого соединения по-отдельности является при этом достоверной (рис. 2В, Д). Культура LNCaP, кроме того, оказалась

наиболее чувствительной и к берберину при его применении в качестве монодействия в концентрации 62,5 мкМ — снижение жизнеспособности составило 48,02 % по сравнению с 39,19 % в культуре DU-145 (рис. 2Д). Более низкая концентрация берберина 31,2 мкМ в комбинации с доцетакселом также способствует статистически значимому увеличению гибели клеток линии DU-145 (но не LNCaP) по сравнению с применением препаратов в монорежиме (рис. 2В, Д). Что касается линии PC-3, то для нее эффективная концентрация берберина была

наиболее низкой (7,8 мкМ); при этом использование берберина в данной концентрации в качестве монодействия привело к максимальной для данной линии гибели клеток, которая не повышалась при последующей обработке доцетакселом, и процент клеток, погибших при двойном действии, именно в этой линии был ниже, чем в остальных (рис. 2А).

Во всех вариантах опыта мы не наблюдали эффекта синергического взаимодействия двух соединений — средняя оценка уровня синергии (*synergy score*, SS) для трех культур была меньше нуля. Положительные значения SS выше 10 свидетельствуют о значительной синергии между тестируемыми соединениями, отрицательные значения меньше -10, напротив, говорят о выраженном антагонизме между ними, значения от -10 до 10. Zheng и соавт. рекомендуют интерпретировать как свидетельство об аддитивном взаимодействии двух соединений [13]. Учитывая вышесказанное, наиболее выраженный антагонизм между берберинем и доцетакселом наблюдался в культуре PC3 (SS = -22,17) (рис. 2Б), в меньшей мере антагонизм проявился в культуре LNCaP (SS = -14,7) (рис. 2Е), а в культуре DU-145 наблюдался скорее аддитивный эффект (SS = -3,53) (рис. 2Г). Во всех случаях полученные значения уровня синергии были достоверно значимы ( $p < 0.01$ ). При этом во всех трех культурах наблюдалось уменьшение значения SS при переходе от высоких к низким концентрациям берберина. Хотя сочетание берберина и доцетаксела вызывает наибольшее снижение жизнеспособности клеток линии DU-145, оценка взаимодействия выявляет лишь аддитивный эффект (SS = -3,53), указывая на отсутствие истинного синергизма. У клеток линии LNCaP наблюдается максимальная гибель клеток, однако математическое моделирование показывает антагонистический характер взаимодействия (SS = -14,7). Это подтверждает тот факт, что наиболее высокая степень клеточной гибели не всегда коррелирует с проявлением синергизма.

### Обсуждение

В настоящем исследовании мы проанализировали влияние комбинации берберина и доцетаксела на жизнеспособность и пролиферацию клеток РПЖ линий PC-3, LNCaP и DU-145. Полученные результаты продемонстрировали сложный характер взаимодействия этих двух препаратов, что согласуется с данными предыдущих исследований.

Наши данные показали, что культура PC-3 обладала большей чувствительностью к берберину по сравнению с LNCaP и DU-145, что под-

тверждалось снижением жизнеспособности при более низких концентрациях и более коротком времени экспозиции. Полученные данные совпали с результатами Zou et al., (2025), которые также отмечали высокую чувствительность PC-3 к берберину, связывая эффект с ингибированием пути PI3K/Akt [15]. Аналогично Lu et al. (2020) подчеркнули эффективность доцетаксела в подавлении пролиферации PC-3, однако отметили ограничения, связанные с токсичностью и развитием устойчивости [16].

В исследовании Berlin et al., где изучались возможности совместной терапии РПЖ с использованием комбинаций из растительных метаболитов, включая берберин, и доцетаксела, было установлено, что некоторые сочетания позволяют получить эффект лучше или не хуже, чем от применения доцетаксела, используемого в монорежиме, но при более высокой концентрации [4]; причем указанный положительный эффект от сочетания растительных метаболитов и доцетаксела наблюдался в линии LNCaP, но не PC-3, что согласуется и с нашими наблюдениями. Мы дополнительно измерили уровень синергии и установили, что именно на культуре PC-3 наблюдается высокий уровень антагонизма между двумя соединениями, что может говорить о наличии конкуренции за общие сигнальные пути между берберинем и доцетакселом, или связано с активацией компенсаторных механизмов в клетках, выраженность которых зависит от биологических особенностей используемых в исследовании линий РПЖ [6].

По данным литературы, линия PC-3 характеризуется высоким метастатическим потенциалом и независимостью от экспрессии андрогенных рецепторов. Линия DU-145 также считается андроген-независимой, но имеет умеренный метастатический потенциал, тогда как линия LNCaP является андроген-чувствительной с низким метастатическим потенциалом. Помимо этого, линия LNCaP экспрессирует простат-специфический антиген и нормальные гены-онкосупрессоры p53, p21 и Rb, в отличие от клеток двух других линий, у которых данные гены — мутантные, или имеют aberrantную экспрессию [17, 18]. Какие именно различия лежат в наблюдаемой разнице в чувствительности к берберину и эффективности его сочетания с доцетакселом, еще предстоит установить. Известно, что берберин способен снижать экспрессию андрогенов за счет подавления фермента AKR1C3, экспрессия которого повышена в культуре PC-3 и снижена в культуре LNCaP [19], что может по-разному отражаться на активности сигнальных путей, от которых зависит эффективность доцетаксела. Оба препарата способствуют запрограммированной гибели клеток, но различаются по механизму

активации апоптоза. Антагонизм возможен, если компоненты действуют на одни и те же пути или нарушают нормальную реализацию процесса апоптоза. Ранее исследования Mezheva et al. (2021) показали, что берберин способен индуцировать апоптоз через модуляцию Bcl-2/Vax и активацию каспаз, что может быть несовместимо с механизмом действия доцетаксела, направленным на стабилизацию микротрубочек и блокировку митоза [12]. По данным современных исследований, доцетаксел может проникать внутрь клеток и подвергаться метаболическим преобразованиям под воздействием ферментов цитохрома P450 (например, CYP3A4), гликозилтрансфераз и специализированных транспортных белков, включая белок множественной лекарственной устойчивости MDR1 [20, 21]. В случае конкуренции между соединениями за доступ к указанным транспортным и метаболическим системам, может произойти уменьшение внутриклеточной концентрации доцетаксела и снижение его терапевтического эффекта. Кроме того, следует отметить, что берберин способен влиять на активность указанных транспортных белков и ферментов цитохрома P450, что повышает вероятность возникновения антагонистического взаимодействия [22].

В целом, наши результаты подчеркнули важность комплексного анализа взаимодействия препаратов при разработке комбинированных терапевтических стратегий. Несмотря на отсутствие синергизма, выявленное антагонистическое взаимодействие на культурах опухолевых клеток РПЖ РСЗ, LNCaP и DU-145 может указывать на необходимость дальнейших исследований по оптимизации доз и режимов применения берберина и доцетаксела. Кроме того, изучение молекулярных маркеров апоптоза и пролиферации может помочь выявить механизмы, лежащие в основе данного взаимодействия, что является перспективным направлением для будущих исследований.

### Заключение

Несмотря на актуальность использования природных соединений в онкологии, в том числе для увеличения эффективности химиопрепаратов, наши данные свидетельствуют о том, что возможное совместное применение берберина и доцетаксела в клинике требует осторожного подхода и более глубокого изучения для определения оптимальных условий применения, способных обеспечить эффективное и безопасное лечение пациентов с РПЖ.

#### 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 (рег. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

#### Funding

This work was supported by the state project “Search for natural and synthetic secondary plant metabolites possessing antitumor and immunocorrective properties in in vitro and in vivo models” (state registration number 124022100044-2, 2024).

The study was conducted using equipment at the Research Resource Center of the Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 3554742).

#### Соблюдение 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. Пациенты подписывали информированное согласие на дачу биологического материала.

#### Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 5/223, dated September 6, 2024). All participants provided written informed consent for the collection and use of their biological samples.

#### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Кит О.И., Златник Е.Ю., Новикова И.А. — курирование эксперимента;

Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Филиппова С.Ю. — анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Дженкова Е.А. — получение данных для анализа;

Дмитриади С.Н., Шевченко А.Н., Мезенцев С.С. — предоставление ВМП;

Шапошников А.В. Маслов А.А. Владимирова Л.Ю. — клинические рекомендации по статье.

#### Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria. All authors have read and approved the final version of the manuscript submitted for publication and take full responsibility for its content.

Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A.: study supervision.

Timofeeva S.V.: manuscript drafting and literature review.  
 Filippova S.Yu.: experimental data analysis and interpretation.  
 Gnennaya N.V., Chembarova T.V., Mezheva I.V., Dzhenkova E.A.: data acquisition.  
 Dmitriadi S.N., Shevchenko A.N., Mezentsev S.S.: provision of biological materials for research (BMR).  
 Shaposhnikov A.V., Maslov A.A., Vladimirova L.Yu.: critical revision of the manuscript for important clinical content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019; 10(2): 63-89.-DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. 1965-2026. Lyon, France: IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/en>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 28. [Karin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care in Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2022; 28 (In Rus)].
4. Berlin I.G., Jennings C.C., Shin S., Kenealey J. Utilizing mixture design response surface methodology to determine effective combinations of plant derived compounds as prostate cancer treatments. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023; 6(4): e1790.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1790>.
5. Sajeev A., Sailo B., Unnikrishnan J., et al. Unlocking the potential of Berberine: Advancing cancer therapy through chemosensitization and combination treatments. *Cancer Lett.* 2024; 597: 217019.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217019>.
6. Duarte D., Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022; 12; 3: 100110.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100110>.
7. Fizazi K., Foulon S., Carles J., et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet.* 2022; 399(10336): 1695-1707.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1).
8. Azizi M.K., Molony D., Monlezun D., et al. Prostate cancer therapy cardiotoxicity map (PROXMAP) for advanced disease states: a systematic review and network meta-analysis with Bayesian modeling of treatment histories. *Eur Urol.* 2025; 87(1): 15-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.08.031>.
9. 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: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
10. Златник Е.Ю., Енин Я.С., Буров О.Н., et al. Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов Барбариса обыкновенного и Белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa. *Исследования и практика в медицине.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3>. [Zlatnik E. Yu., Enin Ya.S., Burov O.N., et al. Molecular and cellular aspects of the effect of secondary metabolites of common barberry and hybrid butterbur on the HeLa cell line. *Research and Practice in Medicine.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3> (In Rus)].
11. Тимофеева С.В., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., et al. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки. *Казанский медицинский журнал.* 2025; 106(2): 267-276.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>. [Timofeeva S.V., Zlatnik E.Yu., Vashchenko L.N., et al. Molecular mechanisms of berberine effect on tumor cells. *Kazan Medical Journal.* 2025; 106(2): 267-276.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366> (In Rus)].
12. Mezheva I.V., Filippova S.Yu., Timofeeva S.V., et al. Antimigratory effect of berberine in T98G, U87MG and primary glioma cell culture. *J Clin Oncol.* 2021; 39(S15): e15045.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e15045](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15045).
13. Zheng S., Wang W., Aldahdooh J., et al. SynergyFinder plus: Toward better interpretation and annotation of drug combination screening datasets. *Genomics, J Proteom Bioinform.* 2022; 20: 587-596.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.01.004>.
14. Bao J., Huang B., Zou L., et al. Hormetic effect of berberine attenuates the anticancer activity of chemotherapeutic agents. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0139298.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139298>.
15. Zou P., Li S., He Q., Zheng C. Berberine inhibits prostate cancer progression by inducing ferroptosis: evidence from network pharmacology. *Anticancer Drugs.* 2025; 36(4): 271-279.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001691>.
16. Lu X., Yang F., Chen D., et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(7): 1121-1134.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.41686>.
17. Campos-Fernandez E., Alqualo N.O., Garcia L.C.M., et al. The use of aptamers in prostate cancer: A systematic review of theranostic applications. *Clin Biochem.* 2021; 93: 9-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.03.014>.
18. Sienkiewicz K., Yang C., Paschal B.M., Ratan A. Genomic analyses of the metastasis-derived LNCaP, VCaP, and PC3-AR. *Prostate Cancer Cell Lines.* 2021: 449904.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.25.449904>.
19. Tian Y., Zhao L., Wang Y., et al. Berberine inhibits androgen synthesis by interaction with aldo-keto reductase 1C3 in 22Rv1 prostate cancer cells. *Asian J Androl.* 2016; 18(4): 607-12.-DOI: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.169997>.
20. Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., et al. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(11): 3397.-DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>. [Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., et al. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397> (In Rus)].
21. Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Тимофеева С.В., et al. Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом височей капли. *Южно-Российский онкологический журнал.*

2022; 3(3): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2>. [Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Timofeeva S.V., et al. Application of silicone coating to optimize the process of obtaining cell spheroids by the hanging drop method. *South-Russian Journal of Oncology*. 2022; 3(3): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2> (In Rus)].

22. Zhou S., Zeng S., Shu Y. Drug-drug interactions at organic cation transporter 1. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 628705.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628705>.

Поступила в редакцию / Received / 08.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>; eLibrary SPIN: 1728-0329; Researcher ID (WOS): U-2241-2017; Author ID (Scopus): 55994103100.

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

Светлана Юрьевна Филиппова / Svetlana Yu. Filippova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>; eLibrary SPIN: 9586-2785; Researcher ID (WOS): AAH-4408-2020; Author ID (Scopus): 57189618843.

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

Татьяна Владимировна Чембарова / Tatyana V. Chembarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>; eLibrary SPIN: 5426-1873; Researcher ID (WOS): AAR-3198-2021; Author ID (Scopus): 57221303597.

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

Владислав Игоревич Руму / Vladislav I. Rumu / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5506-8187>; eLibrary SPIN: 8529-6504; Researcher ID (WOS): OMM-0921-2025.

Елена Алексеевна Дженкова / Elena A. Dzenkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>; eLibrary SPIN: 6206-6222; Researcher ID (WOS): K-9622-2014; Author ID (Scopus): 6507889745.

Елена Юрьевна Златник / Elena Yu. Zlatnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>; eLibrary SPIN: 4137-7410; Researcher ID (WOS): M-8378-2019; Author ID (Scopus): 6603160432.

Алексей Николаевич Шевченко / Alexey N. Shevchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>; eLibrary SPIN: 2748-2638; Author ID (Scopus): 57192283096.

Сергей Николаевич Димитриади / Sergey N. Dimitriadi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>; eLibrary SPIN: 3656-8744; Author ID (Scopus): 57219931183.

Станислав Станиславович Мезенцев / Stanislav S. Mezentsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-7535>; eLibrary SPIN: 2580-5712; Researcher ID (WOS): AAO-5612-2020.

Александр Васильевич Шапошников / Alexander V. Shaposhnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

Андрей Александрович Маслов / Andrey A. Maslov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>.

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

