ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006.04: 615.27

Т. И. ТЕРПИНСКАЯ

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

На сегодняшний день из природных источников выделен широкий ряд соединений различной структуры, способных подавлять опухолевый рост. Противоопухолевые эффекты веществ природного происхождения обусловлены их воздействием на биохимические пути, которые характеризуются повышенной активностью в злокачественных клетках, играя важную роль в их выживании, росте и метастазировании. Так, многие природные соединения ингибируют активность протеинкиназ, липидкиназ, нарушают процессы пролиферации и метаболизма опухолевых клеток, препятствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, способствуют преодолению лекарственной устойчивости, регулируют активность транскрипционных факторов, гистондеацетилаз, а также воздействуют на микроокружение опухоли, усиливая противоопухолевый иммунитет и подавляя опухолевый ангиогенез. Исходя из этого, вещества природного происхождения можно рассматривать как основу для противоопухолевых препаратов и высоко селективные инструменты для изучения механизмов поддержания гомеостаза клетки и организма.

Ключевые слова: рак, опухоль, биологически активные вещества.

Введение. Природные вещества веками использовались человеком как лечебные средства. В настоящее время интерес к таким соединениям не угас, а напротив, усилился. Причиной тому – новые возможности биологической и медицинской науки, позволяющие не только выявить эффекты препаратов, полученных из различных биологических источников, но и обеспечить чистоту выделения определенных соединений, исследовать их механизм действия, а также, при необходимости, разработать технологии производства синтетических аналогов, в которых сохранены или даже усилены необходимые свойства природных молекул.

Биологически активные вещества природного происхождения представляют собой широкую группу различных по химическому строению соединений. Как правило, биологические эффекты таких веществ обусловлены их взаимодействием с молекулярными мишенями, играющими ключевую роль в метаболизме, пролиферации и выживаемости клеток. Это позволяет использовать биологически активные вещества в качестве средств для таргетирования определенных биохимических путей как при разработке новых терапевтических средств, так и в фундаментальных медико-биологических исследованиях.

Отличительным признаком многих биологически активных веществ с противоопухолевым действием является их низкая общая токсичность и безопасность применения, особенно в сравнении с традиционными противоопухолевыми химиопрепаратами, оказывающими выраженные вредные побочные эффекты. В противоположность этому, вещества природного происхождения могут оказывать ряд положительных побочных эффектов, таких, как противовоспалительное, противовирусное, фунгицидное, антибактериальное действие [18], что может улучшить общий результат терапии. Кроме того, вещества природного происхождения могут использоваться для профилактики онкозаболеваний [17].

Разнообразие и источники противоопухолевых соединений природного происхождения. В обзоре D. J. Newman и G. M. Cragg приведены данные обо всех одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA – Food and Drug Administration) к применению низкомолекулярных препаратах с 1946 до 09.2019 с анализом источников их происхождения. Так, общее количество низкомолекулярных противоопухолевых препаратов за этот период времени составило 259, при этом на природные вещества, их производные, а также синтетические аналоги (синтетические вещества с фармакофором, аналогичным натуральному) приходится 79 % [36]. Лабораторные и клинические исследования позволяют выявить препараты природного происхождения, которые могут с высокой эффективностью применяться при терапии больных с определенными типами опухолей [35, 65]. Наиболее известные противоопухолевые препараты природного происхождения и их дериваты – это таксаны (паклитаксел, доцетаксел и другие) [49, 15], аналоги алколоидов барвинка розового (винкристин, винбластин, виндестин, винорелбин, винфлунин), камптотецин и его производные (иринотекан, белотекан, топотекан), подофиллотоксин и его два ключевых аналога – тенипозид и этопозид [6, 23]. До разработки методов бактериального синтеза или полусинтетических методов получения родоначальные соединения этих групп получали из растений. На сегодняшний день растения являются основной, хотя и не единственной группой организмов, в которых обнаруживаются соединения с противоопухолевым эффектом [55]. В обзоре A. J. Siddiqui с соавторами приведено описание основных лекарственных растений, содержащих соединения с противоопухолевой активностью, и проанализированы современные данные о механизмах их действия [49]. S. T. Asma и соавторы изложили сведения о биоактивных компонентах из растений и грибов [6]. Ожидается, что к 2050-м годам мировой рынок фитопрепаратов достигнет 5 трлн долларов США [11]. Ряд противоопухолевых агентов получен из микробных источников. Это актиномицин Д, блеомицин, митомицин С, доксорубицин [51]. Соединения с противоопухолевой активностью также выделены из морских организмов – водорослей, рыб, губок, оболочников и моллюсков [4, 37, 24]. К настоящему времени на рынке присутствует 14 соединений из морских организмов, применяющихся для лечения различных заболеваний, в том числе злокачественных опухолей, ряд веществ находится в стадии изучения [3].

Механизмы действия препаратов природного происхождения. Вещества природного происхождения подразделяют на категории в соответствии с их происхождением, химическим строением и применением [36]. В работах, касающихся противоопухолевых соединений, подчеркиваются свойства биологически активных веществ действовать либо прямо на опухолевые клетки [49, 6, 16], либо на клетки опухолевого микроокружения и/или на системы поддержания гомеостаза организма [18, 37]. Молекулярные мишени биологически активных соединений определяются их химической структурой. Механизм действия природных веществ зависит от их способности регулировать пути сигнальной трансдукции, нарушать процессы клеточного деления, подавлять формирование лекарственной резистентности [35], стимулировать противоопухолевый иммунный ответ [18]. Детальные исследования на клеточном и молекулярном уровне привели к выявлению соединений, с различной степенью селективности взаимодействующих с молекулами, играющими критическую роль в развитии опухоли и характеризующимися высокой экспрессией в опухолевых клетках или клетках опухолевого микроокружения.

Ингибирование активности киназ. Киназы – ферменты, относящиеся к суперсемейству фосфотрансфераз, катализируют перенос фосфатной группы от высокоэнергетических молекул – доноров фосфатов, прежде всего аденозинтрифосфата

(АТФ) и гуанозинтрифосфата (ГТФ), на другие молекулы. Киназы классифицируются в соответствии с химической структурой и природой субстрата, на который переносится фосфатная группа.

Протеинкиназы фосфорилируют белки по остаткам серина, треонина, тирозина или гистидина. Фосфорилирование белков является одним из наиболее частых и значимых посттрансляционных процессов их модификации.

Известно (2019 г) 555 киназ человека, отнесенных, в соответствии со структурными особенностями, к 497 эукариотическим протеинкиназам и 58 атипичным киназам. К последним относятся киназы, характеризующимися отличиями химической структуры от эукаритических протеинкиназ [28]. Гены, кодирующие протеинкиназы, составляют почти 2 % генома человека [72].

Фосфорилирование оказывает множество эффектов на белки. Дополнительный заряд и объем фосфатной группы может превращать белок из гидрофобно-аполярного в гидрофобно-полярный. Это приводит к изменению конформации белка и изменению активности фермента и, следовательно, влияет на взаимодействие между белками, локализацию или деградацию белковых субстратов. Обратимое фосфорилирование белков является основной стратегией для контроля активности эукариотических клеток. Протеинкиназы, катализирующие процесс фосфорилирования, являются базовыми элементами клеточных каскадов сигнальной трансдукции, обеспечивая реакцию на внеклеточные стимулы, повреждение ДНК, контроль роста, пролиферации, метаболизма и смерть клеток [8].

Липидкиназы фосфорилируют клеточные липиды, локализованные как в клеточной мембране, так и в мембранных структурах внутри клетки. Так, например, фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K – Phosphoinositide 3-kinases), играющие огромную роль в развитии опухолей, фосфорилируют фосфотидилинозитол [40]. Некоторые киназы могут обладать и протеинкиназной, и липидкиназной активностью [28]. Показано, что многие природные соединения действуют как ингибиторы протеинкиназ и липидкиназ.

Подробный обзор ингибиторов киназ природного происхождения дан в работе A. Baier и R. Szyszka [8]. Эти авторы охарактеризовали соединения, ингибирующие в наномолярных или в низких микромолярных концентрациях PI3K или различные протеинкиназы, среди которых протеинкиназа B (также известная как Akt), казеинкиназа 2, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR – Epidermal growth factor receptor), рецептор фактора роста эндотелия (VEGFR – Vascular endothelial growth factor receptor), киназа Src, митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK – mitogen activated protein kinases), p38-регулируемая активируемая протеинкиназа, регулируемые тирозин-фосфорилированием киназы двойной специфичности, киназы, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK – Extracellular signal-regulated kinase), киназы Aurora (AURK – Aurora kinases), циклинзависимые киназы (CDK – Cyclin-dependent kinases) и другие протеинкиназы, активность которых способствует выживаемости и пролиферации опухолевых клеток. Ингибиторами этих ферментов являются полифенольные соединения, главным образом растительного происхождения (кверцетин, лютеолин, генистеин, эмодин и многие другие), аналоги индолокарбозола (например, стауроспорин из бактерий *Streptomyces staurosporeus*), аналоги фураностероида (например, вортманнин из *Penicillium wortmannii*), аналоги пурина (например, оломоуцин, выделенный из семядолей редиса *Raphanus sativus L.*), а также некоторые соединения иной структуры. В [8] дана характеристика указанных выше групп веществ с указанием их полуингибирующих концентраций в отношении различных киназ, на основании чего можно судить о степени селективности ингибиторов.

Ингибирующую активность в отношении протеинкиназ проявляют вещества из группы пентациклических тритерпеноидов (например, бетулиновая кислота), в микромолярных концентрациях ингибирующие Янус-киназы (JAK – Janus kinase) JAK1 и JAK2, включенные в поддержание опухолевого роста. Ингибирование киназной активности происходит посредством усиления экспрессии SH2-домен-содержащей протеин-тирозиновой фосфатазы, негативного регулятора JAK [39]. Бетулиновая кислота и ее производные способны подавлять фосфорилирование PI3K [30, 31, 59, 7].

Собран значительный объем данных о содержащих гетероциклические фрагменты природных веществах, ингибирующих сигнальный путь с участием MAPK – группы киназ, которые связывают внеклеточные стимулы с внутриклеточным ответом. Сигнальные пути MAPK участвуют в развитии различных патологических состояний, вызванных генетическими, физическими и экологическими факторами, в том числе рака. Описаны такие природные вещества, таргетирующие этот путь, как лютеолозид, байкалеин, кемпферол, нарингенин, физетин, апигенин, силибинин, дельфинедин, оридонин, пиперлонгумин и другие [50]. Блокада путей сигнальной трансдукции, задействованных в процессах клеточного деления и в обеспечении устойчивости к апоптотическим сигналам, ведет к торможению пролиферации и гибели опухолевых клеток. Поэтому действие определенных ингибиторов протеинкиназ природного происхождения связано с подавлением пролиферации и/или индукцией клеточной гибели, о чем более подробно будет сказано ниже.

Подавление активности белков Ras. Описаны натуральные вещества, снижающие биосинтез, процессинг и активность онкопротеинов Ras. Белки Ras связывают небольшие гуаниновые нуклеотиды и циклически переключаются между неактивным (в ГТФ-связанной форме) и активным (в ГДФ-связанной форме) состоянием, действуя как молекулярные переключатели при передаче сигналов в путях, регулирующих многие клеточные процессы, включая пролиферацию, рост, выживание, адгезию, миграцию и метаболизм клеток. Соединениями, подавляющими Ras, являются кверцетин, авицин G, D-лимонен, периловая кислота растительного происхождения, бриостатин-1, выделенный из морской мшанки *Bugula neritina*, преуссомерин G, глиотоксин и его производные из грибов, а также ряд других веществ из различных природных источников [57].

Нарушение процессов клеточного деления. Клетки злокачественной опухоли характеризуются неконтролируемым размножением и устойчивостью к физиологическим ингибиторам роста. Нарушение механизмов митоза ведет к торможению роста опухоли. Клеточный цикл делится на 4 основные фазы: фаза G1, известная как пресинтетическая, или профазный синтез, который включает синтез РНК и рибосом в процессе подготовки для фазы синтеза ДНК; фаза S (фаза синтеза), включающая синтез ДНК и гистонов; фаза G2, обеспечивающая подготовку клеток к митозу, и M-фаза (фаза митоза), когда дуплицированная ДНК и клеточные компоненты делятся поровну между дочерними клетками. Ряд природных соединений оказывает противоопухолевые эффекты, нарушая механизмы митоза – структуру микротрубочек, ДНК и активность критических для пролиферации киназ.

Паклитаксел, выделенный из растений, в частности, из коры тиса тихоокеанского (*Taxus brevifolia)*, способствует сборке тубулина в микротрубочки и предотвращает их деполимеризацию, тем самым нарушая процесс реорганизации сети микротрубочек и способствуя блокированию клеточного цикла в фазе G2/M, что в конечном итоге ведет к подавлению пролиферации или стимуляции апоптоза. Винкристин из барвинка розового (*Vinca rosea*) также нацелен на микротрубочки, связываясь с доменом Vinca в β-тубулине, ингибируя полимеризацию микротрубочек и обеспечивая остановку митоза в фазе M. Полагают, что винкристин также дестабилизирует фактор транскрипции MYC, ключевой

регулятор клеточной пролиферации, и поэтому винкристин может быть хорошим кандидатом для лечения злокачественных новообразований, вызванных MYC. Еще один агент, нацеленный на микротрубочки – колхицин, выделенный из растений рода *Colchicum*, связывается с тубулином между α- и β-субъединицами, образуя тубулин-колхициновые комплексы, которые индуцируют многие конформационные изменения в тубулине и нарушают дальнейшую полимеризацию микротрубочек. Это приводит к блокированию митоза в метафазе и вызывает гибель клеток. Отметим при этом, что поскольку эффективная доза колхицина близка к токсической, он обычно не используется в клинике как противоопухолевый препарат. Подофиллотоксин, выделенный из растений рода *Podophyllum*, также связывает участок на границе α- и β-тубулина, ингибируя сборку тубулина в микротрубочки и блокируя клеточный цикл в фазе G2/M. Клиническое применение подофиллина ограничено из-за системной токсичности, однако такие препараты этого ряда, как этопозид и тенипозид (ингибирующие топоизомеразу II), широко применяются, а также разрабатываются новые производные [26].

Соединение (1H-индол-5-ил)(5-метокси-2,2-диметил-2H-хромен-8-ил)метанон (MIL-1) – производное миллепачина, натурального продукта, полученного из бобовых растений, проявляет противоопухолевую активность, в 24–201 раза *in vitro* (IC50 31-207) и в 2,4 *in vivo* выше, чем исходный прототип в моделях опухолей печени. Указанное соединение является мощным агентом, нацеленным на микротрубочки, необратимо связываясь с тубулином, изменяя динамику взаимодействия тубулин-микротрубочки, останавливая клеточный цикл в фазе G2/M и индуцируя апоптоз путем активации каспазы-3 и накопления активных форм кислорода [60].

Еще один агент, нацеленный на микротрубочки – аплиронин А, первоначально выделенный из морских моллюсков *Aplysiakurodai* (морских зайцев) оказывает противоопухолевое действие, индуцируя взаимодействие между актином и микротубулином. Актин играет важную роль в различных клеточных процессах, включая движение и сокращение. Динамический баланс между микротрубочками и актином имеет большое значение для митоза. Апилоронин А специфически индуцирует разрушение микротрубочек в присутствии актина. Пиронетин, поликетидный метаболит *Streptomyces* (поликетиды - поликарбонильные соединения, образующиеся в клетках бактерий, грибов, животных и растений путем специфического биосинтеза с участием ферментов поликетидсинтаз), представляет собой ингибитор полимеризации микротрубочек, который блокирует клеточный цикл в фазе G2/M, связываясь исключительно cα-тубулином [26].

Некоторые препараты природного происхождения являются соединениями, способствующими повреждениям ДНК путем ковалентных сшивок между основаниями ДНК, присоединения алкильных групп к основаниям, индукции одноцепочечных или двуцепочечных разрывов через ингибирование топоизомеразы I или топоизомеразы II. Топоизомеразы I и II снимают напряжение, возникающее при закручивании спирали ДНК путем образования соответственно одноцепочечного или двуцепочечного разрыва с последующим лигированием. Камптотецин – пентациклический алкалоид, впервые выделенный из растения *Camptotheca acuminata,* является ингибитором топоизомеразы I. Камптотецин действует в основном на синтез ДНК (фаза S), в меньшей степени влияя на пре-G1 фазу и позднюю G2 фазу. Полусинтетические производные камптетоцина - топотекан и иринотекан, обладают лучшей растворимостью и сниженной общей токсичностью. Другие производные камптотецина с противоопухолевым эффектом – гидроксил-камптотецин, эксатекан, рубитекан [26]. Алколоид оксокребанин растительного происхождения является двойным ингибитором топоизомезаз I/IIα,

вызывая повреждения ДНК, нарушение полимеризации тубулина, аутофагию и остановку митоза в клетках рака молочной железы MCF-7 [64].

Противоопухолевый эффект камптотецина, изохинолиновых алкалоидов *Chelidonium majus*, аментофлавона и эмодина как минимум частично обусловлен ингибированием теломеразы – фермента, компенсирующего укорочение теломер при клеточном делении [45].

Ряд веществ природного происхождения также действует на клеточное деление через различные механизмы, в том числе повреждая ДНК, однако специфические молекулярные мишени для них не определены. Это пиперин - алкалоид из растений *Piper nigrum* и *Piper longum*; сульфорафан - изотиоцианат, содержащийся в овощах рода *Brassicaceae*; ресвератрол – природное полифенольное соединение, содержащееся в пищевых продуктах, включая виноград, ягоды, арахис и красное вино [26].

Многие соединения природного происхождения оказывают противоопухолевое действие за счет модуляции клеточного цикла через циклины и циклин-зависимые киназы. Так, ликохалкон А, флавоноид, выделенный из солодки (*Glycyrrhiza uralensis*), терминирует клеточный цикл на переходе G2/M, снижая экспрессию циклина B1 и CDK1. Хинокитиол, природное моностероидное соединение из растения *Chamaecyparisobtusa,* в карциноидных клетках эндометрия повышает уровень p53, снижает - циклина D1 и CDK4, блокируя клетки в G0/G1 фазе. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы это соединение вызывает снижение CDK7, циклина D1 и циклина A2, тем самым блокируя S-фазу. Криптотаншинон, липофильное соединение из *Salvia miltiorrhiza Bunge*, проявляет противоопухолевую активность в клетках мелкоклеточной карциномы легких за счет подавления циклина A/D и CDK2/4, тем самым блокируя клеточный цикл в фазе G0/G1 фазе, а также подавляет семейство белков – ингибиторов апоптоза (IAPs – Inhibitors of apoptosis proteins) [26].

Генистеин, изофлавон из *Genista tinctoria Linn,* способствует апоптозу путем ингибирования передачи сигналов PI3K/Akt пути. Ингибирование циклина A/B и связывание CDK2 ведет к блокаде клеточного цикла в фазе G2/M и способствует апоптозу. Кроме того, генистеин способствует экспрессии p15, ингибитора CDK ингибитора. При колоректальном раке действие генистеина связано с устранением фосфорилирования CDK2, а при раке яичников генистеин в основном ингибирует экспрессию циклина D1 и усиливает экспрессию p21 [26].

Берберин – природный четвертичный алкалоид, выделенный из *Coptis chinensis Franch*, в клетках рака предстательной железы человека DU145 значительно снижает экспрессию циклинов D1, D2 и E с наиболее выраженным влиянием на циклин D1, а также CDK2, CDK4 и особенно CDK6 и ингибирует образование комплекса циклин D-CDK6, тем самым блокируя клеточный цикл в фазе G1.

Асклепозид, стероидный лактон, выделенный из *Saussurea lappa*, подавляет экспрессию циклина D1, циклина A и CDK4 в зависимости от дозы, а также подавляет с-онкоген Myc в клетках рака предстательной железы человека. C-myc косвенно регулирует клеточный цикл путем диссоциации белка-репрессора CDK p21 из комплекса CDK4/6-циклин D. Таким образом, асклепозид оказывает косвенное и прямое действие на регуляцию клеточного цикла и уменьшает долю клеток в фазе G1 при увеличении доли клеток в G2/M и суб-G1 фазе.

Гарцинол, полиизопренбензофенон, экстрагированный из плодов *Garcinia indica,* вызывает снижение циклина D1, D3, CDK2 и CDK4, а также увеличение циклина E и CDK6 в клетках немелкоклеточного рака легких человека. Кроме того, гарцинол активирует белки-репрессоры CDK $p21^{Waf1/cip1}$ и $p27^{Kip1}$, тем самым ингибируя сборку комплекса циклин-CDK.

Семейство киназ AURK представляет собой важный класс серин/треониновых протеинкиназ, ответственных за регуляцию клеточного цикла. Эти киназы связаны с онкогенезом и часто гиперэкспрессированы в опухолевых клетках. Ряд природных веществ нацелены на AURK и за счет этого проявляют противоопухолевую активность. Среди них куркумин – гидрофобный полифенол, выделенный из *Zingiberaceae Martinov* и *AraceaeJuss* с широким спектром биологической и фармакологической активности. Показано, что куркумин снижает уровень белка и активность AURKA в химиорезистентных неметастатических клетках опухоли молочной железы человека MCF-7 и высоко метастатических клетках MDA-MB-231. В клетках рака мочевого пузыря человека куркумин подавляет промоутер AURKA, тем самым ингибируя AURKA на транскрипционном уровне. Кроме того, куркумин ингибирует фосфорилирование AURKA и нижележащего гистона H3 с образованием монополярного веретена. Таншинон I, выделенный из *Salvia miltiorrhiza Bunge*, обладает сильным противоопухолевым действием. Его эффекты, по крайней мере частично, связанны с ингибированием экспрессии AURKA. Госсипин - флавон, первоначально выделенный из *Hibiscus vitifolius*, непосредственно связывает АТФ-карман AURKA, оказывая, таким образом, ингибирующее влияние на AURKA. В клетках рака желудка человека госсипин ингибирует AURKA и индуцирует блокаду фазу G2/M, способствуя апоптозу. Аналогичное связывание АТФ-кармана AURKA было обнаружено в двух активных компонентах *Eriocaulon sieboldianum*, что приводило к задержке клеток HepG2 в фазе G2/M. P3, высокомолекулярный компонент, выделенный из морской губки *Crambetailliezi*, избирательно ингибирует AURKA и AURKB и снижает митотический индекс в клетках саркомы [26].

Еще одной мишенью для таргетирования митоза является поло-подобная киназа 1 (PLK1 - Polo Like Kinase 1), относящаяся к группе серин/треонинкиназ и участвующая в регуляции клеточного деления. Препарат из *Scutellaria baicalensis Georgi* показывает мощную анти-PLK1 активность, а его основные активные компоненты, байкалеин и байкалин, ковалентно связывают PLK1 через Cys133, обеспечивая основу для дальнейшей разработки препаратов, нацеленных на PLK1 [29]. Джерантинин B из *Tabernaemontana corymbosa* также имеет анти-PLK1-эффект [41].

Индукция путей клеточной гибели. Помимо торможения пролиферации, прямое действие веществ природного происхождения на опухолевые клетки связано с индукцией клеточной гибели, прежде всего апоптоза. Это обусловливается активацией участвующих в процессах апоптоза каспаз 3/7, 8/9, цитохрома С, активацией генов и повышением активности проапоптотических белков Bax, BID, p27, p21/ Waf1, p53, беклина 1, и снижением активности антиапоптотических белков - Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein – X-связанный ингибитор белка апоптоза), сурвивина, ингибированием сигнальных путей, включающих транскрипционный фактор «каппа B» (NF-κB - Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), PI3K/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin - мишень рапамицина млекопитающих) и с рядом других механизмов. Многие вещества природного происхождения способны индуцировать апоптоз опухолевых клеток, преимущественно через митохондриальный путь, пути PIK3K/AKT, NF-κB, MAPK, JAK-STAT3, а также через другие пути [65]. В то же время клеточная гибель может происходить не только путем апоптоза, но и посредством неапоптотических механизмов – аутофагии, некрозоподобной запрограммированной клеточной гибели, митотической катастрофы, а также старения, ведущего к гибели клеток [20, 38, 45, 12, 56, 58].

Охарактеризованы природные соединения, изменяющие активность пути ATR-CHK1 (Ataxia telangiectasia mutated and Rad3 related Checkpoint kinase 1 – связанная с

мутационной атаксией телеангиэктазией и Rad3 киназа контрольной точки 1). Этот путь регулирует контрольные точки клеточного цикла и координирует ответ на повреждения ДНК. В качестве ингибиторов пути ATR-CHK1 могут выступать продукты растительного происхождения кофеин, схизандрин В, триптолид, кемпферол, мангиферин, протоапигенон. Ингибирование пути ATR-CHK1 может приводить к клеточной гибели, торможению пролиферации или подавлению лекарственной устойчивости [1].

В обзоре A. Martelli и соавторов изложены современные представления о механизмах и роли аутофагии в патогенезе рака и охарактеризованы природные соединения, противоопухолевое действие которых реализуется посредством модуляции аутофагии [34]. Обзор J. Yao и соавторов включает детальный анализ алкалоидов, терпеноидов, полифенолов и антрахинонов, которые могут использоваться с целью активации цитотоксической аутофагии (например, урсоловая, бетулиновая, олеаноловая кислота, эмодин, триптолид, ресвератрол, таншинон IIA, мифепристон) и ингибирования аутофагии, способствующей удалению поврежденных клеточных структур и выживанию клеток (например, растительные препараты андрографолид, альфа-хедерин, жолкинолид В, PC3-15, икариин, апигенин и другие) [62].

Ингибирование эпителиально-мезенхимального перехода. В процессах опухолеобразования и прогрессирования опухоли важную роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Это тонко регулируемый физиологический процесс, задействованный в восстановлении тканей и в эмбриогенезе. При ЭМП клетки подвергаются многочисленным морфологическим, биологическим и генетическим перестройкам, приводящим их к мезенхимальному фенотипу. ЭМП способствует образованию стволовых опухолевых клеток, инвазии и химиорезистентности. ЭМП инициируется факторами транскрипции, включая SNAIL (SNAI1) и SLUG (SNAI2), основными факторами спираль-петля-спираль TWIST1 (Twist-related protein – Twist-связанный белок 1) и TWIST2. Показано, что SNAIL, TWIST, E-бокс цинкового пальца, связывающий гомеобокс 1 (ZEB1 – Zinc finger E-box-binding homeobox 1) и ZEB2, могут подавлять эпителиальные гены, такие, как CDH1, кодирующий Е-кадгерин. Перечисленные выше факторы транскрипции активируют гены, кодирующие белки, связанные с мезенхимальным фенотипом – виментин (VIM), фибронектин 1 (FN1) и N-кадгерин (CDH2). Классический маркер EMT, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β – Transforming growth factor β), взаимодействует с несколькими другими сигнальными путями, такими как путь Notch, пути с участием ERK, N-концевой киназы c-Jun, киназы p38, MAPK, PI3K, Akt.

Ряд природных соединений и их производных нацелены на пути, участвующие в реализации ЭМП. Так, дигидроартемизиновая кислота - производное артемизинина, выделенного из растения *Artemisia annua*, ингибирует инвазию, миграцию и пролиферацию клеток рака желудка путем ингибирования PI3K/Akt и SNAIL. Бруцин, представляющий собой родственный стрихнину алкалоид, получаемый из стрихнинового дерева *Nux-vomica*, подавляет в злокачественных клетках экспрессию Е-кадгерина, катенина, виментина, фибронектина 1, матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9. Эвгенол, содержащийся в семенах многих растений (гвоздика, корица, мускатный орех, лавровый лист) обладает способностью ингибировать процесс ЭМП и метастазирование злокачественных новообразований, включая лейкемию, рак легких, толстой кишки, колоректальный рак, рак кожи, желудка, молочной железы, шейки матки и простаты. Также ЭМП подавляют ресвератрол (полифенол, содержащийся в винограде, ягодах, арахисе и вине), галикондрамин (макролид, содержащий тризоксазол, из морской губки Chondrosia corticata), лигустразин из корневища *Ligusticum wallichii*, фукоидан –

полисахарид, полученный из бурых водорослей, грибковый микотоксин пенисулоксазин А, и некоторые другие природные соединения и их производные [1].

Подавление процессов метаболизма в опухолевых клетках. Известны вещества природного происхождения (флоретин, госсипол, шиконин и другие), которые ингибируют ферменты, участвующие в метаболизме глюкозы в опухолевых клетках [66].

Показано, что пентациклический тритерпеноид растительного происхождения – бетулиновая кислота – подавляет аэробный гликолиз в опухолевых клетках посредством усиления экспрессии кавеолина-1. Последний через ингибирование NF-κB способствует подавлению экспрессии проопухолевого белка c-Myc [27].

Среди природных соединений, относящихся к кумаринам, выявлены высоко селективные ингибиторы различных изоформ карбоангидразы цинка – фермента, катализирующего гидратацию диоксида углерода и участвующего в регуляции кислотно-щелочного баланса и многих метаболических функций клетки и организма, в том числе опухолевого роста. Это позволило использовать кумарины для изучения взаимосвязи структура-активность для этого класса ингибиторов ферментов и исследовать их свойства для возможного биомедицинского применения, в основном в качестве противоопухолевых агентов, нацеленных на гипоксические опухоли [53].

Регуляция активности транскрипционных факторов. Транскрипционные факторы – это белки, регулирующие транскрипцию, то есть синтез РНК на матрице ДНК. Транскрипционные факторы связываются с регуляторными участками ДНК и обеспечивают усиление либо подавление экспрессии определенных генов.

Многие соединения природного происхождения способны оказывать влияние на активность транскрипционных факторов. Так, терпены, в частности, пентациклические тритерпеноиды (геликтеровая, олеановая, урсоловая и бетулиновая кислота) способствуют подавлению активности NF-κB [47, 52], STAT3 (Signal transducer and activator of transcription – сигнальный белок и активатор транскрипции) [54, 39, 52, 44], HIF-1α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha – индуцируемый гипоксией фактор-1α) [46], способствующих опухолеобразованию, поддержанию опухолевого роста, метастазированию и устойчивости к химиотерапии [67, 68]. Способность к подавлению NF-κB была также показана для полифенолов ресвератрола [32] и его структурных аналогов [5], силимарина [33], апигенина [48].

Реин из ревеня подавляет NF-κB посредством ингибирования киназного комплекса IκB (IKKβ – IκB kinase), способствующего активации NF-κB [8]. Ингибиторами путей, включающих NF-κB, являются также куркумин, ресвератрол, кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, берберин [69], байкалеин, генистеин, лютеонин, апигенин, диосметин, нобилетин [70], полифенолы из яблок, производные урсоловой и олеаноловой кислоты [71]. Под действием бетулиновой кислоты было выявлено усиление экспрессии проапоптотического, антиопухолевого транскрипционного фактора p53 [44, 19, 61]. Сесквитерпеноид растительного происхождения, выделенный из Daphne mucronata Royle, избирательно ингибирует сигнальные пути STAT3 и Smad3/4, активированные в опухолевых клетках [21].

В обзоре T. J. Schmidt и K. H. Klempnauer охарактеризованы природные вещества с противоопухолевым потенциалом, посредством различных механизмов таргетирующие транскрипционный модуль MYB-C/EBPбета-p300. Этот модуль в норме экспрессируется преимущественно в гемопоэтических клетках-предшественниках, где играет существенную роль в развитии большинства линий кроветворной системы, а также задействован в патогенезе лейкемии человека, особенно при остром Т-клеточном лейкозе и острой миелоидной лейкемии. Природные соединения, препятствующие активности этого модуля, принадлежат к разным структурным классам - сесквитерпеновым и

стероидным лактонам, хинонметидным тритерпенам и нафтохинонам. Авторы перечисляют более двух десятков соединений с указанием их активности и анализом механизма действия [43].

Ингибирование трансляции. Природные вещества представляют собой исследовательские инструменты при изучении механизмов трансляции мРНК, включая сборку рибосом, инициацию и элонгацию трансляции. Эукариотическая трансляция мРНК, синтез белков согласно генетической информации в клеточной ДНК, является сложным и тонко регулируемым механизмом. Сигнальные пути, включая mTOR и MAPK, действуют как контрольные точки для усиления или ингибирования трансляционного процесса. При раке трансляционная дисрегуляция связана с чрезмерной пролиферацией и выживаемостью клеток, ангиогенезом, изменениями клеточного метаболизма. Наблюдается повышение количества или активности факторов инициации, тРНК и рибосомных субъединиц, а также усиленный рибосомальный биогенез. Среди веществ, полученных из бактерий, в качестве ингибиторов трансляции исследуются триен-ансамицины, глутаримидные антибиотики из *Streptomyces sp*., спарсомицин из *Streptomyces sparsogenes*, гефироновая кислота, нанноцистин А, виопролид А из миксобактерий, агеластатин А из морской губки *Agelas dendromorpha*, лабдановые дитерпеновые алкалоиды (например, (ди-)хлориссоклимид, выделенный из асцидии *Lissoclinum voeltzkowi Michaelsen*), дидемнин В из асцидии *Tridid*e*mnum solidum Van Name*, циклопента[b]бензофураны, алкалоиды амариллисовых, квасионоиды и ряд других соединений из морских организмов и растений, сведения о молекулярном механизме действия которых, известные на сегодняшний день, изложены в обзоре L. D. Burgers и R. Fürst [9].

Ингибирование гистондеацетилаз. В качестве противоопухолевых препаратов при различных типах опухолей используются ингибиторы гистондеацетилаз (HDACs - histone deacetylases). HDACs – это ферменты, катализирующие удаление ацильной группы ядерных белков гистонов и некоторых других белков. Это ведет к изменению плотности хроматина, позволяя регулировать экспрессию генов и процессы онкогенеза, репарации ДНК, глюконеогенеза и другие. HDACs, удаляя ацетильную группу, способствуют более плотной упаковке ДНК и снижению транскрипции. Ингибирование HDACs, как правило, приводит к усилению транскрипции и во многих случаях, хотя и не всегда, к торможению роста опухолевых клеток. Противоопухолевые эффекты ингибиторов HDACs являются предметом изучения. На сегодняшний день известно 18 энзимов семейства HDAC, включая сиртуины. Среди ингибиторов HDACs – метаболит актинобактерий *Streptomyces hygroscopicus* трихостатин А (TSA – trichostatin A), аллильные производные или сероорганические соединения чеснока (аллилмеркаптан и диаллилдисульфид, ингибирующие HDAC 8), изотиоцианаты, полученные из крестоцветных овощей (ингибирующий HDAC 1 и 3 бензилизотиоцианат и ингибирующий HDAC 1, 4, 6 и 7 сульфорафан,), флавоноиды (ингибирующий HDAC 1 и 8 кверцетин, ингибирующий HDAC 1 и 3 апигенин, ингибирующий HDAC 2, 3 и 8 хризин, ингибирующий HDAC 1, 3 4, 6 и 8 куркумин), полифенолы карри, винограда, сои, ингибирующие HDAC 1, 2 и 3, неселективный ингибитор HDAC стильбеновый полифенол ресвератрол из винограда и вина, изофлавоноид генистеин из соевых бобов, ингибирующий HDAC 1, 5 и 6 [42].

Выявлен ряд природных соединений, являющихся регуляторами активности сиртуина 6 (SIRT6 – Sirtuin 6). Такие соединения, как изокверцетин, лютеолин и цианидин действуют как активаторы SIRT6, тогда как витексин, катехин, скутелларин, фукоидан и другие – как ингибиторы. Кверцетин действует как активатор и ингибитор SIRT6 в зависимости от концентрации. Хотя высокой селективности указанных

соединений в отношении SIRT6 выявлено не было, они могут служить отправной точкой для разработки селективных и высокоэффективных производных [2].

Преодоление лекарственной устойчивости. Соединения из класса природных полифенолов – элаговая кислота и схизандрины – рассматриваются как перспективные препараты для преодоления множественной лекарственной устойчивости. Это обусловлено их способностью ингибировать Р-гликопротеин (P-gp – P-glycoprotein), который является АТФ-связывающим кассетным транспортером и обеспечивает транспорт лекарственных препаратов из клетки. P-gp и аналогичные помпы гиперэкспрессированы в клетках лекарственно-резистентных опухолей, поэтому один из интенсивно изучаемых подходов к преодолению множественной лекарственной устойчивости включает разработку молекул для ингибирования активности P-gp [63].

Полагают, что для преодоления лекарственной устойчивости могут использоваться вещества природного происхождения, модулирующие аутофагию [62].

Воздействие на микроокружение опухоли. Вещества природного происхождения способны воздействовать на микроокружение опухоли и улучшать результаты иммунотерапии рака, включая противоопухолевые вакцины, адоптивную терапию иммунными клетками, а также применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – препаратов, нацеленных на молекулы – регуляторы иммунной системы, снижающие противоопухолевый иммунный ответ, например, на белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD1 – Programmed cell death 1), лиганд этого белка (PD1-L1), цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Сапонины, полисахариды и флавоноиды природного происхождения могут повысить эффективность иммунотерапии посредством индукции иммуногенной клеточной смерти при применении противораковых вакцин, увеличения количества инфильтрирущих опухоль Т-клеток при применении антител к контрольным точкам, усиления размножения иммунных клеток *in vitro* для адоптивной терапии. Природные вещества также способны ингибировать секрецию иммуносупрессивных факторов (TGF-β, PGE2, IL-10 и других) и стимулировать секрецию факторов, способствующих активации противоопухолевого ответа (IFN-g, TNF-a, IL-1b и других), подавлять количество иммуносупрессивных клеток – Т-регуляторных клеток, супресоорных клеток миелоидного происхождения (MDSCs - Myeloid-derived suppressor cell), макрофагов М2 – и повышать количество и активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Все это способствует преодолению иммунодепрессии, создаваемой опухолевым микроокружением [18]. Например, растительный препарат эпимедиум эффективно ингибирует рост опухоли легких у мышей, способствуя инфильтрации CD8+ Т-клеток в микроокружение опухоли путем подавления синтеза иммуносупрессивных цитокинов (IL10, IL6) и усиления хемотаксиса [25]. Недавний обзор G. Nuzzo и соавторов, касающийся этой же тематики, обобщает данные о веществах природного происхождения из групп терпенов, флавоноидов, фенолов, алкалоидов, характеризуя их в соответствии с происхождением из наземных или водных организмов [37].

Среди природных веществ обнаружены антиангиогенные соединения, такие, как эпигаллокатехин-3-галлат, который снижает уровень эндотелина /pSmad1 и ингибирует ангиогенез за счет подавления VEGF [13], ононин, подавляющий инвазию и миграцию, индуцированную VEGF [22], сайкосапонин А, регулирующий связанный с неоангиогенезом путь VEGFR2/Src/Akt [14].

Современные направления исследований в области применения противоопухолевых средств природного происхождения. В настоящее время усилия исследователей сосредоточены на детальном изучении природных источников и выявлении веществ с

противоопухолевым эффектом, исследовании механизма их действия. Также важно исследование синергического и антагонистического эффекта при терапии со стандартными химиотерапевтическими средствами.

Чтобы обеспечить возможность клинического использования результатов, полученных в лабораториях, необходимо развитие технологий синтеза веществ, аналогичных натуральным, и их модификации. Так, для производства подофиллотоксина, таксанов, камптотецина и терпеновых индольных алкалоидов используются такие биотехнологические инструменты, как культивирование клеток *in vitro* и оптимизация роста биомассы. Исследования выявили важность различных элиситоров (как абиотических, так и биотических) для активации генов, участвующих в метаболических путях растительной клетки, для повышения биотехнологического производства противораковых соединений. Элиситоры – это молекулы, связывающиеся с рецепторами растительных клеток и индуцирующие синтез защитных молекул, уменьшающих повреждения и повышающих устойчивость к вредителям, болезням или стрессу. Огромное значение имеет понимание и объяснение сложных путей биосинтеза, включающих факторы транскрипции и основные регуляторы [10].

Учитывая то, что большая часть исследований противоопухолевого действия природных препаратов выполнена *in vitro*, необходима проверка их эффективности *in vivo*, а также получение детальных данных об их общей токсичности, фармакодинамике и фармакокинетике. Как известно, в организме лекарственные препараты проходят такие процессы, как всасывание, распределение, метаболизм и экскреция, что влияет на терапевтический эффект.

Среди подходов, применяющихся для преодоления ряда недостатков, зачастую присущих веществам природного происхождения – слабой водорастворимости, недостаточной биодоступности, низкой селективности в отношении опухолевых клеток – синтез производных с улучшенными свойствами и использование нанотехнологий. Например, для увеличения растворимости в структуру могут быть включены полярные группы [65]. Перспективным направлением является модификация природных веществ и разработка соединений, которые обладают более выраженными противоопухолевыми свойствами, чем исходный природный прототип. Наночастицы на основе натуральных продуктов характеризуются улучшенной селективностью, более длительное время находятся в циркуляции, обладают самостоятельным противоопухолевым эффектом или усиливают действие других методов терапии [18]. Недавние достижения в области нанотехнологий для разработки системы доставки лекарств открыли новые горизонты для оптимизации и использования эффективных носителей [10].

Заключение. На сегодняшний день из природных источников выделен широкий ряд соединений различной структуры, способных подавлять опухолевый рост. Противоопухолевые эффекты веществ природного происхождения обусловлены их воздействием на биохимические пути, которые характеризуются повышенной активностью в злокачественных клетках, играя важную роль в их выживании, росте и метастазировании. Так, многие природные соединения ингибируют активность протеинкиназ, липидкиназ, онкопротеинов Ras, тем самым блокируя пути сигнальной трансдукции, обеспечивающие пролиферацию опухолевых клеток и устойчивость к апоптотическим сигналам. Известны природные вещества, нарушающие процессы клеточного деления, ингибирующие эпителиально-мезенхимальный переход и процессы метаболизма в опухолевых клетках, способствующие преодолению лекарственной устойчивости, регулирующие активность транскрипционных факторов, гистондеацетилаз, процессы трансляции, а также воздействующие на микроокружение опухоли, усиливая противоопухолевый иммунитет и подавляя опухолевый ангиогенез.

Исходя из сказанного выше, вещества природного происхождения можно рассматривать как основу для противоопухолевых препаратов, а также высоко селективные инструменты для изучения механизмов поддержания гомеостаза клетки и организма и выявления причин образования и роста опухолей. Исследование противоопухолевого эффекта и механизма действия биологически активных природных соединений и их синтетических аналогов позволит разработать новые лекарственные препараты, углубить наши знания патогенеза опухоли и продвинуться в понимании путей профилактики и борьбы с онкозаболеваниями.

Литература:

[1] Ahmed S., Alam W., Aschner M. et al. Natural products targeting the ATR-CHK1 signaling pathway in cancer therapy // Biomed Pharmacother. 2022. V.155. P. 113797.
[2] Akter R., Afrose A., Rahman M.R. et al. A Comprehensive Analysis into the Therapeutic Application of Natural Products as SIRT6 Modulators in Alzheimer's Disease, Aging, Cancer, Inflammation, and Diabetes // Int J Mol Sci. 2021. Vol.22, № 8. P. 4180.
[3] Andretta E., Costa C., Longobardi C. et al. Potential Approaches Versus Approved or Developing Chronic Myeloid Leukemia Therapy // Front Oncol. 2021. Vol.11. P. 801779.
[4] Anwar S., Malik J.A., Ahmed S. et al. Can Natural Products Targeting EMT Serve as the Future Anticancer Therapeutics? // Molecules. 2022. Vol.27, № 22. P. 7668.
[5] Ashikawa K., Majumdar S., Banerjee S. et al. Piceatannol inhibits TNF-induced NF-kappaB activation and NF-kappaB-mediated gene expression through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation // J Immunol. 2002. Vol.169, № 11. P. 6490–6497.
[6] Asma S.T., Acaroz U., Imre K. et al. Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs // Cancers (Basel). 2022. Vol.14, № 24. P. 6203.
[7] Ataş M.N., Ertuğrul B., İplik E.S. et al. Effects of betulinic acid on AKT/mTOR pathway in renal cell carcinoma // Turk J Urol. 2022. Vol.48, № 1. P. 58–63.
[8] Baier A., Szyszka R. Compounds from Natural Sources as Protein Kinase Inhibitors // Biomolecules. 2020. Vol.10, № 11. P. 1546
[9] Burgers L.D., Fürst R. Natural products as drugs and tools for influencing core processes of eukaryotic mRNA translation // Pharmacol Res. 2021. Vol.170. P. 105535.
[10]Changxing L. et al. Biotechnological approaches to the production of plant-derived promising anticancer agents: An update and overview // Biomed Pharmacother. 2020. Vol. 132. P. 110918.
[11]Chaudhary A., Singh N. Contribution of world health organization in the global acceptance of Ayurveda // J Ayurveda Integr Med. 2011. Vol. 2, № 4. P.179–186.
[12]Chaudhry G.E., Md Akim A., Sung Y.Y., Sifzizul T.M.T. Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics // Front Pharmacol. 2022. Vol.13. P. 842376.
[13]Chen C.Y., Lin Y.J., Wang C.C.N. et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits tumor angiogenesis: involvement of endoglin/Smad1 signaling in human umbilical vein endothelium cells // Biomed Pharmacother. 2019. Vol.120. P. 109491.
[14]Cheng T., Ying M. Antitumor Effect of Saikosaponin A on Human Neuroblastoma Cells // Biomed Res Int. 2021. Vol. 2021. P. 5845554.
[15]Christensen S.B. Drugs That Changed Society: Microtubule-Targeting Agents Belonging to Taxanoids, Macrolides and Non-Ribosomal Peptides // Molecules. 2022. Vol. 27(17). P. 5648.
[16]Devadasan V., Raman P., Dasararaju G. Anti-Cancer Compounds from Terrestrial and Marine Resources -In silico and Experimental Studies // Curr Comput Aided Drug Des. 2021. Vol.17, № 7. P.865–880.
[17]Dhyani P., Quispe C., Sharma E. et al. Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine // Cancer Cell Int. 2022.Vol. 22(1). P. 206.
[18]Dong S., Guo X., Han F. et al. Emerging role of natural products in cancer immunotherapy. Acta Pharm Sin B. 2022. Vol.12(3). P.1163–1185.
[19]Foo J.B., Saiful Yazan L., Tor Y.S. et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis by betulinic acid-rich fraction from Dillenia suffruticosa root in MCF-7 cells involved p53/p21 and mitochondrial signalling pathway // J Ethnopharmacol. 2015. Vol. 166. P. 270–278.
[20]Gali-Muhtasib H., Hmadi R., Kareh M. et al. Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs: beyond apoptosis // Apoptosis. 2015. Vol. 20, № 12. P.1531–1562.

[21]Ghanadian M., Ali Z., Khan I.A. et al. A new sesquiterpenoid from the shoots of Iranian Daphne mucronata Royle with selective inhibition of STAT3 and Smad3/4 cancer-related signaling pathways // Daru. 2020. Vol. 28, №1. P. 253–262.
[22]Gong G., Zheng Y., Kong X., Wen Z. Anti-angiogenesis Function of Ononin via Suppressing the MEK/Erk Signaling Pathway // J Nat Prod. 2021. Vol. 84, № 6. P.1755–1762.
[23]Guo M., Jin J., Zhao D. et al. Research Advances on Anti-Cancer Natural Products. Front Oncol. 2022. Vol.12. P. 866154.
[24]Haque N., Parveen S., Tang T. et al. Marine Natural Products in Clinical Use // Mar Drugs. 2022. Vol. 20, № 8. P. 528
[25]Huang C., Li Z., Zhu J. et al. Systems pharmacology dissection of Epimedium targeting tumor microenvironment to enhance cytotoxic T lymphocyte responses in lung cancer // Aging (Albany NY). 2021. Vol13, № 2. P. 2912–2940.
[26]Huang M., Liu C., Shao Y. et al. Anti-tumor pharmacology of natural products targeting mitosis // Cancer Biol Med. 2022. Vol. 19, № 6. P. 774–801.
[27]Jiao L., Wang S., Zheng Y. et al. Betulinic acid suppresses breast cancer aerobic glycolysis via caveolin-1/NF-κB/c-Myc pathway // Biochem Pharmacol. 2019. Vol. 161. P. 149–162.
[28]Kanev G.K., de Graaf C., de Esch I.J.P. et al. The Landscape of Atypical and Eukaryotic Protein Kinases // Trends Pharmacol Sci. 2019. Vol. 40, № 11. P.818–832.
[29]Liang H., Liu H., Kuang Y. et al. Discovery of Targeted Covalent Natural Products against PLK1 by Herb-Based Screening // J Chem Inf Model. 2020. Vol. 60, № 9. P. 4350–4358.
[30]Majeed R., Hamid A., Sangwan P.L. et al. Inhibition of phosphotidylinositol-3 kinase pathway by a novel naphthol derivative of betulinic acid induces cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells of different origin // Cell Death Dis. 2014. Vol. 5, № 10. P. e1459.
[31]Majeed R., Hussain A., Sangwan P.L. et al. PI3K target based novel cyano derivative of betulinic acid induces its signalling inhibition by down-regulation of pGSK3β and cyclin D1 and potentially checks cancer cell proliferation // Mol Carcinog. 2016. Vol. 55, 5. P. 964–976.
[32]Manna S.K., Mukhopadhyay A., Aggarwal B.B. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation // J Immunol. 2000. Vol. 164, № 12. P. 6509–6519.
[33]Manna S.K. et al. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis // J Immunol. 1999. Vol. 163, № 12. P. 6800–6809.
[34]Martelli A., Omrani M., Zarghooni M. et al. New Visions on Natural Products and Cancer Therapy: Autophagy and Related Regulatory Pathways // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 23. P. 5839.
[35]Naeem M., Iqbal M.O., Khan H. et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer // Molecules. 2022. Vol. 27, № 11. P. 3412.
[36]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. Vol. 83, № 3. P. 770–803.
[37]Nuzzo G., Senese G., Gallo C. et al. Antitumor Potential of Immunomodulatory Natural Products // Mar Drugs. 2022. Vol. 20, № 6. P. 386.
[38]Orchel A., Chodurek E., Jaworska-Kik M. et al. Anticancer Activity of the Acetylenic Derivative of Betulin Phosphate Involves Induction of Necrotic-Like Death in Breast Cancer Cells In Vitro // Molecules. 2021. Vol. 26, № 3. P. 615.
[39]Pandey M.K., Sung B., Aggarwal B.B. Betulinic acid suppresses STAT3 activation pathway through induction of protein tyrosine phosphatase SHP-1 in human multiple myeloma cells // Int J Cancer. 2010. Vol. 127, № 2. P. 282–292.
[40]Parkman G.L., Foth M., Kircher D.A. The role of PI3'-lipid signalling in melanoma initiation, progression and maintenance // Exp Dermatol. 2022. Vol. 31, №1. P.43–56.
[41]Qazzaz M.E., Raja V.J., Lim K.H. et al. In vitro anticancer properties and biological evaluation of novel natural alkaloid jerantinine B // Cancer Lett. 2016. Vol. 370, № 2. P. 185–197.
[42]Ruzic D., Djoković N., Srdić-Rajić T. et al. Targeting Histone Deacetylases: Opportunities for Cancer Treatment and Chemoprevention // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14, № 1. P. 209.
[43]Schmidt T.J., Klempnauer K.H. Natural Products with Antitumor Potential Targeting the MYB-C/EBPβ-p300 Transcription Module // Molecules. 2022. Vol. 27, № 7. P. 2077.
[44]Shen H. et al. Betulinic Acid Inhibits Cell Proliferation in Human Oral Squamous Cell Carcinoma via Modulating ROS-Regulated p53 Signaling // Oncol Res. 2017. Vol. 25, № 7. P. 1141–1152.

[45]Shen J., Li J., Yu P., Du G. Research Status and Hotspots of Anticancer Natural Products Based on the Patent Literature and Scientific Articles // Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. P. 903239.
[46]Shin J. et al. Suppression of STAT3 and HIF-1 alpha mediates anti-angiogenic activity of betulinic acid in hypoxic PC-3 prostate cancer cells // PLoS One. 2011. Vol. 6, № 6. P. e21492.
[47]Shishodia S., Majumdar S., Banerjee S., Aggarwal B.B. Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappaB activation induced by carcinogenic agents through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1 // Cancer Res. 2003. Vol. 63, № 15. P. 4375–4383.
[48]Shukla S., Gupta S. Suppression of constitutive and tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor (NF)-kappaB activation and induction of apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma PC-3 cells: correlation with down-regulation of NF-kappaB-responsive genes // Clin Cancer Res. 2004. Vol. 10, № 9. P. 3169–3178.
[49]Siddiqui A.J., Jahan S., Singh R. et al. Plants in Anticancer Drug Discovery: From Molecular Mechanism to Chemoprevention // Biomed Res Int. 2022. Vol. 2022. P. 5425485.
[50]Singh V.J., Sharma B., Chawla P.A. Recent developments in mitogen activated protein kinase inhibitors as potential anticancer agents // Bioorg Chem. 2021. Vol.114. P. 105161.
[51]Sofi F.A., Tabassum N. Natural product inspired leads in the discovery of anticancer agents: an update // J Biomol Struct Dyn. 2022. Vol.8. P. 1–24.
[52]Su D., Gao Y.Q., Dai W.B. et al. Helicteric Acid, Oleanic Acid, and Betulinic Acid, Three Triterpenes from Helicteres angustifolia L., Inhibit Proliferation and Induce Apoptosis in HT-29 Colorectal Cancer Cells via Suppressing NF-κB and STAT3 Signaling // Evid Based Complement Alternat Med. 2017. Vol. 2017. P. 5180707.
[53]Supuran C.T. Coumarin carbonic anhydrase inhibitors from natural sources // J Enzyme Inhib Med Chem. 2020. Vol. 35, 1. P. 1462–1470.
[54]Takada Y., Aggarwal B.B. Betulinic acid suppresses carcinogen-induced NF-kappa B activation through inhibition of I kappa B alpha kinase and p65 phosphorylation: abrogation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloprotease-9 // J Immunol. 2003. Vol. 171, № 6. P. 3278–3286.
[55]Talib W.H., Daoud S., Mahmod A.I. et al. Plants as a Source of Anticancer Agents: From Bench to Bedside. Molecules. 2022. Vol. 27, № 15. P. 4818.
[56]Tian T., Li X., Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, № 3. P. 755.
[57]Tisi R. et al. Natural Products Attenuating Biosynthesis, Processing, and Activity of Ras Oncoproteins: State of the Art and Future Perspectives // Biomolecules. 2020. Vol. 10, № 11. P. 1535.
[58]Wattanathamsan O., Hayakawa Y., Pongrakhananon V. Molecular mechanisms of natural compounds in cell death induction and sensitization to chemotherapeutic drugs in lung cancer. Phytother Res. 2019. Vol. 33, № 10. P. 2531–2547.
[59]Xu T. et al. Betulinic acid induces apoptosis by regulating PI3K/Akt signaling and mitochondrial pathways in human cervical cancer cells // Int J Mol Med. 2017. Vol. 40, № 6. P.1669–1678.
[60]Yan J., Zhuang Q., Li Z. et al. MIL-1, a novel antitumor agent derived from natural product millepachine, acts as tubulin polymerization inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma // Eur J Pharmacol. 2021. Vol. 898. P. 173975.
[61]Yang J., Qiu B., Li X. et al. p53-p66(shc)/miR-21-Sod2 signaling is critical for the inhibitory effect of betulinic acid on hepatocellular carcinoma // Toxicol Lett. 2015. Vol. 238, № 3. P.1–10.
[62]Yao J., Ma C., Feng K. et al. Focusing on the Role of Natural Products in Overcoming Cancer Drug Resistance: An Autophagy-Based Perspective // Biomolecules. 2022. Vol.12, № 11:1565.
[63]Yoganathan S., Alagaratnam A., Acharekar N., Kong J. Ellagic Acid and Schisandrins: Natural Biaryl Polyphenols with Therapeutic Potential to Overcome Multidrug Resistance in Cancer // Cells. 2021. Vol. 10, № 2. P. 458.
[64]Yu L., Han S., Lang L. et al. Oxocrebanine: A Novel Dual Topoisomerase inhibitor, Suppressed the Proliferation of Breast Cancer Cells MCF-7 by Inducing DNA Damage and Mitotic Arrest // Phytomedicine. 2021. Vol. 84. P. 153504.
[65]Yuan L., Cai Y., Zhang L. et al. Promoting Apoptosis, a Promising Way to Treat Breast Cancer With Natural Products: A Comprehensive Review // Front Pharmacol. 2022. Vol. 12. P. 801662.
[66]Zhang Y., Li Q., Huang Z. et al. Targeting Glucose Metabolism Enzymes in Cancer Treatment: Current and Emerging Strategies // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 19. P. 4568.

[67]Pavitra E., Kancharla J., Gupta V.K. et al. The role of NF-κB in breast cancer initiation, growth, metastasis, and resistance to chemotherapy // Biomed Pharmacother. 2023. Vol. 163. P. 114822.
[68]Wu X., Sun L., Xu F. NF-κB in Cell Deaths, Therapeutic Resistance and Nanotherapy of Tumors: Recent Advance // Pharmaceuticals (Basel). 2023. Vol. 16, № 6. P. 783.
[69]Radzka J., Łapińska Z., Szwedowicz U. et al. Alternations of NF-κB Signaling by Natural Compounds in Muscle-Derived Cancers // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, № 15. P.11900.
[70]Barreca M.M., Alessandro R., Corrado C. Effects of Flavonoids on Cancer, Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases: Role of NF-κB Signaling Pathway // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, № 11. P. 9236.
[71]Gado F., Ferrario G., Della Vedova L. et al. Targeting Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways in Cancer Prevention: The Role of Apple Phytochemicals // Molecules. 2023. Vol. 28, № 3. P. 1356.
[72]Manning G., Whyte D.B., Martinez R. The protein kinase complement of the human genome // Science. 2002. Vol. 298, № 5600. P. 1912–1934.

T. I. TERPINSKAYA

MECHANISMS OF ACTION OF NATURAL COMPOUNDS WITH ANTI-TUMOR ACTIVITY

State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus

Summary

To date, a wide range of compounds of various structures that can suppress tumor growth have been isolated from natural sources. The antitumor effects of naturally occurring substances are due to their effect on biochemical pathways that are characterized by increased activity in malignant cells, playing an important role in their survival, growth and metastasis. Thus, many natural compounds inhibit the activity of protein kinases, lipid kinases, disrupt the processes of proliferation and metabolism of tumor cells, prevent epithelial-mesenchymal transition, help overcome drug resistance, regulate the activity of transcription factors, histone deacetylases, and also affect the tumor microenvironment, enhancing antitumor immunity and suppressing tumor angiogenesis. Based on this, substances of natural origin can be considered as the basis for antitumor drugs and highly selective tools for studying the mechanisms of maintaining cell and organism homeostasis.

Keywords: cancer, tumor, biologically active substances.