

# Влияние ДНК-тропных антиканцерогенных соединений на механизмы регуляции экспрессии генов

К.И. Кирсанов<sup>1,2</sup>, О.А. Власова<sup>1</sup>, Т.И. Фетисов<sup>1</sup>, Р.Г. Зенков<sup>1</sup>,  
Е.А. Лесовая<sup>1,3</sup>, Г.А. Белицкий<sup>1</sup>, К. Гурова<sup>4</sup>, М.Г. Якубовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

<sup>4</sup>Онкологический центр Розвел Парк; США, штат Нью Йорк, Park

**Контакты:** Кирилл Игоревич Кирсанов [kkirsanov85@yandex.ru](mailto:kkirsanov85@yandex.ru)

Обзор посвящен анализу молекулярных механизмов действия ряда природных ДНК-тропных соединений с установленной антиканцерогенной активностью. Приведены данные исследований антиканцерогенного действия этих соединений в экспериментах *in vivo*, рассмотрены механизмы их связывания с ДНК, влияния на метилирование ДНК и модификацию гистонов, способность к ингибированию функций ферментов «домашнего хозяйства». Кроме того, проанализированы возможные эффекты этих соединений на характеристики дуплекса ДНК, что должно иметь значение для эпигенетической регуляции экспрессии генов и формирования топологически ассоциированных доменов.

**Ключевые слова:** ДНК-тропные вторичные метаболиты растений, антиканцерогенное действие природных низкомолекулярных соединений, интеркаляция ДНК, эпигенетическая регуляция экспрессии генов, дестабилизация хроматина

**Для цитирования:** Кирсанов К.И., Власова О.А., Фетисов Т.И. и др. Влияние ДНК-тропных антиканцерогенных соединений на механизмы регуляции экспрессии генов. *Успехи молекулярной онкологии* 2018;5(4):41–63.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-41-63

## Influence of DNA-binding compounds with cancer preventive activity on the mechanisms of gene expression regulation

K.I. Kirsanov<sup>1,2</sup>, O.A. Vlasova<sup>1</sup>, T.I. Fetisov<sup>1</sup>, R.G. Zenkov<sup>1</sup>,  
E.A. Lesovaya<sup>1,3</sup>, G.A. Belitsky<sup>1</sup>, K. Gurova<sup>4</sup>, M.G. Yakubovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya St., 390026 Ryazan, Russia;

<sup>4</sup>Roswell Park Cancer Institute; Buffalo, NY, USA

The presented review is devoted to the analysis of molecular mechanisms of action for different natural DNA-tropic compounds with established tumor preventive activity. Here we present their cancer preventive effects observed *in vivo*, mechanisms of DNA binding, influence on epigenetic regulation and “housekeeping” protein function. Additionally, the influence of these compounds on DNA helix parameters is discussed that should impact on epigenetic regulation of gene expression and formation of topologically associated domains.

**Key words:** DNA-tropic secondary plant metabolites, cancer preventive activity of natural small molecules, DNA intercalation, epigenetic regulation of gene expression, chromatin destabilization

**For citation:** Kirsanov K.I., Vlasova O.A., Fetisov T.I. et al. Influence of DNA-binding compounds with cancer preventive activity on the mechanisms of gene expression regulation. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(4):41–63.

### Введение

Одним из наиболее значимых факторов, определяющих риск развития онкологических заболеваний, является пищевой рацион. Результаты подавляющего большинства эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при активном потреблении растительной пищи наблюдается

существенное снижение онкозаболеваемости [1]. Это связано с тем, что кроме жизненно необходимых соединений, обеспечивающих процессы биосинтеза, фрукты и овощи включают так называемые фитонутриенты – вторичные метаболиты растений, обладающие антиканцерогенным действием у животных и человека. В качестве 3 основных классов вторичных метаболитов

растений принято выделять изопреноиды (терпены), фенольные соединения (гидролизуемые танины и фенолпропаноиды) и азотсодержащие соединения (алкалоиды, полиамины, гетероциклические ароматические соединения) [2]. Более подробная классификация вторичных метаболитов растений с соответствующими примерами соединений приведена в табл. 1.

Появление путей биосинтеза этих соединений растениями было эволюционно обусловлено необходи-

мостью развития различных защитных и регуляторных механизмов (табл. 2) [3].

В настоящее время известно более 100 тыс. вторичных метаболитов растений, выполняющих следующие функции:

- защита от ультрафиолетового повреждения путем придания растению или его частям окраски;
- адаптация растений к температурным колебаниям;

Таблица 1. Химическая классификация вторичных метаболитов растений с примерами соединений

Table 1. Chemical classification of secondary plant metabolites with examples of compounds

Группы/подгруппы вторичных метаболитов растений Groups/subgroups of secondary plant metabolites			Примеры соединений Examples of compounds		
Вторичные метаболиты растений (фитонутриенты) Secondary plant metabolites (phytonutrients)	Изопреноиды (терпены) Isoprenoids (terpenes)	(C <sub>5</sub> ед) (C <sub>5</sub> u)	Гемитерпены Hemiterpenes	Ментол, карвон, борнеол, камфара Menthol, carvone, borneol, camphor	
		(C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>2</sub>	Монотерпеноиды Monoterpenoids	Мирцен, лимонен Myrcene, limonene	
		C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> – C <sub>15</sub> H <sub>32</sub>	Сесквитерпены Sesquiterpenes	Фарнезол Farnesol	
		(C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ) <sub>2</sub>	Дитерпены Diterpenes	Фитол, ретинол Phytol, retinol	
		(C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ) <sub>3</sub>	Тритерпены Triterpenes	Лулеол, гинсеносид Lupeol, ginsenoside	
		(C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> n	Политерпены Polyterpenes	Каротин Carotene	
	Азотсодержащие соединения Nitrogen-containing compounds	Алкалоиды Alkaloids		Морфин, кофеин, кокаин, стрихнин, хинин, никотин Morphine, caffeine, cocaine, strychnine, quinine, nicotine	
		Полиамины Polyamines		Олеил диамин Oleyl diamine	
		Гетероциклические ароматические соединения Heterocyclic aromatic compounds		Хинин, морфин, акрихин, пиридон Quinine, morphine, acrichine, pyrimidone	
	Фенольные соединения Phenolic compounds	С одним бензольным кольцом With one benzene ring	C <sub>6</sub>	Фенолы фенолгликозиды Phenolic glycosides	Салидрозид Salidroside
			C <sub>6</sub> –C <sub>1</sub>	Фенолальдегиды Phenolic aldehydes Фенолкарбоновые кислоты Phenolcarboxylic acids	Ванилин, кислоты: салициловая, галловая Vanillin; salicylic, gallic acids
			C <sub>6</sub> –C <sub>2</sub>	Фенолоспирты Phenols Фенилуксусные кислоты Phenylacetic acids	p-тирозол p-tyrosol
C <sub>6</sub> –C <sub>3</sub>			Фенилпропаноиды (гидроксикоричные кислоты) Phenylpropanoids (hydroxycinnamic acids)	Оксикоричные кислоты, кумарины, хромоны Oxycinnamic acids, coumarins, chromones	
(C <sub>6</sub> –C <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Лигнаны Lignans	Подофиллотоксин, арктиин Podophyllotoxin, arctiine	

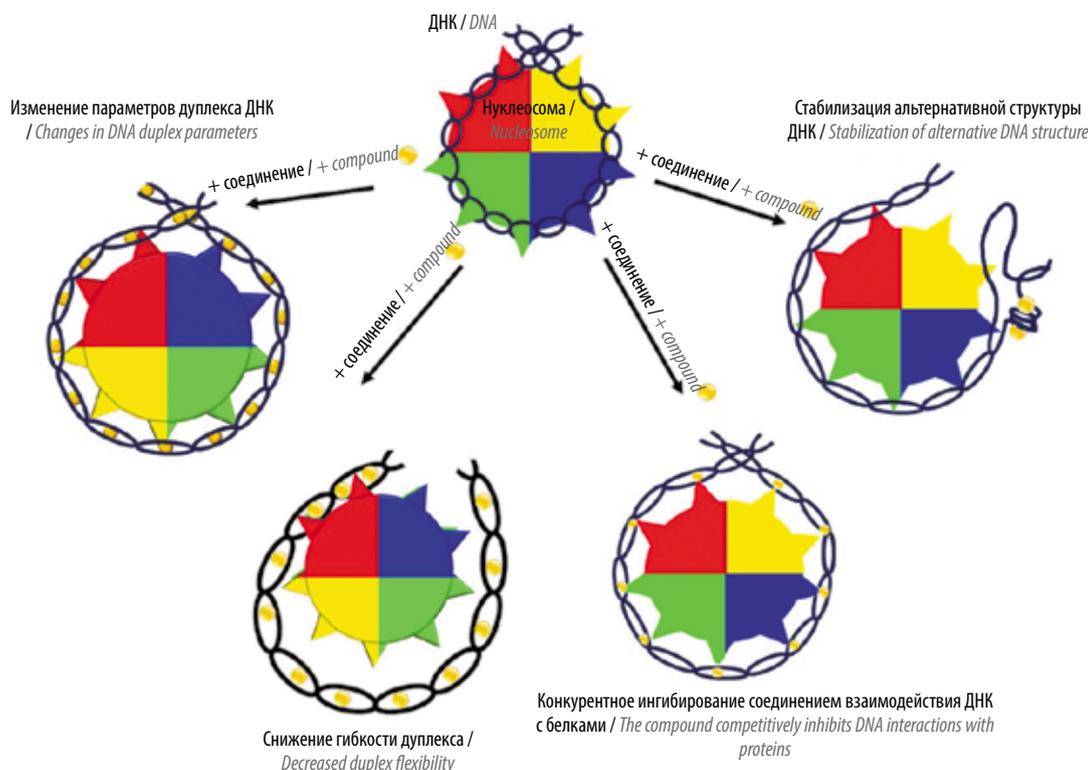
Окончание табл. 1  
End of table 1

Группы/подгруппы вторичных метаболитов растений Groups/subgroups of secondary plant metabolites			Примеры соединений Examples of compounds			
Вторичные метаболиты растений (фитонутриенты) Secondary plant metabolites (phytonutrients)	Фенольные соединения Phenolic compounds	С двумя бензольными кольцами With two benzene rings	$C_6-C_1-C_6$	Бензофеноны, дибензо- $\gamma$ -пироны Benzophenones, dibenzo- $\gamma$ -pyrones	Ксантон Xanthone	
			$C_6-C_2-C_6$	Фитоалексины (стильбены) Phytoalexins (stilbenes)	Ресвератрол Resveratrol	
			$C_6-C_3-C_6$	Флавоноиды Flavonoids	Катехины Catechins	EGCG, танин EGCC, tannin
					Лейкоантоцианидины Leucoanthocyanidins	Лейкоцианидин, лейкодельфинидин Leucocyanidin, leucodelphinidin
					Флаваноны Flavanones	Нарингин, нарингенин Naringin, naringenin
					Дигидрохалконы Dihydrochalcones	
					Халконы Chalcones	Арбутин Arbutin
					Антоцианины и антоцианидины Anthocyanins and anthocyanidins	Цианидин Cyanidin
					Флаванолы Flavanols	Кемпферол, кверцетин, рутин Kaempferol, quercetin, rutin
					Флавоны Flavons	Апигенин, тангеретин Apigenin, tangeretin
		Изофлавоноиды Isoflavonoids	Генистеин, генестин Genistein, genestine			
		Ауроны Aurones	Ауроны Aurones			
		Хиноны Quinones	Бензохиноны Benzoquinones		1,4-бензохинон 1,4-benzoquinone	
			Нафтохиноны Naphthoquinones		Лавсон, лапачол Lawsone, lapachole	
			Антрахиноны Anthraquinones		Ализарин, перкин Alizarine, perkin	
Полимерные фенольные соединения Polymeric phenolic compounds	$(C_6-C_1)_n$	Гидролизуемые танины Hydrolysable tannins	Танин Tannin			
	$(C_6-C_2)_n$					
	$(C_6-C_3-C_6)_n$	Конденсированные танины Condensed tannins				
	$(C_6-C_3)_n$	Лигнины Lignins				

Таблица 2. Появление вторичных метаболитов растений в эволюции

Table 2. Appearance of secondary plant metabolites during evolution

Временная шкала, млн лет Time scale, millions of years	Эра Age	Период Period	Этап развития Development stage	Растения Plants	Эволюционный шаг в биосинтезе вторичных метаболитов Evolutional step in biosynthesis of secondary metabolites		
0–23,0	Кайнозойская Cainozoic	Неогеновый Neogene	Появление цветов и плодов Appearance of flowers and fruits	Покрытосемянные Angiosperms	Биосинтез летучих биофлавоноидов, выполняющих функции защиты и привлечения опылителей Biosynthesis of volatile bioflavonoids for protection and attraction of pollinators		
23,0–65,5		Палеогеновый Paleogene					
65,6–145,5	Мезозойская Mesozoic	Меловой Cretaceous	Появление семян Appearance of seeds	Голосемянные Gymnosperms	Биосинтез танинов, выполняющих защитную функцию Biosynthesis of tannins for protection		
145,5–199,6		Юрский Jurassic					
199,6–251,0		Триасовый Triassic					
251,0–299,0	Палеозойская Paleozoic	Пермский Permian	Развитие корневой системы Root system development	Папоротники и хвощи Ferns and horsetails	Биосинтез изофлавоноидов как средства защиты от микробных инфекций Biosynthesis of isoflavonoids for protection against microbial infections		
299,0–359,2		Каменноугольный Carboniferous	Развитие органов растения Plant organ development		Печеночные мхи Hepatics	Биосинтез терпенов, полифенолов, алкалоидов для защиты от травоядных Biosynthesis of terpenes, polyphenols, alkaloids for protection against herbivores	
359,2–416,0		Девонский Devonian					
416,0–443,7		Силурийский Silurian	Появление многоклеточности, специализация тканей, появление систем транспорта веществ Appearance of multicellularity, tissue specialization, compound transport			Красные и зеленые водоросли Red and green algae	Биосинтез лигнина как компонента, обеспечивающего упругость и сохранение формы Biosynthesis of lignin as a component providing elasticity and allowing to retain shape
443,7–488,3		Ордовикский Ordovician					
488,3–542,0		Кембрийский Cambrian					



*Возможные механизмы влияния фитонутриентов на процесс компактизации ДНК  
Possible mechanisms of phytonutrients' action on DNA compactization process*

- обеспечение устойчивости к различным физическим воздействиям;
- защита от насекомых и животных, использующих растения в качестве пищи;
- привлечение насекомых-опылителей;
- регуляция межклеточных взаимодействий;
- регуляция процессов дифференцировки.

Козэволюция флоры и фауны складывалась таким образом, что пищевой рацион животного мира во все исторические периоды определялся не только калорийностью потребляемых растений, но и другими их свойствами, способствовавшими сохранению вида. В частности, положительным фактором селекции было потребление растительной пищи, содержащей вещества, повышающие жизнеспособность и, в частности, сопротивляемость внешним факторам. Это же определило и пищевые предпочтения в эволюции человека, которые сохранились до настоящего времени.

Биологическая активность вторичных метаболитов, содержащихся в экстрактах различных растений, активно использовалась в народной медицине. В середине прошлого столетия начались активный анализ химического состава этих экстрактов и экспериментальные исследования действия их компонентов на организм человека. Природные полифенолы оказались наиболее многочисленной группой вторичных метаболитов, их число насчитывает более 8000 соединений, и около 300 из них обладает различными лечебными эффектами. В свою очередь, наиболее многочисленная

группа природных полифенолов — биофлавоноиды. Описанию различных механизмов действия фитонутриентов, в том числе антиканцерогенных, посвящен целый ряд обзоров, в которых авторы отмечают способность природных полифенолов взаимодействовать с различными биомолекулами клетки и влияние на сигнальные пути регуляции транскрипции [4, 5]. Однако важным аспектом, который до настоящего времени в этих исследованиях не рассматривался, является взаимосвязь эффектов природных полифенолов с их способностью взаимодействовать с ДНК.

Следует отметить, что одним из наиболее значимых достижений последних 2 десятилетий является прогресс в понимании роли трехмерной организации эукариотического генома в регуляции его активности [6]. Установлено, что в опухолевых клетках, наряду с появлением генных мутаций и нарушениями эпигенетической регуляции транскрипции, изменяется процесс формирования топологически ассоциированных доменов. Понятно, что ДНК-тропные малые молекулы, которыми являются многие вторичные метаболиты растений, взаимодействуя с ДНК, могут изменять стерические характеристики дуплекса, влиять на его гибкость, экранировать определенные позиции по малой бороздке ДНК, конкурентно ингибируя работу ферментов «домашнего хозяйства». Кроме того, мишенью малых молекул этого класса могут быть альтернативные структуры ДНК, например G-квадруплексы, стабилизируемые этими соединениями при взаимодействии

(см. рисунок). Наши знания в этой области исследований еще недостаточны и весьма разнородны. Тем не менее их сопоставление и систематизация необходимы для более направленного проведения последующих исследований механизмов действия антиканцерогенных природных полифенолов и разработки на их основе новых противоопухолевых препаратов.

### Антиканцерогенное действие вторичных метаболитов растений

Для оценки антиканцерогенной активности природных малых молекул эксперименты проводили с применением моделей спонтанного и химически-индуциро-

ванного канцерогенеза на грызунах. Противоопухолевую активность соединений оценивали по их влиянию на рост перевиваемых опухолей на линейных мышах или на рост ксенографтов, получаемых при использовании клеток опухолевых линий человека (табл. 3).

У самок крыс сок цитрусовых, а также выделенные из него нарингенин и его гликозид нарингин значительно снижали частоту возникновения и размеры опухолей молочной железы, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом [7]. Защитное действие изофлавонов сои, в том числе генистеина, на той же модели у взрослых крыс было относительно слабым. Скармливание же генистеина беременным животным

Таблица 3. Антиканцерогенное действие фитонутриентов

Table 3. Antitumor effect of phytonutrients

Вещество Compound	Антиканцерогенный эффект Antitumor effect	Модель Model	Источник Source
Эпигаллагатехин галлат (EGCG) Epigallocatechin gallate (EGCG)	Уменьшает рост опухолей на 71 % ( $p < 0,05$ ) Decreases tumor growth by 71 % ( $p < 0.05$ )	Индуцированный азоксиметаном колоректальный рак у самцов крыс (KAD) Azoxymethane-induced colorectal cancer in male rats (KAD)	[8]
	Уменьшает эпителиально-мезенхимальный переход (уменьшает ERK5) Decreases epithelial-mesenchymal transition (decreases ERK5)	Индуцированный табачным дымом рак желудка у мышей (BALB/c) Tobacco smoke-induced stomach cancer in mice (BALB/c)	[9]
	Уменьшает все стадии канцерогенеза Decreases all carcinogenesis stages	Индуцированный N-нитрозодиэтиламинол канцерогенез у мышей N-nitrosodiethylamine-induced carcinogenesis in mice	[10, 11]
Кемпферол Kaempferol	Уменьшает рост опухолей Decreases tumor growth	Рак кожи у мышей, индуцированный ультрафиолетом UV-induced skin cancer in mice	[12]
	Уменьшение роста опухолей сопоставимо с действием иринотекана Decrease in tumor growth is comparable to irinotecan effect	Индуцированный 1,2-диметилгидразином колоректальный рак у крыс Wistar 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in Wistar rats	[6]
Кверцетин Quercetin	Уменьшает рост опухолей Decreases tumor growth	Опухоли кишечника, вызываемые азоксиметаном Azoxymethane-induced intestinal cancers	[13]
	Активный ингибитор Active inhibitor	Опухоли толстой кишки, вызываемые диметилгидразином у мышей Dimethylhydrazine-induced colon tumors in mice	[14]
	Активный ингибитор Active inhibitor	Генотоксический стресс, индуцированный бензо(а)пиреном Benzo[a]pyrene-induced genotoxic stress	[14]
	Значительно уменьшает размер опухоли и количество папиллом Significantly decreases tumor size and number of papillomas	Опухоли кожи у мышей, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced skin tumors in mice	[15]
	Предотвращает прогрессирование рака предстательной железы, ингибируя сигнальный путь EGFR и регулируя молекулы клеточной адгезии Prevents prostate cancer progression by inhibition of EGFR-signaling pathway and regulation of cellular adhesion	Опухоли предстательной железы у самцов крыс Sprague-Dawley Prostate cancers in male Sprague-Dawley rats	[16]

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Вещество Compound	Антиканцерогенный эффект Antitumor effect	Модель Model	Источник Source
Физетин Fisetin	Снижает рост опухолей на 36 % Decreases tumor growth by 36 %	Ксенографты, клетки HCT116 аденокарциномы толстой кишки Xenografts, HCT116 cells of colon adenocarcinoma	[17]
Нарингенин Naringenin	Значительно снижает частоту возникновения и размеры опухолей молочной железы Significantly decreases incidence and size of breast tumors	Опухоли молочной железы, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом у крыс Sprague-Dawley 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced breast tumors in Sprague-Dawley rats	[18, 19]
	Активный ингибитор Active inhibitor	Опухоли толстой кишки у крыс Wistar, индуцированные 1,2-диметилгидразином 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancers in Wistar rats	[19]
	Ингибитор Inhibitor	Плоскоклеточные карциномы ротовой полости, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity	[20]
	Оказывает гастропротекторный эффект Gastroprotective effect	Опухоли желудка у самцов крыс Wistar, индуцированные N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced stomach tumors in male Wistar rats	[21]
Апигенин Apigenin	Значительно уменьшает объем карциномы, а также интенсивность и злокачественность опухолей Significantly decreases carcinoma size as well as tumor intensity and malignancy	Плоскоклеточные карциномы полости рта у хомяков, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in hamsters	[22]
Ресвератрол Resveratrol	Уменьшает количество опухолей, размер и частоту дисплазий Decreases tumor size and number, dysplasia rate	Опухоли толстой кишки, индуцированные бензо(а)пиреном, у мышей Apc Min/+ Benzo[a]pyrene-induced colon tumors in Apc Min/+ mice	[23]
	Значительно уменьшает объем опухоли и частоту их появления Significantly decreases tumor size and incidence	Опухоли молочной железы у самцов крыс Sprague-Dawley, индуцированные N-метил-N-нитрозомочевинной N-methyl-N-nitrosourea-induced breast tumors in male Sprague-Dawley rats	[24]
	Эффективно уменьшает частоту и злокачественность опухолей Effectively decreases tumor incidence and malignancy	Опухоли щитовидной железы, индуцированные N-метил-N-нитрозомочевинной N-methyl-N-nitrosourea-induced thyroid tumors	[24]
Куркумин Curcumin	Активный ингибитор Active inhibitor	Опухоли толстой кишки, индуцированные диметилгидразином у мышей Dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice	[14]
	Активно уменьшает частоту появления опухолей и объем опухолей Effectively decreases tumor incidence and size	Опухоли кожи, индуцированные 12ВА-диметилбенз(а)антраценом/кртоновым маслом 12BA-dimethylbenz(a)anthracene/croton oil-induced skin tumors	[25]
Кумарин Coumarin	Полностью предотвращает образование опухоли Fully prevents tumor development	Плоскоклеточные карциномы ротовой полости у хомяков, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in hamsters	[26]
	Ингибирует образование аддуктов диметилбензантрацена с ДНК Inhibits formation of dimethylbenzanthracene-DNA adduct	Карциномы молочной железы, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced breast carcinomas	[27]

Окончание табл. 3  
End of table 3

Вещество Compound	Антиканцерогенный эффект Antitumor effect	Модель Model	Источник Source
Генистеин Genistein	Слабое защитное воздействие, однако при скармливании генистеина беременным самкам существенное появление резистентности у потомства к индуктору опухолей Weak protective effect but feeding genistein to pregnant females results in significant resistance to tumor inducer in their offspring	Опухоли молочной железы, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом у крыс Sprague-Dawley 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced breast tumors in Sprague-Dawley rats	[28]
	Активный ингибитор Active inhibitor	Опухоли кишечника, индуцированные азоксиметаном Azoxymethane-induced intestinal tumors	[29]
Гинсеносиды Ginsenosides	Гинсеносид Rp1 значительно снижает число опухолей Ginsenoside Rp1 significantly decreases number of tumors	Опухоли кожи у самцов швейцарских мышей-альбиносов, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced skin tumors in male Swiss albino mice	[30]
Тимохинон Thymoquinone	Значительное уменьшение размеров опухолей в комбинации со стандартным химиотерапевтическим препаратом, 5-фторурацилом Significant decrease in tumor size in combination with standard chemotherapeutic drug 5-fluorouracil	Опухоли толстой кишки, индуцированные азоксиметаном у самцов крыс Wistar Azoxymethane-induced colon tumors in male Wistar rats	[31]
	Значительное снижение опухолей в комбинации с витамином D Significant tumor decrease in combination with vitamin D	Опухоли кишечника, индуцированные азоксиметаном Azoxymethane-induced intestinal tumors	[32]
	Уменьшение числа крупных полипов Decrease in large polyp number	Аденоматозный полипоз у мышей Apc Min/+ Adenomatous polyposis in Apc Min/+ mice	[32]
	Существенное уменьшение количества опухолей Significant decrease in tumor number	Плоскоклеточные карциномы ротовой полости у хомячков, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in hamsters	[33]
Берберин Berberine	Ингибитор развития опухолей кишечника Inhibitor of intestinal tumor development	Опухоли толстой кишки у мышей Apc Min/+ Colon tumors in Apc Min/+ mice	[34]
	Полное предотвращение развития опухолей Full prevention of tumor development	Плоскоклеточные карциномы ротовой полости у хомячков, индуцированные 7,12-диметилбенз(а)антраценом 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in hamsters	[35]
	Ингибитор роста опухолей Inhibitor of tumor growth	Ксенографты рака легкого A549 Lung cancer xenografts A549	[36]

значительно повышало резистентность их потомства к канцерогенному действию 7,12-диметилбенз(а)антрацена. Такой же эффект наблюдался, если генистеин давали крысам на 2–4-й дни после рождения. В то же время на уже развившуюся гормонозависимую опухоль молочной железы генистеин, который является фитостроеном, оказывал стимулирующее действие [37]. Кумарин оказывал свое действие за счет ингибирования образования аддукта 7,12-диметилбенз(а)антраце-

на с ДНК [27]. При этом на модели канцерогенеза молочной железы у самцов крыс Sprague-Dawley, индуцированный N-метил-N нитрозомочевинной, показано, что ресвератрол значительно уменьшал объем опухолей и частоту их появления [24].

На модели опухолей кишечника, индуцированных азоксиметаном или 1,2-диметилгидразином, активными ингибиторами оказались кверцетин, генистеин, эпигаллакатехин галлат (EGCG), тимохи-

нон, кемпферол, нарингенин, куркумин, а также комплексные продукты из сои и кожицы цитрусовых [8, 31]. Под действием ресвератрола и берберина при индукции рака толстой кишки у мышей Arc Min/+ бензо(а)пиреном наблюдалось уменьшение частоты дисплазий, количества и размеров опухолей [23, 34].

Для нарингенина, апигенина, кумарина, тимохинона и берберина продемонстрировано значительное ингибирование прогрессии опухолей при индукции плоскоклеточной карциномы у хомяков 7,12-диметилбенз(а)антраценом [20, 22, 26].

Эти соединения также ингибировали возникновение опухолей кожи у мышей, индуцированных бенз(а)пиреном или 7,12-диметилбензантраценом, опухолей ротовой полости у крыс, индуцированных 4-хинолин-1-оксидом, опухолей легких, индуцированных бенз(а)пиреном [10, 15, 25].

### **Взаимодействие вторичных метаболитов растений с ДНК**

Способность фитонутриентов взаимодействовать с ДНК связана с тем, что большинство из них содержат бензольные кольца, соединенные между собой углеродной цепочкой. Такая структура за счет плоских ароматических фрагментов позволяет этим соединениям интеркалировать между парами оснований ДНК. С помощью методов ультрафиолетовой спектроскопии и вискозиметрии установлено, что связывание флавоноидов с ДНК происходит при их добавлении в водный раствор ДНК клеток тимуса телят (Ст-ДНК) при физиологических условиях (Трис-НСI, pH 7,4) (табл. 4). Тушение флуоресценции в системе ДНК-EtBr, свидетельствующее об интеркаляции соединений, наблюдалось для EGCG [38], кемпферола, кверцетина [39, 40], нарингенина [41–43], апигенина, ресвератрола, гинсеносида Rb, генистеина [41, 43] и т. д. Более того, продемонстрировано, что при взаимодействии этих соединений с ДНК происходит частичное раскручивание спирали и нарушение конформационной структуры ДНК. Для куркумина [44] и кумарина [45] показана их способность взаимодействовать с узкой бороздкой ДНК. Для EGCG [46], нарингенина [47], куркумина [48], тимохинона [49] и димера алкалоида берберина [49], помимо связывания с двуцепочечной ДНК, обнаружена их способность связываться с G-квадруплексами. Более того, было показано, что физетин и сангвинарин не только взаимодействуют с неканоническими структурами ДНК, но и в значительной степени стабилизируют их [50].

### **Влияние фитонутриентов на ДНК-топоизомеразы 1-го и 2-го типов, а также на структуру хроматина**

Характерной особенностью фитонутриентов является их способность ингибировать топоизомеразы 1-го и 2-го типов (ТОPI, ТОPII) – ферменты, устраняющие сверхспирализацию дуплекса ДНК путем внесения

одно- и двуцепочечных разрывов с последующим лигированием.

Анализ возможных эффектов 300 растительных соединений (алкалоидов, флавоноидов и терпеноидов) на ТОPI и ТОPIIβ проведен методом молекулярного докинга. Куркумин по результатам этого анализа оказался самым мощным ингибитором для всех вышеперечисленных ферментов [51]. С использованием иммунофлуоресцентного анализа *in vivo* было показано, что куркумин ингибирует взаимодействие ТОPI и ТОPII (α, β) с ДНК в клетках лейкоза человека K562 [52], причем уровень ингибирования этих комплексов куркумином был выше, чем соответствующие характеристики стандартных ингибиторов [53].

На клетках лейкоза человека HL-60 показано, что кверцетин и близкие ему по структуре апигенин и кемпферол ингибируют повторное лигирование ДНК, катализируемое ТОPI. В отличие от камптотецина, эти соединения не препятствуют расщеплению ДНК, однако образование тройного комплекса с ТОPI и ДНК во время реакции расщепления ингибирует этап лигирования [54]. Результаты исследований на клеточных линиях человека (HerG2, MCF-7, VGC823) и линии клеток яичника китайского хомячка AA8 подтвердили способность кверцетина и кверцетина-3-О-глюкозида (Q3G) активно ингибировать также ТОPII [55], а данные исследования на клеточной линии STLL-2 – ингибирование ТОPII апигенином [56]. Дозовая и временная зависимость ингибирования обоих ферментов была продемонстрирована для физетина на клетках лейкоза человека K562 [57].

Ресвератрол, связываясь с комплексом ТОPII и ДНК, является ингибитором этого фермента [58]. Это также характерно для тимохинона [59]. Для генистеина механизм ингибирования ТОPII связан с регуляцией факторов транскрипции Sp1, Sp3, и это может служить причиной апоптоза в клетках линии HeLa [60]. В то же время в клеточной линии рака толстой кишки HT-29, несмотря на ингибирование генистеином ТОPII, апоптоз не индуцируется.

EGCG и связанные с ним катехины в листьях зеленого чая эмеризируются в водном растворе при нагревании. Эмеризация инвертирует стереохимию связи, которая соединяет В- и С-кольца и преобразует EGCG в галлокатехин галлат (GCG). Оба эти соединения EGCG и GCG способны ингибировать ТОPII (α, β) на стадии лигирования расщепленной ДНК [61].

Нарингенин и берберин также являются ингибиторами ТОPI [62].

Исследования по взаимодействию фитонутриентов с хроматином и его структурными компонентами, в частности гистонами, малочисленны. Для сангвинарина были оценены параметры связывания с хроматином с использованием методов флуоресценции, кругового дихроизма и калориметрии. Значение  $K_d$  сангвинарина с хроматином, полученным из клеток линии HeLa, составляло  $8,8 \times 10^{-6}$  М [63]. Среднее вре-

Таблица 4. Типы взаимодействия антиканцерогенных фитонутриентов с ДНК

Table 4. Types of interactions between anticarcinogenic phytonutrients and DNA

Вещество Compound	Тип взаимодействия Interaction type	$K_a$ с дуплексом ДНК $K_a$ with DNA duplex	Сиквенс-специфичность связывания DNA-binding sequence specificity	Источник Source
Эпигаллакатехин галлат (EGCG) Epigallocatechin gallate (EGCG)	Интеркаляция Intercalation	$1,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	Малая селективность Low selectivity	[38, 64]
Кемпферол Kaempferol	Интеркаляция Intercalation	$3,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	—	[39, 40]
Кверцетин Quercetin	Интеркаляция, сродство к G-квад- руплексам Intercalation, affinity to G-quadruplexes	$7,25 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	Триплет GGC-часть центрально- го тетрамера (GGCC) GGC-triplet of the central tetramer (GGCC) {25580618	[39, 40, 65, 66]
Физетин Fisetin	Стабилизация G-квадруплексов Stabilization of G-quadruplexes	—	Связывание по диагональной петле G-квадруплексов Binding with the G-quadruplex diagonal loop	[47, 67]
Нарингенин Naringenin	Интеркаляция, взаимодействие с G-квадруплексами Intercalation, interaction with G-quadruplexes	$3,1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$	—	[41, 47]
Апигенин Apigenin	Интеркаляция Intercalation	$6,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	GC-регионы GC-regions {27658199	[41, 43, 68]
Ресвератрол Resveratrol	Интеркаляция Intercalation	$5,49 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ( $T = 17^\circ \text{C}$ ) $1,9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ( $T = 37^\circ \text{C}$ )	—	[43]
Сангвинарин Sanguinarine	Интеркаляция, стабилизация G-квадруплексов Intercalation, stabilization of G-quadruplexes	$\sim 1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	GC-регионы GC-regions {23494169	[69]
Куркумин Curcumin	Связывание с узкой бороздкой ДНК Binding to minor DNA groove	$\sim 1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	GC-регионы GC-regions {15480453	[44, 70]
Кумарин Coumarin	Связывание с узкой бороздкой ДНК Binding to minor DNA groove	—	{25372021	[45, 71]
Генистеин Genistein	Интеркаляция Intercalation	$1,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	—	[42]
Гинсеносид Ginsenoside	Интеркаляция Intercalation	—	—	[72]
Тимохинон Thymoquinone	Интеркаляция, стабилизация G-квадруплексов Intercalation, stabilization of G-quadruplexes	—	G-квадруплексы 5'-AGGG(TTAGGG)3-3' 5'-AGGG(TTAGGG)3-3' G- quadruplexes	[49]
Берберин Berberine	Интеркаляция, стабилизация G-квадруплексов Intercalation, stabilization of G-quadruplexes	$\sim 1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	AT-регионы AT-regions {12538015 d(CGACG) {21431128	[73–75]

мя жизни комплексов с сангвинарином уменьшалось в следующем порядке: хромосомная ДНК (10,6 нс) > хроматин (8,8 нс) > мононуклеосома (6,3 нс). Снижение флуоресценции сангвинарина свидетельствует о его ассоциации с гистонами с сопоставимым сродством. Это подтверждается путем оценки изменения энтальпии и энтропии с понижением температуры по порядку: мононуклеосома > хроматин > хромосомная ДНК. Влияние сангвинарина на структуру нативного хроматина, мононуклеосом и хромосомную ДНК исследовали с помощью кругового дихроизма. Отмеченные изменения в спектрах хроматина и мононуклеосом (от 300 до 230 нм) также свидетельствуют об образовании комплексов с лигандом. Более того, с помощью конфокальной и атомно-силовой микроскопии было продемонстрировано, что обработка клеток HeLa сангвинарином приводила к агрегации хроматина в отдельные крупные локусы [63].

Также с использованием различных методов спектрофотометрии, термической денатурации и равновесного диализа для натурального алкалоида берберина было показано, что его связывание с нуклеосомами имеет  $K_d 5,57 \times 10^{-3}$  М. Связывание берберина с нуклеосомами уменьшало поглощение при 210 и 260 нм, а также вызывало гипохромность в профилях тепловой денатурации, и его сродство к нуклеопротеидной структуре нуклеосом было намного выше, чем к свободной ДНК. Берберин также проявлял высокое сродство к гистону H1 в растворе с  $K_d 3,61 \times 10^{-3}$  М [76].

### **Влияние фитонутриентов на ферменты эпигенетической регуляции и эпигенетические маркеры**

Фитонутриенты могут препятствовать процессу канцерогенеза благодаря влиянию на эпигенетическую регуляцию транскрипции (табл. 5). Этот подход рассматривается как важная цель в терапии рака в связи с обратимой природой эпигенетически опосредованного «молчания» генов. Метилирование (присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца) промоторной области гена, как правило, приводит к подавлению экспрессии соответствующего гена. При инициации канцерогенеза одним из этапов трансформации клетки является изменение паттернов метилирования, что приводит к активации онкогенов в результате гипометилирования их промоторов и инактивации генов супрессоров опухолевого роста в результате aberrантного метилирования. Ингибиторы данных ферментов — предмет исследований, направленных на совершенствование лечения и профилактики онкологических заболеваний.

В клетках MCF-7 и HL-60 EGCG частично восстанавливает гиперметилированный статус гена *RECK* и понижает экспрессию гена *hTERT*. Однако для этого соединения также показано деметилирование промотора гена *WIF-1* и восстановление его экспрессии

в клеточных линиях H460 и A549, реактивация известных генов-супрессоров опухолей (TSG) в клетках HeLa и генов *p16INK4a* и *CIP1/p21* в клетках A431. Метилирование гена *p16INK4A* также успешно восстанавливается после 120 ч обработки кверцетином в клеточной линии RKO, а генов *MGMT*, *RARβ*, *p21*, *E-cadherin*, *DAPK1* — после обработки генистеином. Реактивация гена *RARβ2* куркумином и генистеином происходит в клетках SiHa и HeLa. Было показано, что с увеличением уровня сывороточного транс-ресвератрола у женщин с повышенным риском рака молочной железы, метилирование *RASSF-1a* уменьшается путем ингибирования активности ДНК-метилтрансфераз.

Ингибиторами ДНК-метилтрансферазы *DNMT1* в клетках HCT116 и A431 являются апигенин и EGCG; в клетках MCF-7 и MDA-MB-231 — ресвератрол, генистеин, куркумин; в клетках MV4-11, SiHa — тимохинон; в клетках множественной миеломы человека U266 — берберин [77–79].

Ингибиторы DNMT3a и DNMT3b: апигенин и EGCG — в клетках HeLa и A431; кверцетин и физетин — в клетках A431; генистеин и берберин — в клетках множественной миеломы человека U266. Кемпферол индуцирует деградацию DNMT3B путем убиквитинирования [80–83].

Фитонутриенты также активно влияют на модификацию гистонов. Так, гистоновые деацетилазы в экспериментах *in vitro* ингибируют следующие соединения: кемпферол, EGCG, апигенин, ресвератрол, тимохинон, куркумин, берберин и генистеин [84–87]. В частности, при обработке апигенином происходит гиперацетилирование гистона H3 в промоторе *p21 (WAF1/CIP1)*, вызывающее остановку клеточного цикла в фазе G<sub>2</sub>/M и апоптоз как в клетках MDA-MB-231 линии рака молочной железы, так и в клетках рака предстательной железы человека PC-3 и 22Rv1. Тимохинон индуцирует ацетилирование гистона H4 (лизин 12), а куркумин повышает уровни ацетилирования H3K18 и H4K16. Было показано, что ресвератрол дозозависимо ингибирует все 11 HDAC класса I, II и IV в клеточных линиях аденокарцином печени HepG2, Hep3B и HuH7. EGCG увеличивал уровни ацетилирования лизина 9 и 14 гистона H3 (H3-Lys 9 и 14) и ацетилирования лизина 5, 12 и 16 гистона H4, но уменьшал уровни метилирования H3-Lys 9 в клетках A431.

Для сангвинарина, кверцетина и физетина показана их способность ингибировать гистоновые ацетилтрансферазы, а для генистеина, напротив, повышать их активность [63, 88].

При изучении влияния фитонутриентов на ферменты таких гистоновых модификаций, как метилирование и фосфорилирование, установлено, что кверцетин (в клетках HEK293, HepG2 и FAO), куркумин и ресвератрол (в клеточных линиях HEK293, HepG2) способны ингибировать активность лизин-специфичной гистоновой деметилазы I [88], а апигенин и сангвинарин — гистоновых метилтрансфераз HMT

Таблица 5. Влияние фитонутриентов на ферменты эпигенетической регуляции транскрипции

Table 5. Effect of phytonutrients on the enzymes of epigenetic regulation of transcription

Вещество Compound	Взаимодействие с ДНК- метилтрансфера- зами Interaction with DNA methyltransferases	Источник информации Source	Влияние на модификации гистонов Effect on histone modification	Источник информации Source
Эпигаллакатехин галлат (EGCG) Epigallocatechin gallate (EGCG)	↓ DNMT1, DNMT3a, DNMT3b (HeLa, A431)	[77, 80, 84, 89]	↓ HDAC (HeLa, A431, HCT116); ↓ HMT (A431)	[80, 84, 89]
Кемпферол Kaempferol	↓ DNMT3b	[81]	↓ HDAC (HepG2, HCT116)	[85]
Кверцетин Quercetin	↓ DNMT1	[77]	↓ HAT, LSD1 (HEK293, HepG2, FAO)	[88, 90]
Физетин Fisetin	Ингибитор DNMT1 DNMT1 inhibitor	[77]	↓ киназы Aurora B и HAT ↓ Aurora B and HAT kinases	[91–93]
Апигенин Apigenin	↓ DNMT1, DNMT3a, DNMT3b	[82]	↓ HDAC (в клеточных линиях MDA-MB-231, LNCaP) ↓ HDAC (in MDA-MB-231, LNCaP cell lines)	[86, 94]
Ресвератрол Resveratrol	↓ DNMT1, DNMT3a и DNMT3b ( <i>in vivo</i> модель рака молочной железы) ↓ DNMT1, DNMT3a and DNMT3b ( <i>in vivo</i> breast cancer model)	[95]	↓ 11 HDAC (HepG2, Hep3B, HuH7 и клетках крови человека) ↓ 11 HDAC (HepG2, Hep3B, HuH7 and human blood cells) ↓ LSD1 (HEK293, HepG2, FAO)	[88]
Сангвинарин Sanguinarine	–	–	↓ G9a, HAT	[63]
Куркумин Curcumin	↓ DNMT1, DNMT3a, DNMT3b (MV4-11, SiHa)	[78]	↓ HDAC (MCF-7, SiHa, SiHaR)	[87, 96, 97]
Генистеин Genistein	↓ DNMT1, DNMT3a, DNMT3b (MCF-7, MDA-MB-231; DU-145, LNCaP)	[98–101]	Активатор HAT, ингиби- тор HDAC (в клеточных линиях A498, ACHN и HEK-293) HAT activator, HDAC inhibitor (A498, ACHN and HEK-293 cell lines) Активатор EZH2 (в клеточных линиях MCF-7 и MDA-MB 231) EZH2 activator (MCF-7 and MDA-MB 231 cell lines)	[102–104]
Тимохинон Thymoquinone	↓ DNMT1	[79]	Ингибитор HDAC (в клеточных линиях AsPC-1 и MiaPaCa-2) HDAC inhibitor (AsPC-1 and MiaPaCa-2 cell lines)	[105, 106]
Берберин Berberine	↓ DNMT1, DNMT3a, DNMT3b (U266)	[83]	↓ EZH2, HDAC (A549)	[107, 108]

**Примечание.** ↓ – снижение активности ферментов. В скобках указаны линии клеток, используемые в эксперименте.

**Note.** ↓ denotes decreased enzyme activity. Cell lines used in the experiment are noted in brackets.

и ЕНМТ. Причем сангвинарин ингибирует НЗК9 метилирование по G9a и метилирование НЗК4 и НЗК17, а апигенин и EGCG снижают активность триметилирования НЗК27 в гистоне НЗ. Генистеин также индуцирует снижение триметилирования гистона НЗ: НЗК27me3, НЗК9me3, НЗК4me3, а берберин – снижение НЗК4me3, НЗК27me3 и НЗК36me3 [107]. Уменьшение фосфорилирования гистона НЗ по серину 10 наблюдается при действии физетина и ресвератрола [91].

### Влияние фитонутриентов на сигнальные пути

Несмотря на различия антиканцерогенных ДНК-тропных вторичных метаболитов растений по их химической структуре, во взаимодействии с ДНК и влиянии на ферменты «домашнего хозяйства», по интегральному эффекту на сигнальные пути клетки эти соединения могут иметь весьма близкие характеристики, хотя каждое из соединений имеет свои особенности. Рассмотрим влияние фитонутриентов на отдельные сигнальные пути клетки (табл. 6).

Таблица 6. Влияние фитонутриентов на активность сигнальных путей

Table 6. Effect of phytonutrients on the activity of signaling pathways

Вещество Compound	MAPK/ERK	MAPK/ JNK	MAPK/ p38	Wnt	PI3K/АКТ/ mTOR	NF-κB	Notch	Shh/ Gli
Кверцетин Quercetin	↓ активности MEK-1 и Raf-1 ↓ MEK-1 and Raf-1 activity	↓	Не влияет No effect	↓	↓ активности PI3K и СК2 ↓ PI3K and CK2 activity	↓ активности IKKα и IKKβ ↓ IKKα and IKKβ activity	–	↓
Куркумин Curcumin	↑↓ ↓ активности ERK1/2 ↓ ERK1/2 activity	↓	–	↓	↓ активности mTOR-ка- скада путем ↑ экспрессии AMPK ↓ mTOR- cascade activity due to ↑ AMPK expression	↓	↓	↓
Ресвератрол Resveratrol	↓ активности ERK 1/2; ↓ ERK 1/2 activity; ↑ экспрессии МКР-1 через сАМР-РКА ↑ МКР-1 expression through сАМР-РКА	↓	↓	↓ аккумуляции β-катенина в ядре; ↓ β-catenin nuclear accumulation; ↓ экспрессии некодирующей РНК MALAT1 ↓ MALAT1 non-coding RNA expression	↓ активности mTOR путем ↑ экспрессии AMPK ↓ mTOR activity through ↑ AMPK expression	↓	↑↓	↓
Генистеин Genistein	↓	–	–	↓ Wnt путем ↑ экспрессии DKK1 ↓ Wnt through ↑ DKK1 expression	↓ активности mTOR путем ↑ экспрессии PTEN ↓ mTOR through ↑ PTEN expression	↓	–	↓
Апигенин Apigenin	↓	–	–	↓ Wnt-блока транспорта β-катенина в ядро и его деградации за счет активации аутофагии в результате ингиби- рования АКТ/mTOR ↓ Wnt-inhibition of β-catenin nuclear transport and its degradation through autophagia activation due to АКТ/mTOR inhibition	↓ активности PI3K и ↓ активности mTOR путем ↑ экспрессии AMPK ↓ PI3K activity and ↓ mTOR activity through ↑ AMPK expression	↓ активности IKKα и IKKβ ↓ IKKα and IKKβ expression	–	↓

Окончание табл. 6

End of table 6

Вещество Compound	MAPK/ERK	MAPK/ JNK	MAPK/ p38	Wnt	PI3K/AKT/ mTOR	NF-κB	Notch	Shh/ Gli
Нарингенин Naringenin	—	—	—	—	↓	↓	—	—
Физетин Fisetin	↓	↓	↓	↓	↓ mTOR	↓	—	—
Кемпферол Kaempferol	↓	—	—	↓	↓ активности PI3K ↓ PI3K activity	↓	—	—
Эпигаллакате- хин галлат (EGCG) Epigallocatechin gallate (EGCG)	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Сангвинарин Sanguinarine	↑↓	↑	↑	↓	—	↓	—	—
Тимохинон Thymoquinone	↓	↑	↑	↓	↓	↓	—	—
Гинзенозид Rb1 Ginsenoside Rb1	—	—	—	—	—	—	—	—
Берберин Berberine	↓	—	—	—	—	↓	—	—
Кумарин Coumarin	—	—	—	—	—	—	—	—

**Примечание.** ↓ — снижение активности сигнального пути; ↑ — увеличение активности сигнального пути; ↑↓ — данные неоднозначны; «—» — нет данных.

**Note.** ↓ — decreased activity of a signaling pathway; ↑ — increased activity of a signaling pathway; ↑↓ — ambiguous data; “—” — no data.

**Изменения митогенактивируемого протеинкиназного (МАРК) сигнального пути при действии вторичных метаболитов растений.** Нарушения МАРК-сигнального пути, включающего несколько сигнальных каскадов, часто наблюдаются в клетках злокачественных новообразований. Эти нарушения приводят к сбоям в контроле клеточного роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и выживания клеток. В связи с этим компоненты данного сигнального пути представляют большой интерес как мишени противоопухолевой терапии [109, 110]. Влияние фитонутриентов на МАРК-каскады изучали *in vitro* на различных линиях клеток. Было выявлено ингибирующее воздействие на каскад MEK1/2-ERK1/2 со стороны следующих соединений: кверцетина [111], куркумина [112], ресвератрола [113, 114], генистеина [115], физетина [116], кемпферола [117], EGCG [118], сангвинарина [119], тимохинона [120], берберина [121]. При этом данный эффект может быть обусловлен взаимодействием соединений как с ДНК, так и белками клетки. Например, кверцетин способен связываться с киназами MEK-1 и Raf-1. В результате снижается каталитическая активность фермента и, соответственно, уровень фосфорилирования ни-

железашего звена — ERK1/2 [122]. Для куркумина также показана способность подавлять каталитическую активность киназ ERK1/2 [112]. В то же время ресвератрол ингибирует ERK1/2 посредством повышения экспрессии МКР-1 (MAP kinase phosphatase-1) через сАМР-РКА-зависимый механизм [113].

Оказалось, что под действием некоторых из перечисленных веществ возможна, напротив, активация каскада ERK. Например, куркумин способен вызывать остановку клеточного цикла в фазе G<sub>2</sub>/M и запускать клеточную гибель, основанную на аутофагии, в 2 линиях клеток глиобластомы — U87-MG и U373-MG. Показано, что данный эффект основан на активации каскада ERK1/2 [123]. Ресвератрол также продемонстрировал активирующее влияние на сигнальный путь ERK за счет повышения уровня фосфорилированной формы ERK1 и ERK2 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, вызывая увеличение количества белка ERK в ядре [124]. Интересно, что сангвинарин не только ингибирует, но и активирует каскад ERK. Так, он вызывал аутофагию в клетках глиобластомы человека U87-MG и U118-MG за счет АФК-зависимой активации

ERK1/2 [125]. Кроме того, активация сигнального пути ERK1/2 при обработке сангвинарином обнаружена в клетках гладких мышц сосудов и сопряжена с ингибированием клеточного роста и остановкой клеточного цикла [126].

Воздействие фитонутриентов на другие каскады в составе MAPK-пути (JNK и p38) изучено в меньшей степени и характеризуется большей разнонаправленностью. Установлено, что кверцетин подавляет  $H_2O_2$ -индуцируемую активацию JNK-каскада, но не оказывает влияния на каскад тирозинкиназы p38 [127]. Куркумин ингибирует активацию JNK-сигнального пути, вызываемую различными стрессовыми факторами, канцерогенами и опухолевыми промоторами [128]. В клетках аденокарциномы молочной железы человека SK-BR-3 ресвератрол снижал содержание фосфорилированных форм киназ JNK и p38, таким образом подавляя сигнальные пути, активированные доцетакселом [114]. Физетин понижал уровень фосфорилированных киназ JNK1 и JNK2 в клетках аденокарциномы предстательной железы человека PC-3 [129]. В другом исследовании было обнаружено, что данное соединение подавляет каскад p38 в клетках рака шейки матки, что приводит к ингибированию миграции и инвазии [130]. Сходный эффект физетина был выявлен в клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, где также происходило подавление инвазии за счет негативной регуляции p38 [131]. EGCG способен активировать сразу 2 вида MAPK-путей (JNK и p38) в различных линиях клеток [132]. Такое же влияние наблюдалось при действии сангвинарина на клетки линии аденокарциномы толстой кишки HCT116 [133] и тимохинона — на линии клеток аденокарциномы толстой кишки LoVo [120].

**Влияние вторичных метаболитов растений на сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин.** Сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин играет важную роль в морфогенезе, формировании тканей и поддержании их гомеостаза, поскольку основной функцией данного каскада является регуляция деления и дифференцировки клеток. Нарушения Wnt-сигнального пути ассоциированы с рядом заболеваний, включая злокачественные опухоли, и обнаруживаются преимущественно при раке толстой кишки, раке молочной железы, опухолях печени, десмоидных и адренокортикальных опухолях и лейкозах. Отклонения в функционировании данного каскада приводят к избыточной пролиферации и активации миграции опухолевых клеток, а также к приобретению свойств стволовой клетки [134].

Изучение воздействия фитонутриентов на сигнальный путь Wnt указывает на преобладание ингибирующего эффекта. Так, различными способами (определение содержания  $\beta$ -катенина в клетках, измерение ядерной фракции  $\beta$ -катенина, определение уровня экспрессии таргетных генов Wnt-пути, регистрация транскрипционной активности TCF/LEF с помощью конструкций с репортерными генами) было выявлено

подавление каскада под влиянием ресвератрола [135], генистеина [136], апигенина [137], физетина [138], EGCG [139], тимохинона [140], берберина [141], кемпферола [142], кверцетина [143], куркумина [144], сангвинарина [145]. Для ресвератрола также показана способность не только подавлять, но и активировать сигнальный путь Wnt. Результаты исследования показали, что в 4 линиях клеток глиобластомы человека (GBM2, G166, GBM7 и G179) ресвератрол вызывает повышение экспрессии гена *WNT1*, кодирующего лиганд сигнального пути, и гена-мишени *c-MYC* [146]. В другой работе было обнаружено, что обработка клеток эндотелия человека ресвератролом вызывает увеличение ядерной фракции  $\beta$ -катенина, а также повышает транскрипционную активность TCF/LEF в тесте с применением плазмиды TOPflash/FOPflash [146].

Для нескольких фитонутриентов определены мишени внутри сигнального пути и вероятный механизм подавления каскада. Так, ресвератрол в клетках карциномы толстого кишечника LoVo и HCT116 препятствовал накоплению  $\beta$ -катенина в ядре, при этом общий клеточный уровень данного белка не изменялся. Подавление каскада может быть также обусловлено дозозависимым понижением синтеза длинной некодирующей РНК MALAT1, которая совместно с  $\beta$ -катенином обеспечивает повышение уровня транскрипции генов-мишеней сигнального пути [135]. При обработке клеток аденокарциномы толстой кишки HCT15 апигенином также блокируется транспорт  $\beta$ -катенина в ядро [137]. В другой работе, проведенной на линиях клеток HCT116, показано, что деградация  $\beta$ -катенина под влиянием апигенина происходит за счет активации аутофагии, индуцируемой в результате ингибирования сигнального пути Akt/mTOR [147]. При изучении механизма действия генистеина было установлено, что в клетках аденокарциномы толстой кишки это соединение повышает уровень экспрессии антагониста Wnt-каскада — гена *DKK1* (Dickkopf-related) путем увеличения уровня ацетилирования гистона H3 в промоторном участке гена [136].

**Влияние вторичных метаболитов растений на сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR.** Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR является важнейшим компонентом регуляции клеточного роста, пролиферации, выживания клеток, миграции и дифференцировки. Абберрантная активация данного пути обнаружена в различных типах злокачественных новообразований: глиомах, менингиомах, меланомах, раке почки, печени, матки, яичника, молочной, предстательной и щитовидной желез [148]. Снижение активности PI3K/Akt/mTOR, регистрируемое как уменьшение содержания в клетках фосфорилированной формы белка Akt, способны вызывать следующие фитонутриенты: кверцетин [111, 149], куркумин [123], ресвератрол [150], генистеин [151], апигенин [152], нарингенин [153], физетин [129, 154], кемпферол [155], EGCG [139], тимохинон [140].

Обнаружено, что кверцетин взаимодействует с АТФ-связывающим сайтом киназы PI3K (phosphoinositide 3 kinases), таким образом ингибируя ее каталитическую активность и предотвращая трансдукцию сигнала к нижележащим звеньям [149]. Еще одной мишенью кверцетина служит киназа СК2 (casein kinase 2). Данный фермент способен активировать каскад PI3K/Akt двумя способами: 1) осуществляет гиперфосфорилирование белка Akt по аминокислотному остатку Ser129; 2) катализирует фосфорилирование PTEN (негативного регулятора каскада) по кластеру сериновых/треониновых остатков на С-конце белка и таким образом инактивирует фосфатазу PTEN [156]. Кверцетин является прямым ингибитором СК2, связывающимся с ферментом и блокирующим его работу [157]. Такой же механизм действия был описан при изучении апигенина и кемпферола – эти фитонутриенты подавляют PI3K за счет связывания с АТФ-связывающим доменом белка, конкурируя с молекулами АТФ за взаимодействие с данным сайтом [158]. Механизм подавления PI3K/Akt определен также для генистеина: это соединение инактивирует данный каскад опосредованно через повышение экспрессии негативного регулятора сигнального пути PI3K/Akt – фосфатазы PTEN [151]. Экспрессия гена mTOR, эфферентного звена сигнального пути по отношению PI3K/Akt, также инактивируется. Тем не менее некоторые фитонутриенты способны подавлять mTOR через PI3K/Akt-независимые механизмы. Так, куркумин является прямым ингибитором mTOR, затрагивая оба комплекса данного пути: mTOR-mLST8-raptor и mTOR-mLST8-riCTOR. Куркумин индуцирует диссоциацию raptor и riCTOR от mTOR, что выгодно отличает его от классического ингибитора рапамицина, который способен вызывать диссоциацию только raptor, в то время как второй комплекс нечувствителен к рапамицину [159]. Кроме того, куркумин, апигенин и ресвератрол снижают активность mTOR-каскада путем повышения экспрессии негативного регулятора – протеинкиназы AMPK (AMP activated protein kinase) [160].

#### **Влияние фитонутриентов на сигнальный путь NF-κB.**

Сигнальный путь NF-κB активируется при действии некоторых цитокинов, стрессовых факторов, при активации клеточных протоонкогенов и вирусных онкогенов, а также в присутствии патогенных частиц. Он осуществляет регуляцию воспаления, пролиферации и выживания клеток. Ключевым элементом данного каскада являются гетеро- и гомодимеры белков семейства транскрипционных факторов NF-κB. В отсутствие сигнала они находятся в составе неактивного комплекса с негативными регуляторами IκB. Под влиянием активирующих сигналов киназы IKK фосфорилируют IκBa и направляют его на деградацию в протеасомах. Димеры NF-κB высвобождаются из неактивного комплекса и транслоцируются в ядро. Под их контролем находятся антиапоптотические гены (Bcl-2, Bcl-xL,

survivin, XIAP и др.), гены контроля клеточного цикла (cyclin D1), гены воспалительных цитокинов, а также ген COX-2, продукт которого способствует индукции воспаления, подавлению апоптоза, метастазированию и ангиогенезу [161].

Общее свойство фитонутриентов – способность подавлять сигнальный путь NF-κB. Такой эффект показан для кверцетина [162], куркумина [163], ресвератрола [164], генистеина [165], апигенина [166], нарингенина [167], физетина [138], кемпферола [168], EGCG [169], сангвинарина [170], тимохинона [171] и берберина [172]. Ингибирующее действие продемонстрировано посредством регистрации фосфорилирования и деградации IκBa для кверцетина, куркумина, апигенина, нарингенина, физетина, кемпферола, EGCG, сангвинарина, тимохинона и берберина. Также подавление каскада NF-κB показано на стадии транслокации NF-κB-p65 в ядро при изучении влияния ресвератрола, генистеина, апигенина, физетина, кемпферола, EGCG, сангвинарина и берберина.

Для некоторых фитонутриентов были определены мишени внутри сигнального пути и вероятный механизм подавления каскада. Известно, что кверцетин напрямую ингибирует каталитическую активность киназ IKKα и IKKβ. Кинетика реакции в присутствии кверцетина указывает, что действие фитонутриента не ограничивается конкуренцией с АТФ за сайт связывания. Ингибирующий эффект IKKα и IKKβ ослабляется по мере увеличения концентрации субстрата IκBa. В совокупности эти данные указывают на то, что сайт связывания кверцетина перекрывается с АТФ- и IκBa-связывающими сайтами IKK [173].

#### **Влияние фитонутриентов на сигнальный путь Notch.**

Сигнальный путь Notch отвечает за регуляцию клеточной пролиферации, выживания, апоптоза и дифференцировки, в связи с чем данный каскад является критически важным в процессе морфогенеза и поддержании гомеостаза тканей. Нарушения функционирования каскада Notch проявляются на различных стадиях канцерогенеза. Важно, что сигнальный путь Notch может обладать либо проонкогенной, либо антиканцерогенной активностью в зависимости от гистологического контекста – типа клеток, экспрессирующих рецепторы Notch. Так, при гепатоцеллюлярной карциноме, медулярном раке щитовидной железы, раке шейки матки, мелкоклеточном раке легкого, раке кожи ингибирование сигнального пути Notch приводит к активации пролиферации. В то же время при большинстве злокачественных новообразований проонкогенным фактором является гиперактивация сигнального пути Notch [174].

Воздействие фитонутриентов на каскад Notch исследовано в меньшей степени по сравнению с вышеупомянутыми сигнальными путями. Ингибирующее действие на сигнальный путь Notch оказывает EGCG, о чем свидетельствует снижение репортерной активности в люциферазном тесте в клетках опухоли головы и шеи [175]. Также о возможном подавлении каскада Notch говорит

снижение экспрессии таргетного гена *HES1* и генов *Notch1*, *Notch2* и *JAG1* (гены, кодирующие компоненты каскада) в клетках рака толстой кишки при обработке EGCG [176]. Еще один фитонутриент – куркумин – снижает активность сигнального пути в клетках рака пищевода [177]. Ресвератрол также демонстрирует ингибирующий эффект, на что указывает снижение экспрессии генов *HES1*, *Notch1* и *Notch2* в клетках карциномы шейки матки HeLa и SiHa [178]. С другой стороны, обнаружено, что ресвератрол вызывает активацию каскада Notch в клетках карциномы щитовидной железы, что ассоциировано с повышением экспрессии маркеров дифференцировки [179]. Кроме того, активация сигнального пути Notch под действием ресвератрола выявлена в клетках глиобластомы и сопряжена с индукцией апоптоза [180].

**Влияние фитонутриентов на сигнальный путь Hedgehog.** Сигнальный путь Hedgehog/GLI (glioma-associated oncogene homolog) важен для контроля пролиферации, дифференцировки клеток, формирования тканей. Он является одним из основных регуляторов дифференцировки в эмбриональном развитии. Во взрослом организме он поддерживает самообновление стволовых клеток (гемопоэтических, нейтральных и др.), а также участвует в регенерации тканей. В связи с перечисленными функциями Hedgehog/Gli его aberrantная активация приводит к приобретению клетками стволового фенотипа и, таким образом, к формированию опухолевых стволовых клеток. Дисрегуляция данного сигнального пути обнаружена

в различных типах злокачественных новообразований: раке легкого, поджелудочной железы, молочной железы, яичника, предстательной железы, медуллобластомах, а также лейкозах [181].

Многие фитонутриенты демонстрируют способность подавлять сигнальный путь Hedgehog/GLI. Это характерно для ресвератрола, генистеина, апигенина, куркумина, кверцетина, EGCG: при обработке клеток данными соединениями регистрируется снижение экспрессии компонентов каскада Hedgehog/GLI [182]. По данным репортерного люциферазного теста, кемпферол также снижает экспрессию таргетных генов Hedgehog/GLI [183].

### Заключение

Экспериментальные данные, накопленные за последние годы, свидетельствуют о том, что ДНК-тропные фитонутриенты, такие как куркумин, кверцетин, ресвератрол и другие рассмотренные в данном обзоре соединения, обладают большим потенциалом влияния на различные системы регуляции экспрессии генов. ДНК-тропные соединения, обладая высокой аффинностью к ДНК, вызывают изменения характеристик дуплекса ДНК и влияют на функционирование белков метаболизма ДНК, что в конечном итоге вносит вклад в изменения всей системы сигнальных путей в клетке. Эти данные усиливают энтузиазм в отношении развития хемопрофилактики рака на основе сведений о молекулярных механизмах действия ДНК-тропных малых молекул.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiseman M.J. Nutrition and cancer: prevention and survival. *Br J Nutr* 2018;1–7. DOI: 10.1017/S0007114518002222. PMID: 30213279.
2. Korkina L., Kostyuk V. Biotechnologically produced secondary plant metabolites for cancer treatment and prevention. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(1):265–75. PMID: 21466424.
3. Delgoda R., Murray J.E. Evolutionary perspectives on the role of plant secondary metabolites. In: *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford, UK: Academic Press, 2017. P. 93–100. DOI:10.1016/b9780128021040.00007x.
4. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов 2014;1(1):56–68. DOI: 10.17650/2313805X.2014.1.1.5668. [Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A. et al. Mechanisms of carcinogenesis prevention by flavonoids. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2014;1(1):56–68. (In Russ.)].
5. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A. et al. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: an overview. *Medicines (Basel)* 2018;5(3). DOI: 10.3390/medicines5030093. PMID: 30149600.
6. Nirmala P., Ramanathan M. Effect of kaempferol on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2dimethyl hydrazine induced colorectal carcinoma in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;654(1):75–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.11.034.
7. Guthrie N., Carroll K.K. Inhibition of mammary cancer by citrus flavonoids. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:227–36.
8. Kochi T., Shimizu M., Shirakami Y. et al. Utility of Apcmutant rats with a colitis-associated colon carcinogenesis model for chemoprevention studies. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(3):180–7. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000063.
9. Lu L., Chen J., Tang H. et al. EGCG Suppresses ERK5 Activation to reverse tobacco smoketriggered gastric epithelialmesenchymal transition in BALB/c mice. *Nutrients* 2016;8(7). DOI: 10.3390/nu8070380.
10. Sur S., Pal D., Roy R. et al. Tea polyphenols EGCG and TF restrict tongue and liver carcinogenesis simultaneously induced by Nnitrosodiethylamine in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;300:34–46. DOI: 10.1016/j.taap.2016.03.016.
11. Sur S., Pal D., Mandal S. et al. Tea polyphenols epigallocatechin gallate and theaflavin restrict mouse liver carcinogenesis through modulation of selfrenewal Wnt and hedgehog pathways. *J Nutr Biochem* 2016;27:32–42. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.016.
12. Yao K., Chen H., Liu K. et al. Kaempferol targets RSK2 and MSK1 to suppress UV radiationinduced skin cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(9):958–67. DOI: 10.1158/19406207.CAPR140126.
13. Saleem T.H., Attya A.M., Ahmed E.A. et al. Possible Protective effects of quercetin and sodium gluconate against colon cancer induction by dimethylhydrazine in mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5823–8.
14. Liu Y., Wu Y.M., Zhang P.Y. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(9):1736–43.

15. Ali H., Dixit S. Quercetin attenuates the development of 7, 12dimethyl benz(a) anthracene (DMBA) and croton oil-induced skin cancer in mice. *J Biomed Res* 2015;29(2):139–44. DOI: 10.7555/JBR.29.20130025.
16. Firdous A.B., Sharmila G., Balakrishnan S. et al. Quercetin, a natural dietary flavonoid, acts as a chemopreventive agent against prostate cancer in an *in vivo* model by inhibiting the EGFR signaling pathway. *Food Funct* 2014;5(10):2632–45. DOI: 10.1039/c4fo00255e.
17. Kim J.A., Lee S., Kim D.E. et al. Fisetin, a dietary flavonoid, induces apoptosis of cancer cells by inhibiting HSF1 activity through blocking its binding to the hsp70 promoter. *Carcinogenesis* 2015;36(6):696–706. DOI: 10.1093/carcin/bgv045.
18. So F.V., Guthrie N., Chambers A.F. et al. Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr Cancer* 1996;26(2):167–81. DOI: 10.1080/01635589609514473.
19. Rehman M.U., Rahman Mir M.U., Farooq A. et al. Naringenin (4,5,7trihydroxyflavanone) suppresses the development of precancerous lesions via controlling hyperproliferation and inflammation in the colon of Wistar rats. *Environ Toxicol* 2018;33(4):422–35. DOI: 10.1002/tox.22528.
20. Krishnakumar N., Sulfikkarali N.K., Manoharan S. et al. Raman spectroscopic investigation of the chemopreventive response of naringenin and its nanoparticles in DMBA-induced oral carcinogenesis. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2013;115:648–53. DOI: 10.1016/j.saa.2013.05.076.
21. Ekambaram G., Rajendran P., Devaraja R. et al. Impact of naringenin on glycoprotein levels in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Anticancer Drugs* 2008;19(9):885–90. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328330ea1bc.
22. Baldasquin Caeceres B., Gomez Garcia F.J., Lopez Jornet P. et al. Chemopreventive potential of phenolic compounds in oral carcinogenesis. *Arch Oral Biol* 2014;59(10):1101–7. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.06.007.
23. Huderson A.C., Rekha Devi P.V., Niaz M.S. et al. Alteration of benzo(a)pyrene biotransformation by resveratrol in Apc (Min/+) mouse model of colon carcinogenesis. *Invest New Drugs* 2018. DOI: 10.1007/s1063701806229.
24. Zheng X., Jia B., Song X. et al. Preventive potential of resveratrol in carcinogen-induced rat thyroid tumorigenesis. *Nutrients* 2018;10(3). DOI: 10.3390/nu10030279.
25. Kooi O.K., Ling C.Y., Rodzi R. et al. Chemopreventive activity of methanol extract of *Melastoma malabathricum* leaves in DMBA-induced mouse skin carcinogenesis. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2014;11(4):66–70.
26. Baskaran N., Manoharan S., Karthikeyan S. et al. Chemopreventive potential of coumarin in 7,12 dimethylbenz[a]anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(10):5273–9.
27. Prince M., Campbell C.T., Robertson T.A. et al. Naturally occurring coumarins inhibit 7,12dimethylbenz[a]anthracene DNA adduct formation in mouse mammary gland. *Carcinogenesis* 2006;27(6):1204–13. DOI: 10.1093/carcin/bgi303.
28. Constantinou A.I., Mehta R.G., Vaughan A. Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumors in rats by the soybean isoflavones. *Anticancer Res* 1996;16(6A):3293–8.
29. Lamartiniere C.A., Zhang J.X., Cotroneo M.S. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1400S–5S. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1400S.
30. Kumar A., Kumar M., Panwar M. et al. Evaluation of chemopreventive action of Ginsenoside Rp1. *Biofactors* 2006;26(1):29–43.
31. Kensara O.A., ElShemi A.G., Mohamed A.M. et al. Thymoquinone subdues tumor growth and potentiates the chemopreventive effect of 5-fluorouracil on the early stages of colorectal carcinogenesis in rats. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2239–53. DOI: 10.2147/DDDT.S109721.
32. Mohamed A.M., Refaat B.A., ElShemi A.G. et al. Thymoquinone potentiates chemoprotective effect of Vitamin D3 against colon cancer: a preclinical finding. *Am J Transl Res* 2017;9(2):774–90.
33. Rajkamal G., Suresh K., Sugunadevi G. et al. Evaluation of chemopreventive effects of Thymoquinone on cell surface glycoconjugates and cytokeratin expression during DMBA induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *BMB Rep* 2010;43(10):664–9. DOI: 10.5483/BMBRep.2010.43.10.664.
34. Cao H., Song S., Zhang H. et al. Chemopreventive effects of berberine on intestinal tumor development in Apcmin/+ mice. *BMC Gastroenterol* 2013;13:163. DOI: 10.1186/1471230X13163.
35. Manoharan S., Sindhu G., Vinothkumar V. et al. Berberine prevents 7,12dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis: a biochemically approach. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(2):182–92. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32834c9c3c.
36. James M.A., Fu H., Liu Y. et al. Dietary administration of berberine or *Phellodendron amurense* extract inhibits cell cycle progression and lung tumorigenesis. *Mol Carcinog* 2011;50(1):1–7. DOI: 10.1002/mc.20690.
37. Hsieh C.Y., Santell R.C., Haslam S.Z. et al. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF7) cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1998;58(17):3833–8.
38. Ghosh K.S., Sahoo B.K., Jana D. et al. Studies on the interaction of copper complexes of (–)epicatechin gallate and (–)epigallocatechin gallate with calf thymus DNA. *J Inorg Biochem* 2008;102(9):1711–8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2008.04.008.
39. Ghadirian P., Boyle P., Simard A. et al. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991;10(3–4):183–96.
40. Kanakis C.D., Tarantilis P.A., Polissiou M.G. et al. DNA interaction with naturally occurring antioxidant flavonoids quercetin, kaempferol, and delphinidin. *J Biomol Struct Dyn* 2005;22(6):719–24. DOI: 10.1080/07391102.2005.10507038.
41. Nafisi S., Hashemi M., Rajabi M. et al. DNA adducts with antioxidant flavonoids: morin, apigenin, and naringin. *DNA Cell Biol* 2008;27(8):433–42. DOI: 10.1089/dna.2008.0735.
42. Li H., Yu Y.Y., Hu X. et al. Research on the interactions between genistein and its glucosides with DNA. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 2008;28(8):1905–9.
43. Zhang S., Sun X., Jing Z. et al. Spectroscopic analysis on the resveratrol-DNA binding interactions at physiological pH. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2011;82(1):213–6. DOI: 10.1016/j.saa.2011.07.037.
44. Zsila F., Bikadi Z., Simonyi M. Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependent binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids. *Org Biomol Chem* 2004;2(20):2902–10. DOI: 10.1039/B409724F.
45. Rehman S.U., Sarwar T., Husain M.A. et al. Studying noncovalent drug-DNA interactions. *Arch Biochem Biophys* 2015;576:49–60. DOI: 10.1016/j.abb.2015.03.024.
46. Mikutis G., Karakose H., Jaiswal R. et al. Phenolic promiscuity in the cell nucleus – epigallocatechingallate (EGCG) and theaflavin-3,3'-digallate from green and black tea bind to model cell nuclear structures including histone proteins, double stranded DNA and telomeric quadruplex DNA. *Food Funct* 2013;4(2):328–37. DOI: 10.1039/c2fo30159h.
47. Bhattacharjee S., Chakraborty S., Sengupta P.K. et al. Exploring the interactions of the dietary plant flavonoids fisetin and naringenin with quadruplex and duplex DNA, showing contrasting binding behavior: spectroscopic and molecular modeling

- approaches. *J Phys Chem B* 2016;120(34):8942–52. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b06357.
48. Pattanayak R., Basak P., Sen S. et al. Interaction of KRAS Gquadruplex with natural polyphenols: a spectroscopic analysis with molecular modeling. *Int J Biol Macromol* 2016;89:228–37. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.04.074.
  49. Salem A.A., El Haty I.A., Abdou I.M. et al. Interaction of human telomeric Gquadruplex DNA with thymoquinone: a possible mechanism for thymoquinone anticancer effect. *Biochim Biophys Acta* 2015;1850(2):329–42. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.018.
  50. Wen L.N., Xie M.X. Spectroscopic investigation of the interaction between Gquadruplex of KRAS promoter sequence and three isoquinoline alkaloids. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2017;171:287–96. DOI: 10.1016/j.saa.2016.08.013.
  51. Singh S., Awasthi M., Pandey V.P. et al. Plant derived anticancerous secondary metabolites as multipronged inhibitor of COX, Topo, and aromatase: molecular modeling and dynamics simulation analyses. *J Biomol Struct Dyn* 2017;35(14):3082–97. DOI: 10.1080/07391102.2016.1241720.
  52. LopezLazaro M., Willmore E., Jobson A. et al. Curcumin induces high levels of topoisomerase I and IIDNA complexes in K562 leukemia cells. *J Nat Prod* 2007;70(12):1884–8. DOI: 10.1021/np070332i.
  53. Kumar A., Bora U. Molecular docking studies of curcumin natural derivatives with DNA topoisomerase I and IIDNA complexes. *Interdiscip Sci* 2014;6(4):285–91. DOI: 10.1007/s1253901200486.
  54. Boege F., Straub T., Kehr A. et al. Selected novel flavones inhibit the DNA binding or the DNA religation step of eukaryotic topoisomerase I. *J Biol Chem* 1996;271(4):2262–70.
  55. Cantero G., Campanella C., Mateos S. et al. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin. *Mutagenesis* 2006;21(5):321–5. DOI: 10.1093/mutage/gel033.
  56. Azuma Y., Onishi Y., Sato Y. et al. Effects of protein tyrosine kinase inhibitors with different modes of action on topoisomerase activity and death of IL2dependent CTLL2 cells. *J Biochem* 1995;118(2):312–8.
  57. LopezLazaro M., Willmore E., Austin C.A. The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells. *Mutat Res* 2010;696(1):41–7. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.12.010.
  58. Demoulin B., Hermant M., Castrogiovanni C. et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53dependent apoptosis. *Toxicol In Vitro* 2015;29(5):1156–65. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.04.015.
  59. Ashley R.E., Osheroff N. Natural products as topoisomerase II poisons: effects of thymoquinone on DNA cleavage mediated by human topoisomerase IIalpha. *Chem Res Toxicol* 2014;27(5):787–93. DOI: 10.1021/tx400453v.
  60. Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N. et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Adv Exp Med Biol* 2004;546:121–65.
  61. Timmel M.A., Byl J.A., Osheroff N. Epimerization of green tea catechins during brewing does not affect the ability to poison human type II topoisomerases. *Chem Res Toxicol* 2013;26(4):622–8. DOI: 10.1021/tx4000667.
  62. Topcu Z., Ozturk B., Kucukoglu O. et al. Flavonoids in *Helichrysum pampylicum* inhibit mammalian type I DNA topoisomerase. *Z Naturforsch C* 2008;63(1–2):69–74.
  63. Selvi B.R., Pradhan S.K., Shandilya J. et al. Sanguinarine interacts with chromatin, modulates epigenetic modifications, and transcription in the context of chromatin. *Chem Biol* 2009;16(2):203–16. DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.12.006.
  64. GalindoMurillo R., Cheatham T.E. 3<sup>rd</sup>. Computational DNA binding studies of (–)epigallocatechin3gallate. *J Biomol Struct Dyn* 2017:1–13. DOI: 10.1080/07391102.2017.1389306.
  65. Tawani A., Mishra S.K., Kumar A. Structural insight for the recognition of Gquadruplex structure at human cmyc promoter sequence by flavonoid Quercetin. *Sci Rep* 2017;7(1):3600. DOI: 10.1038/s41598017039063.
  66. Mitrasinovic P.M. Sequencedependent binding of flavonoids to duplex DNA. *J Chem Inf Model* 2015;55(2):421–33. DOI: 10.1021/ci5006965.
  67. Sengupta B., Pahari B., Blackmon L. et al. Prospect of bioflavonoid fisetin as a quadruplex DNA ligand: a biophysical approach. *PLoS One* 2013;8(6):e65383. DOI: 10.1371/journal.pone.0065383.
  68. Kanwal R., Datt M., Liu X. et al. Dietary flavones as dual inhibitors of DNA methyltransferases and histone methyltransferases. *PLoS One* 2016;11(9):e0162956. DOI: 10.1371/journal.pone.0162956.
  69. Banerjee A., Singh J., Dasgupta D. Fluorescence spectroscopic and calorimetry based approaches to characterize the mode of interaction of small molecules with DNA. *J Fluoresc* 2013;23(4):745–52. DOI: 10.1007/s1089501312110.
  70. Basu A., Kumar G.S. Biophysical studies on curcumindeoxyribonucleic acid interaction: spectroscopic and calorimetric approach. *Int J Biol Macromol* 2013;62:257–64. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.003.
  71. Sun H., Fan H., Peng X. Quantitative DNA interstrand crosslink formation by coumarin and thymine: structure determination, sequence effect, and fluorescence detection. *J Org Chem* 2014;79(23):11359–69. DOI: 10.1021/jo5014756.
  72. Wu D., Chen Z. Study on the interaction between ginsenoside Rh2 and calf thymus DNA by spectroscopic techniques. *Luminescence* 2015;30(8):1212–8. DOI: 10.1002/bio.2883.
  73. Li X.L., Hu Y.J., Wang H. et al. Molecular spectroscopy evidence of berberine binding to DNA: comparative binding and thermodynamic profile of intercalation. *Biomacromolecules* 2012;13(3):873–80. DOI: 10.1021/bm2017959.
  74. Ferraroni M., Bazzicalupi C., Bilia A.R. et al. XRay diffraction analyses of the natural isoquinoline alkaloids Berberine and Sanguinarine complexed with double helix DNA d(CGTACG). *Chem Commun (Camb)* 2011;47(17):4917–9. DOI: 10.1039/c1cc10971e.
  75. Mazzini S., Bellucci M.C., Mondelli R. Mode of binding of the cytotoxic alkaloid berberine with the double helix oligonucleotide d(AAGAATTCTT)(2). *Bioorg Med Chem* 2003;11(4):505–14.
  76. RabbaniChadegani A., Mollaei H., Sargolzaei J. Investigation of the interaction between berberine and nucleosomes in solution: spectroscopic and equilibrium dialysis approach. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2017;173:418–24. DOI: 10.1016/j.saa.2016.09.052.
  77. Lee W.J., Shim J.Y., Zhu B.T. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Mol Pharmacol* 2005;68(4):1018–30. DOI: 10.1124/mol.104.008367.
  78. Parashar G., Parashar N.C., Capalash N. Curcumin causes promoter hypomethylation and increased expression of FANCF gene in SiHa cell line. *Mol Cell Biochem* 2012;365(1–2):29–35. DOI: 10.1007/s110100121240z.
  79. Pang J., Shen N., Yan F. et al. Thymoquinone exerts potent growthsuppressive activity on leukemia through DNA hypermethylation reversal in leukemia cells. *Oncotarget* 2017;8(21):34453–67. DOI: 10.18632/oncotarget.16431.
  80. Nandakumar V., Vaid M., Katiyar S.K. (–)Epigallocatechin3gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. *Carcinogenesis* 2011;32(4):537–44. DOI: 10.1093/carcin/bgq285.
  81. Qiu W., Lin J., Zhu Y. et al. Kaempferol modulates DNA methylation and downregulates DNMT3B in bladder cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(4):1325–35. DOI: 10.1159/000464435.
  82. ParedesGonzalez X., Fuentes F., Su Z.Y. et al. Apigenin reactivates Nrf2 anti-oxidative stress signaling in mouse skin epidermal JB6 P+ cells through epi-

- genetics modifications. *AAPS J* 2014;16(4):727–35. DOI: 10.1208/s1224801496138.
83. Qing Y., Hu H., Liu Y. et al. Berberine induces apoptosis in human multiple myeloma cell line U266 through hypomethylation of p53 promoter. *Cell Biol Int* 2014;38(5):563–70.
  84. Moseley V.R., Morris J., Knackstedt R.W. et al. Green tea polyphenol epigallocatechin 3gallate, contributes to the degradation of DNMT3A and HDAC3 in HCT 116 human colon cancer cells. *Anticancer Res* 2013;33(12):5325–33.
  85. Berger A., Venturelli S., Kallnischkies M. et al. Kaempferol, a new nutritionderived paninhibitor of human histone deacetylases. *J Nutr Biochem* 2013;24(6):977–85. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.07.001.
  86. Pandey M., Kaur P., Shukla S. et al. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: *in vitro* and *in vivo* study. *Mol Carcinog* 2012;51(12):952–62. DOI: 10.1002/mc.20866.
  87. Collins H.M., Abdelghany M.K., Messmer M. et al. Differential effects of garcinol and curcumin on histone and p53 modifications in tumour cells. *BMC Cancer* 2013;13:37. DOI: 10.1186/147124071337.
  88. Abdulla A., Zhao X., Yang F. Natural polyphenols inhibit lysinespecific demethylase 1 *in vitro*. *J Biochem Pharmacol Res* 2013;1(1):56–63.
  89. Khan M.A., Hussain A., Sundaram M.K. et al. (–)Epigallocatechin3gallate reverses the expression of various tumorsuppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells. *Oncol Rep* 2015;33(4):1976–84. DOI: 10.3892/or.2015.3802.
  90. Xiao X., Shi D., Liu L. et al. Quercetin suppresses cyclooxygenase2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. *PLoS One* 2011;6(8):e22934. DOI: 10.1371/journal.pone.0022934.
  91. Salmela A.L., Pouwels J., Varis A. et al. Dietary flavonoid fisetin induces a forced exit from mitosis by targeting the mitotic spindle checkpoint. *Carcinogenesis* 2009;30(6):1032–40. DOI: 10.1093/carcin/bgp101.
  92. Smith M.L., Murphy K., Doucette C.D. et al. The dietary flavonoid fisetin causes cell cycle arrest, caspasedependent apoptosis, and enhanced cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in triplenegative breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2016;117(8):1913–25. DOI: 10.1002/jcb.25490.
  93. Kim H.J., Kim S.H., Yun J.M. Fisetin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production by epigenetic mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:639469. DOI: 10.1155/2012/639469.
  94. Tseng T.H., Chien M.H., Lin W.L. et al. Inhibition of MDAMB231 breast cancer cell proliferation and tumor growth by apigenin through induction of G2/M arrest and histone H3 acetylationmediated p21(WAF1/CIP1) expression. *Environ Toxicol* 2017;32(2):434–44. DOI: 10.1002/tox.22247.
  95. Qin W., Zhang K., Clarke K. et al. Methylation and miRNA effects of resveratrol on mammary tumors vs normal tissue. *Nutr Cancer* 2014;66(2):270–7. DOI: 10.1080/01635581.2014.868910.
  96. Lee S.J., Krauthauser C., Maduskuie V. et al. Curcumininduced HDAC inhibition and attenuation of medulloblastoma growth *in vitro* and *in vivo*. *BMC Cancer* 2011;11:144. DOI: 10.1186/1471240711144.
  97. Roy M., Mukherjee S. Reversal of resistance towards cisplatin by curcumin in cervical cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(3):1403–10.
  98. Sanaei M., Kavooosi F., Roustazadeh A. et al. Effect of genistein in comparison with trichostatin A on reactivation of DNMTs Genes in hepatocellular carcinoma. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(2):141–6. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00002.
  99. Sundaram M.K., Ansari M.Z., Al Mutery A. et al. Genistein induces alterations of epigenetic modulatory signatures in human cervical cancer cells. *Anticancer Agents Med Chem* 2018;18(3):412–21. DOI: 10.2174/1871520617666170918142114.
  100. Xie Q., Bai Q., Zou L.Y. et al. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(5):422–31. DOI: 10.1002/gcc.22154.
  101. KarliciPeppioglu S., Ngollo M., Adjakly M. et al. Genomewide DNA methylation modified by soy phytoestrogens: role for epigenetic therapeutics in prostate cancer? *OMICS* 2015;19(4):209–19. DOI: 10.1089/omi.2014.0142.
  102. Majid S., Dar A.A., Shahryari V. et al. Genistein reverses hypermethylation and induces active histone modifications in tumor suppressor gene BCell translocation gene 3 in prostate cancer. *Cancer* 2010;116(1):66–76. DOI: 10.1002/cncr.24662.
  103. Majid S., Dar A.A., Ahmad A.E. et al. BTG3 tumor suppressor gene promoter demethylation, histone modification and cell cycle arrest by genistein in renal cancer. *Carcinogenesis* 2009;30(4):662–70. DOI: 10.1093/carcin/bgp042.
  104. Dagdemir A., Durif J., Ngollo M. et al. Histone lysine trimethylation or acetylation can be modulated by phytoestrogen, estrogen or antiHDAC in breast cancer cell lines. *Epigenomics* 2013;5(1):51–63. DOI: 10.2217/epi.12.74.
  105. Relles D., Chipitsyna G.I., Gong Q. et al. Thymoquinone promotes pancreatic cancer cell death and reduction of tumor size through combined inhibition of histone deacetylation and induction of histone acetylation. *Adv Prev Med* 2016;2016:1407840. DOI: 10.1155/2016/1407840.
  106. Attoub S., Sperandio O., Raza H. et al. Thymoquinone as an anticancer agent: evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion *in vitro* and tumor growth *in vivo*. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27(5):557–69. DOI: 10.1111/j.14728206.2012.01056.x.
  107. Shahabipour F., Caraglia M., Majeed M. et al. Naturally occurring anticancer agents targeting EZH2. *Cancer Lett* 2017;400:325–35. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.020.
  108. Kalaiairasi A., Anusha C., Sankar R. et al. Plant isoquinoline alkaloid berberine exhibits chromatin remodeling by modulation of histone deacetylase to induce growth arrest and apoptosis in the A549 cell line. *J Agric Food Chem* 2016;64(50):9542–50. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04453.
  109. Kim E.K., Choi E.J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol* 2015;89(6):867–82. DOI: 10.1007/s0020401514722.
  110. Burotto M., Chiou V.L., Lee J.M. et al. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014;120(22):3446–56. DOI: 10.1002/cncr.28864.
  111. Spencer J.P., RiceEvans C., Williams R.J. Modulation of prosurvival Akt/protein kinase B and ERK1/2 signaling cascades by quercetin and its *in vivo* metabolites underlie their action on neuronal viability. *J Biol Chem* 2003;278(37):34783–93. DOI: 10.1074/jbc.M305063200.
  112. Chun K.S., Keum Y.S., Han S.S. et al. Curcumin inhibits phorbol esterinduced expression of cyclooxygenase2 in mouse skin through suppression of extracellular signalregulated kinase activity and NFkappaB activation. *Carcinogenesis* 2003;24(9):1515–24. DOI: 10.1093/carcin/bgg107.
  113. Andrews C.S., Matsuyama S., Lee B.C. et al. Resveratrol suppresses NTHiinduced inflammation via upregulation of the negative regulator MyD88 short. *Sci Rep* 2016;6:34445. DOI: 10.1038/srep34445.
  114. Vinod B.S., Nair H.H., Vijayakurup V. et al. Resveratrol chemosensitizes HER2-overexpressing breast cancer cells to docetaxel chemoresistance by inhibiting docetaxelmediated activation of HER2Akt axis. *Cell Death Discov* 2015;1:15061. DOI: 10.1038/cddiscovery.2015.61.
  115. Huang W., Wan C., Luo Q. et al. Genisteininhibited cancer stem celllike properties and reduced chemoresistance of gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2014;15(3):3432–43. DOI: 10.3390/ijms15033432.

116. Pal H.C., Sharma S., Strickland L.R. et al. Fisetin inhibits human melanoma cell invasion through promotion of mesenchymal to epithelial transition and by targeting MAPK and NFκB signaling pathways. *PLoS One* 2014;9(1):e86338. DOI: 10.1371/journal.pone.0086338.
117. Luo H., Rankin G.O., Juliano N. et al. Kaempferol inhibits VEGF expression and *in vitro* angiogenesis through a novel ERK-NFκBcMycp21 pathway. *Food Chem* 2012;130(2):321–8. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.07.045.
118. Shankar S., Marsh L., Srivastava R.K. EGCG inhibits growth of human pancreatic tumors orthotopically implanted in Balb C nude mice through modulation of FKHL1/FOXO3a and neuropilin. *Mol Cell Biochem* 2013;372(1–2):83–94. DOI: 10.1007/s110100121448y.
119. De Stefano I., Raspaglio G., Zannoni G.F. et al. Antiproliferative and antiangiogenic effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2009;78(11):1374–81. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.07.011.
120. Chen M.C., Lee N.H., Hsu H.H. et al. Inhibition of NFκB and metastasis in irinotecan (CPT11)resistant LoVo colon cancer cells by thymoquinone via JNK and p38. *Environ Toxicol* 2017;32(2):669–78. DOI: 10.1002/tox.22268.
121. Hamsa T.P., Kuttan G. Berberine inhibits pulmonary metastasis through downregulation of MMP in metastatic B16F10 melanoma cells. *Phytother Res* 2012;26(4):568–78. DOI: 10.1002/ptr.3586.
122. Hou D.X., Kumamoto T. Flavonoids as protein kinase inhibitors for cancer chemoprevention: direct binding and molecular modeling. *Antioxid Redox Signal* 2010;13(5):691–719. DOI: 10.1089/ars.2009.2816.
123. Aoki H., Takada Y., Kondo S. et al. Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas *in vitro* and *in vivo* through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signalregulated kinase signaling pathways. *Mol Pharmacol* 2007;72(1):29–39. DOI: 10.1124/mol.106.033167.
124. Parekh P., Motiwale L., Naik N. et al. Downregulation of cyclin D1 is associated with decreased levels of p38 MAP kinases, Akt/PKB and Pak1 during chemopreventive effects of resveratrol in liver cancer cells. *Exp Toxicol Pathol* 2011;63(1–2):167–73. DOI: 10.1016/j.etp.2009.11.005.
125. Pallichankandy S., Rahman A., Thayyulathil F. et al. ROSdependent activation of autophagy is a critical mechanism for the induction of antiglioma effect of sanguinarine. *Free Radic Biol Med* 2015;89:708–20. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.404.
126. Lee B., Lee S.J., Park S.S. et al. Sanguinarineinduced G1phase arrest of the cell cycle results from increased p27KIP1 expression mediated via activation of the Ras/ERK signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys* 2008;471(2):224–31. DOI: 10.1016/j.abb.2008.01.008.
127. Ishikawa Y., Kitamura M. Antiapoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK and ERKmediated apoptotic pathways. *Kidney Int* 2000;58(3):1078–87. DOI: 10.1046/j.15231755.2000.00265.x.
128. Chen Y.R., Tan T.H. Inhibition of the cJUN Nterminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene* 1998;17(2):173–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1201941.
129. Chien C.S., Shen K.H., Huang J.S. et al. Antimetastatic potential of fisetin involves inactivation of the PI3K/Akt and JNK signaling pathways with downregulation of MMP2/9 expressions in prostate cancer PC3 cells. *Mol Cell Biochem* 2010;333(1–2):169–80. DOI: 10.1007/s11010-0090217z.
130. Chou R.H., Hsieh S.C., Yu Y.L. et al. Fisetin inhibits migration and invasion of human cervical cancer cells by downregulating urokinase plasminogen activator expression through suppressing the p38 MAPKdependent NFκB signaling pathway. *PLoS One* 2013;8(8):e71983. DOI: 10.1371/journal.pone.0071983.
131. Noh E.M., Park Y.J., Kim J.M. et al. Fisetin regulates TPAinduced breast cell invasion by suppressing matrix metalloproteinase9 activation via the PKC/ROS/MAPK pathways. *Eur J Pharmacol* 2015;764:79–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.038.
132. Koh Y.W., Choi E.C., Kang S.U. et al. Green tea (–)epigallocatechin3gallate inhibits HGFinduced progression in oral cavity cancer through suppression of HGF/cMet. *J Nutr Biochem* 2011;22(11):1074–83. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.09.005.
133. Han M.H., Kim G.Y., Yoo Y.H. et al. Sanguinarine induces apoptosis in human colorectal cancer HCT116 cells through ROSmediated Egr1 activation and mitochondrial dysfunction. *Toxicol Lett* 2013;220(2):157–66. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.04.020.
134. Ramakrishnan A.B., Cadigan K.M. Wnt target genes and where to find them. *F1000Res* 2017;6:746. DOI: 10.12688/f1000research.11034.1.
135. Ji Q., Liu X., Fu X. et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/betacatenin signal pathway. *PLoS One* 2013;8(11):e78700. DOI: 10.1371/journal.pone.0078700.
136. Wang H., Li Q., Chen H. Genistein affects histone modifications on Dickkopf-related protein 1 (DKK1) gene in SW480 human colon cancer cell line. *PLoS One* 2012;7(7):e40955. DOI: 10.1371/journal.pone.0040955.
137. Xu M., Wang S., Song Y.U. et al. Apigenin suppresses colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via inhibition of the Wnt/betacatenin signaling pathway. *Oncol Lett* 2016;11(5):3075–80. DOI: 10.3892/ol.2016.4331.
138. Suh Y., Afaq F., Johnson J.J. et al. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NFκBsignaling pathways. *Carcinogenesis* 2009;30(2):300–7. DOI: 10.1093/carcin/bgn269.
139. Thangapazham R.L., Passi N., Maheshwari R.K. Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2007;6(12):1938–43.
140. Hsu H.H., Chen M.C., Day C.H. et al. Thymoquinone suppresses migration of LoVo human colon cancer cells by reducing prostaglandin E2 induced COX2 activation. *World J Gastroenterol* 2017;23(7):1171–9. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1171.
141. Albring K.F., Weidemuller J., Mittag S. et al. Berberine acts as a natural inhibitor of Wnt/betacatenin signaling – identification of more active 13arylalkyl derivatives. *Biofactors* 2013;39(6):652–62. DOI: 10.1002/biof.1133.
142. Park S., Choi J. Inhibition of betacatenin/Tcf signaling by flavonoids. *J Cell Biochem* 2010;110(6):1376–85. DOI: 10.1002/jcb.22654.
143. Shan B.E., Wang M.X., Li R.Q. Quercetin inhibit human SW480 colon cancer growth in association with inhibition of cyclin D1 and survivin expression through Wnt/betacatenin signaling pathway. *Cancer Invest* 2009;27(6):604–12. DOI: 10.1080/07357900802337191.
144. Zhang Z., Chen H., Xu C. et al. Curcumin inhibits tumor epithelialmesenchymal transition by downregulating the Wnt signaling pathway and upregulating NKD2 expression in colon cancer cells. *Oncol Rep* 2016;35(5):2615–23. DOI: 10.3892/or.2016.4669.
145. Yang J., Fang Z., Wu J. et al. Construction and application of a lung cancer stem cell model: antitumor drug screening and molecular mechanism of the inhibitory effects of sanguinarine. *Tumour Biol* 2016;37(10):13871–83. DOI: 10.1007/s1327701651525.
146. Cilibrasi C., Riva G., Romano G. et al. Resveratrol impairs glioma stem cells proliferation and motility by modulating the wnt signaling pathway. *PLoS One* 2017;12(1):e0169854. DOI: 10.1371/journal.pone.0169854.
147. Lin C.M., Chen H.H., Lin C.A. et al. Apigenininduced lysosomal degradation of betacatenin in Wnt/betacatenin signaling. *Sci Rep* 2017;7(1):372. DOI: 10.1038/s4159801700409z.
148. Yu J.S., Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/

- mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development* 2016;143(17):3050–60. DOI: 10.1242/dev.137075.
149. Walker E.H., Pacold M.E., Perisic O. et al. Structural determinants of phosphoinositide 3kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 2000;6(4):909–19.
150. Zhou C., Ding J., Wu Y. Resveratrol induces apoptosis of bladder cancer cells via miR21 regulation of the Akt/Bcl2 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2014;9(4):1467–73. DOI: 10.3892/mmr.2014.1950.
151. Liu Y.L., Zhang G.Q., Yang Y. et al. Genistein induces G2/M arrest in gastric cancer cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression. *Nutr Cancer* 2013;65(7):1034–41. DOI: 10.1080/01635581.2013.810290.
152. Zhao G., Han X., Cheng W. et al. Apigenin inhibits proliferation and invasion, and induces apoptosis and cell cycle arrest in human melanoma cells. *Oncol Rep* 2017;37(4):2277–85. DOI: 10.3892/or.2017.5450.
153. Park J.H., Jin C.Y., Lee B.K. et al. Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase3 activation in human leukemia THP1 cells. *Food Chem Toxicol* 2008;46(12):3684–90. DOI: 10.1016/j.fct.2008.09.056.
154. Khan N., Afaq F., Khusro F.H. et al. Dual inhibition of phosphatidylinositol 3kinase/Akt and mammalian target of rapamycin signaling in human nonsmall cell lung cancer cells by a dietary flavonoid fisetin. *Int J Cancer* 2012;130(7):1695–705. DOI: 10.1002/ijc.26178.
155. Luo H., Rankin G.O., Liu L. et al. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells. *Nutr Cancer* 2009;61(4):554–63. DOI: 10.1080/01635580802666281.
156. Guerra B. Protein kinase CK2 subunits are positive regulators of AKT kinase. *Int J Oncol* 2006;28(3):685–93.
157. Lolli G., Cozza G., Mazzorana M. et al. Inhibition of protein kinase CK2 by flavonoids and typhostins. A structural insight. *Biochemistry* 2012;51(31):6097–107. DOI: 10.1021/bi300531c.
158. Tong X., Pelling J.C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR axis by apigenin for cancer prevention. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(7):971–8.
159. Beevers C.S., Chen L., Liu L. et al. Curcumin disrupts the Mammalian target of rapamycinraptor complex. *Cancer Res* 2009;69(3):1000–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN082367.
160. Liu Y., Tong L., Luo Y. et al. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signalling pathway. *J Cell Biochem* 2018;119(7):6162–72. DOI: 10.1002/jcb.26822.
161. Hoesel B., Schmid J.A. The complexity of NFkappaB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013;12:86. DOI: 10.1186/147645981286.
162. Vidya Priyadarsini R., Senthil Murugan R., Maitreyi S. et al. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NFkappaB inhibition. *Eur J Pharmacol* 2010;649(1–3):84–91. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.020.
163. Plummer S.M., Holloway K.A., Manson M.M. et al. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NFkappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 1999;18(44):6013–20. DOI: 10.1038/sj.onc.1202980.
164. Cianciulli A., Calvello R., Cavallo P. et al. Modulation of NFkappaB activation by resveratrol in LPS treated human intestinal cells results in downregulation of PGE2 production and COX2 expression. *Toxicol In Vitro* 2012;26(7):1122–8. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.06.015.
165. Li Y.S., Wu L.P., Li K.H. et al. Involvement of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) in the downregulation of cyclooxygenase2 (COX2) by genistein in gastric cancer cells. *J Int Med Res* 2011;39(6):2141–50. DOI: 10.1177/147323001103900610.
166. Shukla S., Kanwal R., Shankar E. et al. Apigenin blocks IKKalpha activation and suppresses prostate cancer progression. *Oncotarget* 2015;6(31):31216–32. DOI: 10.18632/oncotarget.5157.
167. Subramanian P., Arul D. Attenuation of NDEAinduced hepatocarcinogenesis by naringenin in rats. *Cell Biochem Funct* 2013;31(6):511–7. DOI: 10.1002/cbf.2929.
168. Lee S., Kim Y.J., Kwon S. et al. Inhibitory effects of flavonoids on TNFalpha-induced IL8 gene expression in HEK 293 cells. *BMB Rep* 2009;42(5):265–70.
169. Chen L., Zhang H.Y. Cancer preventive mechanisms of the green tea polyphenol (–)epigallocatechin3gallate. *Molecules* 2007;12(5):946–57.
170. Park S.Y., Jin M.L., Kim Y.H. et al. Sanguinarine inhibits invasiveness and the MMP9 and COX2 expression in TPA-induced breast cancer cells by inducing HO1 expression. *Oncol Rep* 2014;31(1):497–504. DOI: 10.3892/or.2013.2843.
171. Sakalar C., Yuruk M., Kaya T. et al. Pronounced transcriptional regulation of apoptotic and TNFNkappaB signaling genes during the course of thymoquinone mediated apoptosis in HeLa cells. *Mol Cell Biochem* 2013;383(1–2):243–51. DOI: 10.1007/s110100131772x.
172. Yu M., Tong X., Qi B. et al. Berberine enhances chemosensitivity to irinotecan in colon cancer via inhibition of NFkappaB. *Mol Med Rep* 2014;9(1):249–54. DOI: 10.3892/mmr.2013.1762.
173. Peet G.W., Li J. IkappaB kinases alpha and beta show a random sequential kinetic mechanism and are inhibited by staurosporine and quercetin. *J Biol Chem* 1999;274(46):32655–61.
174. Wang Z., Li Y., Ahmad A. et al. Targeting Notch signaling pathway to overcome drug resistance for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010;1806(2):258–67. DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.06.001.
175. Lee S.H., Nam H.J., Kang H.J. et al. Epigallocatechin3gallate attenuates head and neck cancer stem cell traits through suppression of Notch pathway. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3210–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.025.
176. Jin H., Gong W., Zhang C. et al. Epigallocatechin gallate inhibits the proliferation of colorectal cancer cells by regulating Notch signaling. *Oncol Targets Ther* 2013;6:145–53. DOI: 10.2147/OTT.S40914.
177. Subramaniam D., Ponnuram S., Ramamoorthy P. et al. Curcumin induces cell death in esophageal cancer cells through modulating Notch signaling. *PLoS One* 2012;7(2):e30590. DOI: 10.1371/journal.pone.0030590.
178. Zhang P., Li H., Yang B. et al. Biological significance and therapeutic implication of resveratrolinhibited Wnt, Notch and STAT3 signaling in cervical cancer cells. *Genes Cancer* 2014;5(5–6):154–64. DOI: 10.18632/genescancer.15.
179. Yu X.M., JaskulaSztul R., Ahmed K. et al. Resveratrol induces differentiation markers expression in anaplastic thyroid carcinoma via activation of Notch1 signaling and suppresses cell growth. *Mol Cancer Ther* 2013;12(7):1276–87. DOI: 10.1158/15357163.MCT120841.
180. Lin H., Xiong W., Zhang X. et al. Notch1 activationdependent p53 restoration contributes to resveratrolinduced apoptosis in glioblastoma cells. *Oncol Rep* 2011;26(4):925–30. DOI: 10.3892/or.2011.1380.
181. Li Y., Maitah M.Y., Ahmad A. et al. Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(1):49–66. DOI: 10.1517/14728222.2011.617367.
182. Tang A.Q., Cao X.C., Tian L. et al. Apigenin inhibits the selfrenewal capacity of human ovarian cancer SKOV3derived sphereforming cells. *Mol Med Rep* 2015;11(3):2221–6. DOI: 10.3892/mmr.2014.2974.
183. Hosoya T., Arai M.A., Koyano T. et al. Naturally occurring smallmolecule inhibitors of hedgehog/GLLmediated transcription. *ChemBiochem* 2008;9(7):1082–92. DOI: 10.1002/cbic.200700511.

**Вклад авторов**

К.И. Кирсанов\*: проведение системного анализа и обобщение данных, подготовка текста обзора;  
О.А. Власова\*: подготовка раздела по антиканцерогенной активности фитонутриентов и их взаимодействию с ДНК;  
Т.И. Фетисов, Р.Г. Зенков: подготовка раздела по влиянию растительных полифенолов на сигнальные пути;  
Е.А. Лесовая: подготовка раздела по влиянию растительных полифенолов на ферменты «домашнего хозяйства» и эпигенетической регуляции;  
Г.А. Белицкий: подготовка раздела по классификации растительных полифенолов;  
К. Гурова: проведение системного анализа и обобщение данных;  
М.Г. Якубовская: определение структуры обзора, проведение системного анализа и обобщение данных.

**Authors' contributions**

K.I. Kirsanov\*: systemic analysis and data consolidation, manuscript preparation;  
O.A. Vlasova\*: preparation of the section on anticarcinogenic activity of phytonutrients and their interaction with DNA;  
T.I. Fetisov, R.G. Zenkov: preparation of the section on the effect of plant polyphenols on signalling pathways;  
E.A. Lesovaya: preparation of the section on the effect of plant polyphenols on "housekeeping" enzymes and epigenetic regulation;  
G.A. Belitsky: preparation of the section on classification of plant polyphenols;  
K. Gurova: systemic analysis and data consolidation;  
M.G. Yakubovskaya: determination of review structure, systemic analysis and data consolidation.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

К.И. Кирсанов/K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>  
Е.А. Лесовая/E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>  
К. Гурова/K. Gurova: <https://orcid.org/0000-0001-9189-0712>  
М.Г. Якубовская/M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 17-15-01526).

**Financing.** The study was performed with financial support from the Russian Science Foundation (grant 17-15-01526).

---

\*Равный вклад авторов/Equal contribution.

**Статья поступила:** 28.09.2018. **Принята к публикации:** 12.11.2018.

**Article received:** 28.09.2018. **Accepted for publication:** 12.11.2018.