

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-30-41



Механизмы действия растительных полифенолов на инициацию канцерогенеза

А.В. Любительев¹, А.Л. Сивкина¹, О.А. Власова², Г.А. Белицкий², В.М. Студитский^{1,3}

¹Кафедра биоинженерии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Fox Chase Cancer Center; 333 Cottman Ave, Philadelphia 19111, Pennsylvania, USA

Контакты: Александр Викторович Любительев varanus.storri@gmail.com

Генетический аппарат клеток человеческого организма находится под постоянным воздействием большого спектра генотоксичных и негенотоксичных агентов, как экзогенных, так и эндогенных. Возникающие в результате таких воздействий генетические и эпигенетические нарушения являются звеньями молекулярного патогенеза злокачественных новообразований. Для профилактики развития таких нарушений предложены несколько различных подходов, включая подавление генотоксичного воздействия с помощью химических соединений. Благодаря способности оказывать влияние на активацию проканцерогенов и регуляцию окислительного стресса, растительные полифенольные соединения являются одними из перспективных кандидатов на роль химиопрофилактических антиканцерогенных препаратов. В обзоре рассмотрены структура и классификация полифенольных соединений и механизмы их взаимодействия с биологическими макромолекулами, а также молекулярные механизмы их влияния на ферменты, участвующие в 1-й фазе активации ксенобиотиков и регуляции окислительного стресса. Также проведен анализ эффектов природных полифенолов на микрофлору человека.

Ключевые слова: растительные полифенолы, регуляция метаболизма ксенобиотиков, окислительный стресс, кишечная микрофлора

Для цитирования: Любительев А.В., Сивкина А.Л., Власова О.А. и др. Механизмы действия растительных полифенолов на инициацию канцерогенеза. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):30–41. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-30-41

Mechanisms of action of plant polyphenols on the initiation of carcinogenesis

A. V. Lyubitelev¹, A. L. Sivkina¹, O. A. Vlasova², G. A. Belitsky², V. M. Studitsky^{1,3}

¹Department of Bioengineering of Lomonosov Moscow State University; Bld. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Fox Chase Cancer Center; 333 Cottman Ave, Philadelphia 19111, Pennsylvania, USA

Contacts: Alexander Viktorovich Lyubitelev varanus.storri@gmail.com

Genetic apparatus of human cells is constantly affected by a broad spectrum of mutagenic factors, both exogenous and endogenous. Genetic and epigenetic disorders, which emerge as a result of this influence, become the main cause of the majority of malignant neoplasias. Several different approaches were proposed to prevent these disorders, including the suppression of the activity of mutagenic factors by treatment with certain chemical compounds. Plant polyphenols are promising candidates for the development of chemopreventive drugs, as they exert the ability to regulate the metabolic activation of procarcinogens and modulate the cellular oxidative stress. In the present review, classification of plant phenolic compounds and their interactions with biological macromolecules are described, along with the molecular mechanisms of their influence on the enzymes and regulatory pathways of phase I xenobiotic metabolism, and the prevention of oxidative stress. Interactions between natural polyphenols and patient's microbiota is also described.

Keywords: plant polyphenols, regulation of xenobiotic metabolism, oxidative stress, gut microbiota

For citation: Lyubitelev A. V., Sivkina A. L., Vlasova O. A. et al. Mechanisms of action of plant polyphenols on the initiation of carcinogenesis. *Uspekhii molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(2):30–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-30-41

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез большинства злокачественных новообразований (ЗНО) связывают с генетическими и эпигенетическими нарушениями, в результате которых клетка приобретает определенные фенотипические характеристики. Ключевыми среди них являются:

- повышенная пролиферативная активность;
- автономный рост;
- генетическая нестабильность;
- подавление апоптоза;
- отсутствие репликативного старения;
- особенности метаболизма, включая эффект Варбурга;
- способность к инвазии и метастазированию;
- способность к стимулированию ангиогенеза;
- уход от иммунного надзора и др.;
- активация воспаления [1].

К этиологическим факторам ЗНО, обуславливающим появление соответствующих мутаций и нарушений эпигенетической регуляции экспрессии генов, относят канцерогенные химические соединения [2], физические воздействия [3], а также онкогенные вирусы [4]. Наиболее распространенными канцерогенными агентами являются химические соединения. Химические канцерогены бывают экзогенными и эндогенными. Кроме того, мутации могут возникать в результате ошибок ДНК-полимераз в процессе репликативного и репаративного синтеза биополимера [5]. Репликативная полимераз человека допускает около 3 ошибок на клетку при каждом удвоении генома перед делением [5]. Наследственные особенности [6] и ошибки, возникающие при репликации ДНК, невозможно устранить проведением каких-либо профилактических мероприятий, тогда как интенсивность экспозиции организма к различным видам излучений и канцерогенным веществам может быть снижена за счет применения специальных средств защиты и введения контролируемых норм, регламентирующих канцерогеноопасные загрязнения. Осуществляемая таким образом профилактика рака считается перспективным подходом к снижению смертности от ЗНО. Согласно результатам исследований эпидемиологов, эффективные профилактические мероприятия могут позволить снизить частоту развития ЗНО более чем на 45 % [7]. Ограничение или предотвращение экспозиции к канцерогенным веществам и излучениям является самым прямым и очевидным подходом к профилактике рака. Однако этот способ не всегда применим, поскольку значительная часть синтезируемых соединений не изучена на предмет канцерогенности [8]. Данный подход нельзя использовать и в отношении эндогенных химических соединений, также повреждающих ДНК.

Поскольку генотоксическое действие канцерогенных соединений связано с образованием высокорекреационноспособных промежуточных метаболитов, эффекты которых можно снизить с помощью приема

антиоксидантов, а ключевые изменения в гомеостазе опухолевых клеток — модулировать биологически активными соединениями, актуальным направлением современной профилактики рака становится химиопрофилактика. Злокачественная трансформация и метастазирование происходят в течение продолжительного интервала времени, поэтому для нивелирования действия канцерогенных агентов необходимо использовать соединения, не вызывающие побочных эффектов в организме при их длительном приеме. Это определяет требования, выдвигаемые в отношении соединений, рассматриваемых в качестве химиопрофилактических [9].

За последние 50 лет в ходе эпидемиологических исследований онкологов была выявлена зависимость частоты возникновения различных форм ЗНО от диеты. В частности, было показано, что у людей, регулярно употребляющих в пищу много продуктов растительного происхождения, вероятность развития ЗНО снижена. Одной из возможных причин, объясняющих такую зависимость, является насыщенность диеты растительными полифенолами — соединениями, относящимися к обширной группе вторичных метаболитов растений. Для этих соединений характерно наличие одного или нескольких ароматических колец с различными гидроксильными группами, обуславливающими их химические свойства и биологические эффекты. Исследования влияния этих соединений показали, что они способны вызывать гибель опухолевых клеток и препятствовать формированию их клонов и опухолевой прогрессии. При этом токсичные дозы соединений как для условно нормальных клеток, культивируемых *in vitro*, так и для организма в целом значительно превышают необходимые для проявления антиканцерогенного действия.

В данном обзоре представлен анализ современных данных о влиянии растительных полифенолов, обладающих антиканцерогенным действием, на инициацию процесса канцерогенеза, а именно на ферменты метаболической активации проканцерогенов, способность проявлять антиоксидантные свойства и на микробиоту, также участвующую в метаболических превращениях проканцерогенов.

СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ

Одной из наиболее значительных особенностей биохимии растений, практически не характерной для представителей царства животных, является способность синтезировать огромное количество различных малых органических молекул разнообразного химического строения, известных под собирательным названием вторичных метаболитов [10]. На сегодняшний день обнаружены более 200 тыс. представителей этой обширной группы соединений [11]. Вторичные метаболиты растений выполняют различные функции, среди которых защита от ультрафиолетового

излучения, регуляция физиологических процессов, обеспечение устойчивости к физическим воздействиям и различных способов взаимодействия с животными [12].

Растительные полифенолы являются одной из наиболее многочисленных групп вторичных метаболитов: к ней относится более 8000 химических веществ различной структуры [13]. Соединения этого типа могут существенно различаться по химическому строению и молекулярной массе, но всегда имеют в своем составе по меньшей мере одно ароматическое кольцо и гидроксильную группу [14]. Существуют несколько вариантов классификации полифенолов, среди которых одной из наиболее распространенных является деление на флавоноидные и нефлавоноидные соединения [15]. Флавоноиды представляют собой производные ароматических аминокислот и имеют трициклическую структуру вида C6-C3-C6 [16]. К ним относят флавонолы, флавоны, изофлавоны, флаваноны, флаванолы, гликозилированные антоцианины и их агликоны антоцианидины [17]. Группа нефлавоноидных соединений включает фенолокси кислоты, ксантоны, стильбены, танины и лигнаны (рис. 1) [18].

Полифенольные соединения в изобилии встречаются в плодах, листьях и других органах растений, употребляемых человеком в пищу [19]. Полифенолами богаты фрукты, ягоды, бобы и некоторые другие про-

дукты растительного происхождения [20], такие как чай, вино, оливковое масло и приправы. Еще одним источником полифенолов являются лекарственные растения [21]. В разных регионах планеты среднее количество содержащих полифенольные соединения растительных продуктов, используемых людьми, существенно различается [22]. Было отмечено, что длительное употребление большого количества богатых этими соединениями продуктов снижает вероятность развития целого ряда тяжелых хронических заболеваний, в число которых входят не только ЗНО [23], но и метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, нейродегенеративные амилоидозы, сердечно-сосудистые и некоторые другие заболевания [24].

Ряд исследований, в том числе клинические и предклинические испытания, позволил подтвердить наличие у полифенольных соединений противоопухолевой и антиканцерогенной активности [25, 26]. Так, при использовании культивируемых *in vitro* опухолевых клеток, полученных от пациентов с различными ЗНО, было установлено, что полифенолы могут проявлять проапоптотическую, антиангиогенную и антипролиферативную активность, а также способны ингибировать прохождение клеточного цикла [27]. Это также было продемонстрировано в отношении клеток линии рака молочной железы MCF-7 [28] и нескольких линий рака предстательной железы [29].

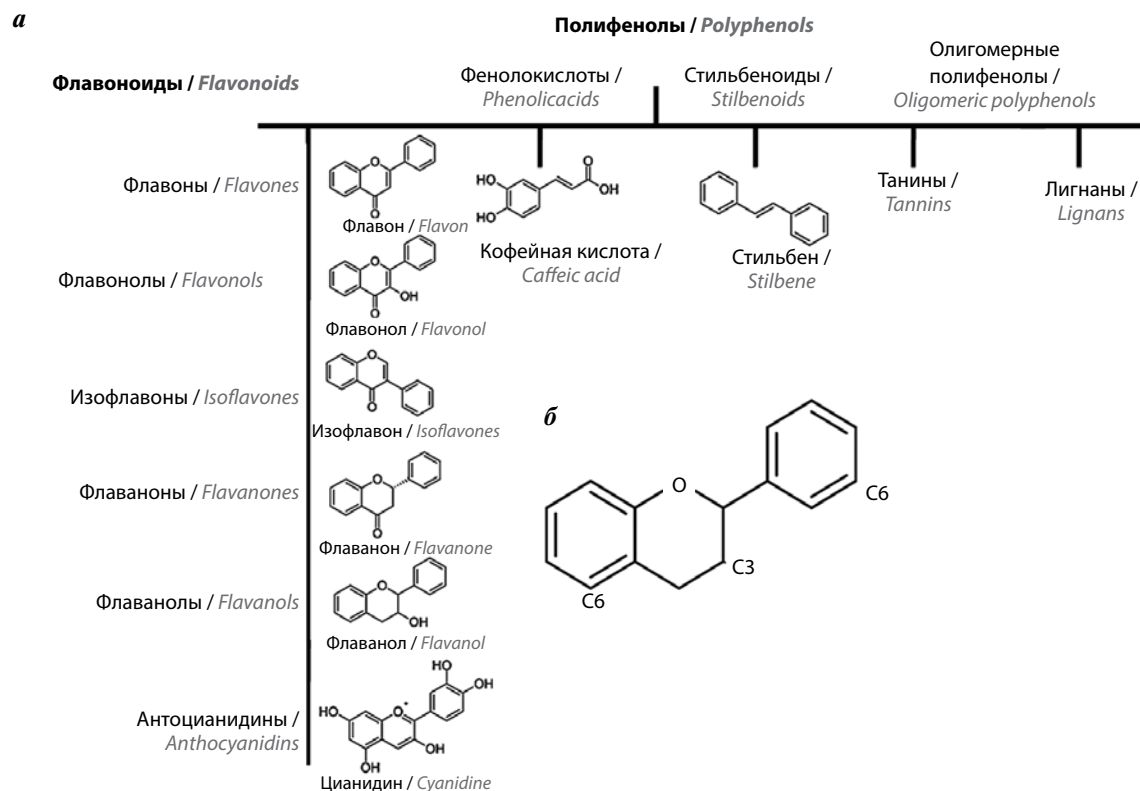


Рис. 1. Структура и классификация растительных полифенолов: а – структуры представителей основных классов полифенольных соединений; б – структура C6-C3-C6 (общая для всех флавоноидных соединений)
Fig. 1. Structure and classification of plant polyphenols: a – structures of the representatives of the main classes of natural polyphenolic compounds; б – C6-C3-C6 structure (common for all flavonoids)

Антиангиогенная активность полифенольных соединений была выявлена на культурах нормальных и опухолевых клеток мышей [30] и человека [31]. Антисканцерогенная активность растительных полифенолов была показана в экспериментах *in vivo* с использованием моделей индуцированного канцерогенеза, а химиотерапевтическая — на опухолевых ксенографтах [32]. Наконец, эффективность полифенолов в качестве потенциальных противоопухолевых и антисканцерогенных препаратов была изучена в ряде доклинических и клинических исследований [33]. Полифенольные соединения и их синтетические аналоги проявляли соответствующую активность как сами по себе, так и в комбинации с другими препаратами [34]. Вместе с тем в отдельных клинических испытаниях выявленные положительные изменения не были статистически значимыми. В частности, в группе пациентов с аденокарциномой предстательной железы, получавших в течение 3–6 нед до операции эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ), доля больных со снижением баллов по шкале Глисона между биоптатами и операционными образцами оказалась больше, чем в группе пациентов, получавших плацебо, но эти различия не были статистически значимыми [35]. Препарату, содержащему данный полифенол, не удалось продемонстрировать значимых антисканцерогенных свойств у пациентов с интраэпителиальной неоплазией предстательной железы высокой степени (HG-PIN) [36]. Однако авторы обоих исследований по терапии и профилактике рака предстательной железы связывают полученный результат с небольшой продолжительностью наблюдений. Авторы химиопрофилактического исследования также указывают на недостаточное количество пациентов в анализируемых выборках, поскольку протокол испытания был основан на предыдущих не совсем точных опубликованных данных о вероятности малигнизации предраковых изменений предстательной железы. По-видимому, более эффективным может быть действие комплекса растительных флавоноидов. Так, диета, богатая полифенолами граната, зеленого чая, брокколи и куркумы, тормозила повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) у больных раком простаты. В группе полифенолов за время наблюдения оно составило 14,7 %, а в группе плацебо — 78,5 % [36].

Подтвержденная противоопухолевая и антисканцерогенная активность полифенолов стала основой для выявления конкретных молекулярных механизмов их действия. В отличие от многих других применяемых в медицинской практике вторичных метаболитов растений, взаимодействующих с одной или несколькими конкретными мишенями, полифенольные соединения способны взаимодействовать с макромолекулами разных классов [37]. Так, продемонстрировано, что противоопухолевая активность полифенолов может быть обусловлена их специфическим взаимодействием с белками [38] и неспецифической шаперонной актив-

ностью [39]. Показана способность полифенолов селективно накапливаться в липидных рафтах клеточных мембран, что приводит к изменению экспрессии поверхностных рецепторных белков [40]. Еще одной мишенью этих соединений являются нуклеиновые кислоты. Полифенолы способны взаимодействовать с двуцепочечной ДНК, выступая при этом в качестве как интеркаляторов, так и лигандов большой и малой бороздок [41]. Кроме того, они могут взаимодействовать с различными вторичными структурами нуклеиновых кислот, таких как гуаниновые квадруплексы [42]. Таким образом, современная информация относительно антисканцерогенной активности растительных полифенольных соединений позволяет рассматривать их в качестве перспективной основы для разработки химиопрофилактических препаратов.

ПОЛИФЕНОЛЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ПРОКАНЦЕРОГЕНОВ

Метаболизм канцерогенов, как и многих других ксенобиотиков, включает стадии: 1) метаболической активации и 2) детоксикации и последующего выведения из организма [43]. Ключевую роль в регуляции метаболизма ксенобиотиков играет цитоплазматический рецептор ароматических углеводородов AhR, запускающий экспрессию ферментов метаболизма ксенобиотиков [44]. После взаимодействия с лигандом комплекс AhR с белками-шаперонами, включая p23 и Hsp90, перемещается в ядро и в результате конформационных изменений диссоциирует с высвобождением AhR. В ядре рецептор формирует активный гетеродимер с белком Arnt, который взаимодействует с соответствующими респонсивными элементами XRE (xenobiotic response elements) генов ферментов метаболизма ксенобиотиков. Основными лигандами AhR являются соединения с несколькими ароматическими кольцами, к которым относятся и многие растительные полифенолы [45]. Взаимодействие с растительными полифенолами способно изменять активность AhR в клетке по нескольким различным механизмам, самым изученным из которых является прямое конкурентное ингибирование. Так, продемонстрировано, что препятствовать активации AhR полициклическими органическими соединениями в клеточных экстрактах способны куркумин [46], кверцитин [47], ресвератрол [48], а также флавоны, апигенин, лютеолин и галангин (рис. 2) [49]. Диапазон концентраций полифенолов в этих экспериментах составлял от 0,019 до 50 мМ. Подавлять вызванную диоксином активацию регулируемого AhR гена цитохрома CYP1A1 в культуре клеток карциномы толстой кишки человека Caco2 оказались способны кемпферол, лютеолин, апигенин и физетин. При этом обработка данной культуры клеток кверцитином, робинетином, морином и таксифолином как в отдельности, так и в комбинации с диоксином не только не снижала экспрессии регулируемых AhR генов, но и значительно усиливала

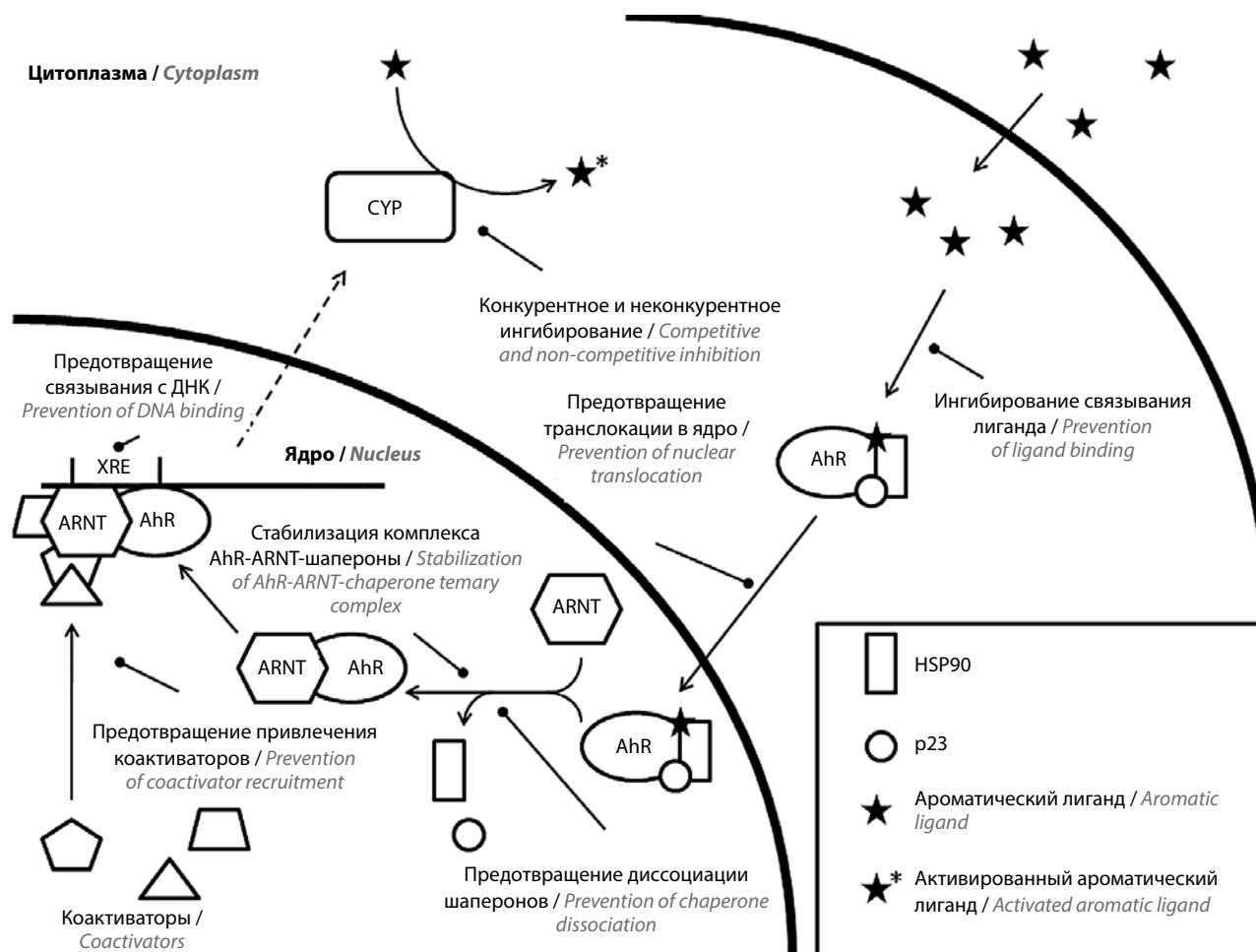


Рис. 2. Взаимодействие растительных полифенолов с механизмами метаболической активации ксенобиотиков
 Fig. 2. Interactions between plant polyphenols and mechanisms of metabolic activation of xenobiotics

ее [50]. Активация AhR была продемонстрирована на трансгенной культуре клеток мыши H1L6.1c2 с помощью репортерного люциферазного анализа для кверцитина, нарингина, гесперидина и гесперитина [51]. Авторы отмечают, что агонистами AhR оказались только флавоноиды с 5 гидроксильными остатками, тогда как соединения с большим или меньшим числом этих заместителей действовали как антагонисты или вообще не проявляли активности в отношении AhR-рецептора. Анализ полученных в ходе многолетних исследований данных о зависимости закономерностей взаимодействия растительных полифенолов с рецептором AhR от их структурных характеристик позволил разработать молекулярные модели, с высокой точностью предсказывающие способность полифенольных соединений быть агонистами рецептора в системах *in vitro* [52]. Тем не менее общие механизмы действия и закономерности влияния растительных полифенолов на функционирование AhR в настоящий момент не могут быть однозначно сформулированы [53]. Помимо огромного разнообразия полифенолов ситуация осложняется еще и тем, что в разных экспериментальных условиях одни и те же соединения могут демон-

стрировать в отношении этого рецептора разнонаправленные эффекты.

Влияние данных соединений на активность AhR, однако, не исчерпывается прямым конкурентным ингибированием или активацией. Полифенолы способны влиять на несколько стадий передачи сигнала этим рецептором. Так, продемонстрировано, что в культурах клеток MCF-7 и Hера-1c1c7 галангин, апигенин, лютеолин, флавоон, кемпферол [54], куркумин [55] и ресвератрол [48] в концентрациях от 5 до 50 μM препятствуют транслокации активированного AhR в ядро. Установлено также, что обработка клеток полифенолами может мешать формированию активного комплекса AhR и Arnt. В клетках Hера-1c1c7 подобную активность проявляют галангин [56], нарингенин, кемпферол, апигенин [54] и ЭГКГ [54, 57]. При этом галангин и ЭГКГ препятствовали димеризации AhR и Arnt, блокируя диссоциацию комплексов шаперонов и AhR, а апигенин и кемпферол стабилизировали трехсоставный комплекс AhR, Arnt и шаперона. Нарингенин, кемпферол, апигенин и ЭГКГ мешали фосфорилированию Arnt, что необходимо для димеризации рецептора. Активный гетеродимер AhR-Arnt

также является мишенью для нескольких полифенолов, препятствующих его взаимодействию с респонсивными элементами промоторов таргетных для AhR генов. В культурах опухолевых клеток мешать связыванию димера с ДНК способны ресвератрол [58], куркумин [55], кверцитин, кемпферол [47] и галангин [56]. Препятствовать активации транскрипции с регулируемых AhR генов полифенолы могут и путем взаимодействия с корегуляторами, такими как рецептор эстрогена α (ER α), что продемонстрировано для ресвератрола [48] и генистеина [59]. Кемпферол [60] оказался способен предотвращать привлечение к связавшемуся с ДНК комплексу AhR-Arnt таких коактиваторов, как CREB-связывающий белок и коактиватор ядерных рецепторов 3 (nuclear receptor co-activator 3, NCoA3), однако степень влияния вызываемых полифенолами изменений во взаимодействии корегуляторов с AhR на эффективность транскрипции остается неясной. Необходимо отметить, что в некоторых случаях обработка полифенолами не подавляла, а усиливала ту или иную стадию передачи сигнала рецептором AhR. Так, обработка клеток Нера-1c1c7 куркумином способствовала транслокации рецептора, связавшего лиганд, в ядро [55]. Вместе с тем куркумин эффективно ингибирует стадии активации AhR, в частности образование гетеродимера с Arnt.

Активация рецептора AhR усиливает экспрессию генов ряда ферментов, важнейшими из которых являются белки семейства цитохрома P450. У человека известны 57 генов и 59 псевдогенов белков этого семейства, а сами эти белки вовлечены в большое количество разнообразных окислительно-восстановительных реакций, необходимых не только для метаболизма ксенобиотиков, но и для биосинтеза желчных кислот и холестерина, окисления ненасыщенных жирных кислот, метаболизма стероидных гормонов и витаминов [61]. Реакции метаболической активации низкомолекулярных органических веществ, приводящие в том числе к активации проканцерогенов, осуществляют ферменты, принадлежащие к семействам цитохромов 1, 2 и 3, важнейшими из которых являются CYP1A1, A2, A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 [62]. Следует отметить, что полифенолы не только способны влиять на профиль и интенсивность экспрессии генов цитохромов P450, но и в результате непосредственного взаимодействия могут ингибировать активность белков этого семейства. Так, с помощью спектрофотометрии и молекулярного моделирования было установлено, что целый ряд природных флавоноидов и их производных способен взаимодействовать с активными центрами цитохромов CYP1A1, 1A2, 1B1, 2C9 и 3A4 [63]. Для двух последних изоформ было также установлено, что ингибирование их активности флавоноидами проходит как по конкурентному, так и по неконкурентному механизмам [64]. Важно отметить, что для некоторых флавоноидов, таких как аментофлаван, апигенин и галангин, измеренная в ходе

соответствующих исследований концентрация полумаксимального ингибирования оказалась существенно ниже их зарегистрированной ранее концентрации в плазме крови человека, что указывает на физиологическую значимость влияния полифенолов на ферментативную активность цитохромов.

ПОЛИФЕНОЛЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Эндогенным источником повреждений ДНК являются активные формы кислорода (АФК), постоянно образуемые в организме в ходе окислительно-восстановительных реакций метаболизма, оксид азота (NO), продуцируемый NO-синтазами и участвующий в регуляции гомеостаза целого ряда жизненно важных систем организма, высокореакционноспособные промежуточные метаболиты холестерина, желчных кислот, триптофана, тирозина и некоторых других органических соединений [65]. Источниками свободных радикалов в клетках человека являются не только окислительно-восстановительные реакции метаболизма, но и воздействие различных видов электромагнитного излучения. Они образуются также в ходе реакций, катализируемых ионами переходных металлов, таких как железо и медь [66]. Уровень их содержания влияет не только на стабильность ДНК, но и на метаболическую активацию экзогенных проканцерогенов [67]. Помимо ДНК, свободные радикалы способны повреждать и клеточные белки, вызывая утрату ими своих функций [68]. Поскольку эндогенные источники свободных радикалов принципиально неустранимы, существование живых организмов невозможно без развития систем их нейтрализации, состоящих из окислительно-восстановительных ферментов и их кофакторов, каталитически реагирующих со свободными радикалами и таким образом нейтрализующих их [69]. Растительные полифенолы, имея многочисленные гидроксильные группы и некоторые другие фрагменты структуры, могут взаимодействовать со свободными радикалами [70]. Известны 4 различных типа подобных реакций, 3 из которых представляют собой перенос протона или электрона с полифенола на радикал по различным механизмам; 4-й тип — это формирование аддукта полифенола с радикалом [71].

В экспериментах *in vitro* показано, что катехины и их производные обладают антиоксидантной активностью [72] как в виде чистых соединений, так и в составе экстрактов из растительного сырья. Эпигаллокатехин галлат демонстрировал антиоксидантную активность и существенно снижал эффект индукции неорганических радикалов фторидом натрия в экспериментах на животных [73]. Галловая кислота предотвращала развитие инициируемой диметилгидразином карциномы толстой кишки у крыс за счет уменьшения вызываемого этим канцерогеном окислительного стресса [74]. Кверцитин проявил похожую активность, снижая интенсивность окислительного стресса и предотвращая развитие индуцируемой высокими дозами

тестостерона карциномы предстательной железы у крыс [75]. Фенольные соединения в составе экстрактов листьев зеленого чая оказались способны повышать антиоксидантные свойства плазмы крови здоровых добровольцев [76]. По данным целого ряда клинических исследований, употребление антоцианинов как в чистом виде, так и в составе сложных смесей и продуктов питания снижало концентрацию биомаркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид и окисленные липопротеины низкой плотности [77]. При этом было отмечено, что активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза увеличивается наряду с повышением общей антиоксидантной активности и что у пациентов с различными заболеваниями прием антоцианинов оказывал более выраженное влияние на окислительно-восстановительное равновесие, чем у здоровых испытуемых.

Растительные полифенолы предотвращают окислительный стресс, не только нейтрализуя уже существующие свободные радикалы, но и препятствуя их образованию. Так, установлено, что фенольные соединения способны выступать в качестве хелаторов ионов металлов и снижать таким образом интенсивность катализируемых ими реакций, продуцирующих свободные радикалы. Подобная активность была выявлена как для флавоноидов [78], так и для нефлавоноидных полифенолов, в числе которых оказались фенолоксалаты, структура которых включает только одно ароматическое кольцо [79].

Несмотря на то что в экспериментах *in vitro* и некоторых исследованиях с использованием культур клеток и подопытных животных полифенолы демонстрировали антиоксидантную активность, позднее было установлено, что их влияние на окислительно-восстановительный статус клетки может быть и более сложным; в ряде случаев они оказались прооксидантами [80]. Эти соединения проявляют прооксидантные свойства при высоких концентрациях, значениях pH или в присутствии ионов некоторых переходных металлов [81]. Парадоксально, но такая активность полифенолов также в конечном счете может способствовать усилению защиты клетки от окислительного стресса: количества образующихся под влиянием физиологических концентраций полифенолов АФК недостаточно для индукции генетических нарушений, однако это приводит к активации многочисленных сигнальных путей, участвующих в регуляции уровня этих форм кислорода [82].

Примечательно, что одним из прооксидантных полифенолов оказался ЭГКГ, ранее рассматриваемый как сильный антиоксидант. Также было установлено, что в силу многочисленных изменений в регуляции сигнальных путей в опухолевых клетках их обработка полифенолами вместо снижения окислительного стресса и уменьшения концентрации свободных радикалов приводила к увеличению этих параметров и последующему снижению интенсивности пролиферации и индукции апоптоза [81].

Помимо прямого взаимодействия со свободными радикалами, полифенолы способны влиять на их содержание в клетках путем изменения интенсивности различных клеточных метаболических процессов, как генерирующих свободные радикалы, так и нейтрализующих их. Одним из ключевых регуляторных белков, отвечающих за активацию транскрипции генов, кодирующих факторы ответа на окислительный стресс, является транскрипционный фактор Nrf2. Окислительный стресс вызывает диссоциацию связанного с этим белком репрессора Keap1, убиквитинилирование которого в норме индуцирует протеасомную деградацию всего комплекса, что ведет к накоплению активного Nrf2 в ядре и активации регулируемых им генов [83]. Установлено, что кверцетин может препятствовать убиквитинилированию Keap1, содействуя сохранению и активации Nrf2 [84]. Эпигаллокатехин галлат оказался способен усиливать активность Nrf2 в легочной ткани крыс, что вызывало снижение окислительного стресса, индуцируемого ионами фтора [73]. Согласно данным молекулярного докинга, этот эффект может быть обусловлен взаимодействием ЭГКГ с Keap1, что мешает формированию комплекса данного белка с Nrf2 и таким образом предотвращает протеасомную деградацию последнего. Аналогичные данные были получены в отношении галловой кислоты, которая делала невозможным индуцируемый трет-бутилгидропероксидом окислительный стресс в культуре клеток печени человека L02 за счет нарушения комплексообразования между Nrf2 и Keap1 [85]. Способность повышать концентрацию Nrf2 в клетке, снижая таким образом вызванный диетой с высоким содержанием фруктозы окислительный стресс у мышей, продемонстрирована и для апигенина [86]. Как и в двух предыдущих исследованиях, данные молекулярного моделирования свидетельствуют о способности апигенина взаимодействовать с Keap1.

Помимо комплекса Nrf2/Keap1, растительные полифенолы способны влиять и на другие белки, участвующие в регуляции окислительно-восстановительного баланса клетки. Так, смесь полифенолов зеленого чая ингибировала экспрессию субъединиц НАДФ-Н-оксидазы, снижая таким образом продукцию АФК. Продемонстрирована способность ЭГКГ и теафлавин-3,3'-дигаллата ингибировать стимулируемую липополисахаридами экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [87, 88]. При рассмотрении антиоксидантной активности полифенолов в качестве противоопухолевой и химиопрофилактической мер необходимо учитывать, что АФК и NO не только являются объектами строгой регуляции, но и вовлечены в регуляцию множества клеточных процессов [89]. Существуют также обоснованные сомнения относительно корректности прямой экстраполяции антиоксидантной активности различных веществ *in vitro* на их биологические эффекты *in vivo* [90]. Эти обстоятельства заставляют относиться с осторожностью к применению

высоких доз полифенолов с антиоксидантной активностью в качестве противоопухолевых препаратов [91], особенно в комбинации с другими лекарственными и физиотерапевтическими подходами, некоторые из которых основаны на индукции образования больших количеств реакционноспособных радикалов, вызывающих гибель злокачественных клеток [92, 93]. Таким образом, при использовании полифенолов в качестве противоопухолевых или химиопрофилактических препаратов следует учитывать их антиоксидантную активность [94].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МИКРОФЛОРОЙ ПАЦИЕНТОВ

При рассмотрении возможности применения препаратов полифенолов для химиопрофилактики канцерогенеза необходимо учитывать их взаимодействие с микрофлорой. Большую часть микрофлоры человеческого организма составляет микробиота кишечника, именно она оказывает самое значимое влияние на метаболизм и физиологическое действие поступающих в организм полифенолов. Известно, что продукты бактериального метаболизма фенольных соединений могут проявлять активность, отличающуюся от таковой у исходного вещества [95]. Наиболее известными примерами таких метаболитов являются эквол [96] и уролитины [97], синтезируемые кишечной микробиотой из даидзеина и эллагитаннинов соответственно. Ряд исследований указывает на их противоопухолевую и антиканцерогенную активность.

Продемонстрировано, что обработка экволом клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 подавляет рост культуры и индуцирует апоптоз за счет стимуляции экспрессии микроРНК miR-10a-5p и последующего ингибирования сигнального пути PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ (протеинкиназа В) [98]. В культуре клеток аденокарциномы толстой кишки HCT-15 эквол оказался способен усиливать экспрессию фактора Nrf2, подавляя тем самым пролиферативную активность этой культуры [99]. Эквол проявлял также антиканцерогенную активность: диета с высоким содержанием данного фенольного соединения снижала эффективность индукции злокачественных опухолей молочных желез диметилбензантраценом у крыс [100]. В случае индукции ЗНО легких уретаном у мышей аналогичная диета также снижала интенсивность канцерогенеза, одновременно повышая концентрацию сывороточной супероксиддисмутазы и уменьшая концентрацию маркеров окислительного стресса [101].

Противоопухолевая активность обнаружена также и для уролитинов: обработка уролитином А культур клеток карцином предстательной железы 22RV1 и LNCaP индуцировала апоптоз и повышала экспрессию цитохрома p53 [102]. Сходное влияние уролитинов на экспрессию p53 было показано и для культур клеток ЗНО толстой кишки [103]. Обработка уролитином этих культур также вызывала остановку клеточного цикла,

индуцировала апоптоз и повышала выработку активных форм кислорода. Примечательно, что в культурах нормальных фибробластов человека обработка этим соединением оказывала на содержание АФК обратный эффект [104]. Зависимость направленности модуляции окислительного стресса уролитином от типа клеточной культуры была продемонстрирована многократно; ее причины носят комплексный характер и включают в себя как состояние антиоксидантных механизмов клетки, так и тип индуцирующего окислительный стресс воздействия [105]. Проапоптотический и антипролиферативный эффекты уролитинов обусловлены не только упомянутыми механизмами: эти вещества способны влиять на передачу сигнала через пути PI3K/АКТ, NF-κB (nuclear factor κB, транскрипционный ядерный фактор κB) и WNT/β-катенин [106].

Немаловажное значение для профилактики канцерогенеза имеет поддержание благоприятного состава кишечной микробиоты человека. Хорошо известно, что присутствие в ее составе определенных видов и штаммов микроорганизмов, таких как *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) или продуцирующие колибактин представители семейства *Enterobacteriaceae*, ассоциировано с повышенным риском возникновения злокачественных опухолей [107]. Полифенолы обладают подтвержденными антибактериальными свойствами [108], благодаря которым способны модулировать состав кишечной микрофлоры. Так, силибинин может подавлять рост *H. pylori* в культуре, вызывая изменения в морфологии клеток и ингибируя их деление [109]. Байкалин и байкалеин продемонстрировали антибактериальную активность в отношении этого микроорганизма не только *in vitro*, но и *in vivo*, уменьшая бактериальную нагрузку инфицированных мышей за счет снижения адгезивности и инвазивности бактериальных клеток [110]. В отношении *Enterobacteriaceae* была показана способность генистеина предотвращать увеличение присутствия этой группы микроорганизмов в микрофлоре потомства самок крыс при диете с высоким содержанием жиров, что сочеталось со снижением риска развития рецидива ЗНО молочной железы [111].

Высокая интенсивность химической модификации полифенолов кишечной микробиотой наряду с низкой растворимостью обуславливает существенное препятствие на пути терапевтического применения этих веществ — их низкую биодоступность. Это относится к фенольным соединениям как в составе продуктов питания и растительных экстрактов, так и в виде препаратов, содержащих чистые вещества. В некоторых случаях не удавалось добиться значимого повышения концентрации полифенолов в плазме крови испытуемых даже после приема большого количества этих соединений [112]. С целью преодоления данной проблемы ведутся разработки новых лекарственных форм для растительных фенольных соединений, таких как различные наночастицы или липосомы [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растительные полифенолы обладают антиканцерогенной и противоопухолевой активностью. Они способны влиять на метаболическую активацию проканцерогенов и снижать содержание реакционноспособных соединений в клетках, предотвращая тем самым повреждение клеточных макромолекул. В связи с этим полифенолы могут рассматриваться в качестве потенциальных средств профилактики рака, направленных на ингибирование метаболической активации проканцерогенов или детоксикацию путем образования нейтральных комплексов с последующей экскрецией. В то же время в определенных условиях полифенольные соединения способны оказывать прямо противоположное действие на процесс канцерогенеза.

В частности, они могут быть не только антагонистами AhR и подавлять регулируемую им экспрессию ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков, но и активировать этот рецептор. Аналогично их влияние и на окислительный стресс. Результат действия полифенолов зависит от их химической структуры, типа опухолей, в отношении которых требуется проведение профилактических мероприятий, состояния микробиоты организма и других факторов. В связи с этим механизмы действия данных соединений и условия их применения требуют дальнейшего изучения. Одним из перспективных путей достижения названной цели является использование высокопроизводительных омиксных подходов, позволяющих проводить интегральную оценку эффекта ксенобиотика [114].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
- Barnes J.L., Zubair M., John K. et al. Carcinogens and DNA damage. *Biochem Soc Trans* 2018;46(5):1213–24. DOI: 10.1042/BST20180519
- Santivasi W.L., Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:251–9. DOI: 10.1089/ars.2013.5668
- Smith A.J., Smith L.A. Viral carcinogenesis. In: *Progress in molecular biology and translational science*. Elsevier, 2016. Pp. 121–168.
- Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355(6331):1330–4. DOI: 10.1126/science.aaf9011
- Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703
- Song M., Vogelstein B., Giovannucci E.L. et al. Cancer prevention: molecular and epidemiologic consensus. *Science* 2018;361(6409):1317–8. DOI: 10.1126/science.aau3830
- Maksimova V., Shalginskikh N., Vlasova O. et al. HeLa TI cell-based assay as a new approach to screen for chemicals able to reactivate the expression of epigenetically silenced genes. *PLoS One* 2021;16(6):e0252504. DOI: 10.1371/journal.pone.0252504
- Kirsanov K., Fetisov T., Lesovaya E.A. et al. Prevention of colorectal carcinogenesis by DNA-binding small-molecule curaxin CBL0137 involves suppression of wnt signaling. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2020;13(1):53–64. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0198
- Erb M., Kliebenstein D.J. Plant Secondary metabolites as defenses, regulators, and primary metabolites: the blurred functional trichotomy. *Plant Physiol* 2020;184(1):39–52. DOI: 10.1104/pp.20.00433
- Valdés-Jiménez A., Peña-Varas C., Borrego-Muñoz P. et al. PSC-db: a structured and searchable 3d-database for plant secondary compounds. *Molecules* 2021;26(4):1124. DOI: 10.3390/molecules26041124
- War A.R., Paulraj M.G., Ahmad T. et al. Mechanisms of plant defense against insect herbivores. *Plant Signal Behav* 2012;7(10):1306–20. DOI: 10.4161/psb.21663
- Cheyrier V., Comte G., Davies K.M. et al. Plant phenolics: recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiol Biochem PPB* 2013;72:1–20. DOI: 10.1016/j.plaphy.2013.05.009
- El Gharras H. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review: nutraceutical polyphenols. *Int J Food Sci Technol* 2009;44:2512–8. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2009.02077.x
- Fruit and vegetable phytochemicals. Ed. by L.A. De la Rosa, E. Alvarez-Parrilla, G.A. Gonzalez-Aguilar. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2009.
- Khoddami A., Wilkes M., Roberts T. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules* 2013;18(2):2328–75. DOI: 10.3390/molecules18022328
- Singla R.K., Dubey A.K., Garg A. et al. Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *J AOAC Int* 2019;102(5):1397–400. DOI: 10.5740/jaoacint.19-0133
- Soto-Vaca A., Gutierrez A., Losso J.N. et al. Evolution of phenolic compounds from color and flavor problems to health benefits. *J Agric Food Chem* 2012;60(27):6658–77. DOI: 10.1021/jf300861c
- Corcoran M.P., McKay D.L., Blumberg J.B. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012;31(3):176–89. DOI: 10.1080/21551197.2012.698219
- Pérez-Jiménez J., Neveu V., Vos F., Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:S112–20. DOI: 10.1038/ejcn.2010.221
- Van Wyk B.-E., Wink M. Medicinal plants of the world: an illustrated scientific guide to important medicinal plants and their uses. 1st edn. Timber Press, Portland, 2004.
- Pallauf K., Giller K., Huebbe P., Rimbach G. Nutrition and healthy ageing: calorie restriction or polyphenol-rich “Mediterranean” diet? *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:707421. DOI: 10.1155/2013/707421
- Grosso G., Godos J., Lamuela-Raventos R. et al. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: level of evidence and limitations. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(4). DOI: 10.1002/mnfr.201600930
- Leri M., Scuto M., Ontario M.L. et al. Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1250. DOI: 10.3390/ijms21041250
- 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
- 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. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-41-63

26. Patra S., Pradhan B., Nayak R. et al. Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Phytomedicine* 2021;90:153554. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153554
27. Hazafa A., Rehman K.-U., Jahan N., Jabeen Z. The role of polyphenol (flavonoids) compounds in the treatment of cancer cells. *Nutr Cancer* 2020;72(3):386–97. DOI: 10.1080/01635581.2019.1637006
28. Duo J., Ying G.-G., Wang G.-W., Zhang L. Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation. *Mol Med Rep* 2012;5(6):1453–6. DOI: 10.3892/mmr.2012.845
29. Adhami V.M., Malik A., Zaman N. et al. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2007;13(5):1611–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2269
30. Chua C.C., Hamdy R.C., Chua B.H. Mechanism of transforming growth factor-beta1-induced expression of vascular endothelial growth factor in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochim Biophys Acta* 2000;1497(1):69–76. DOI: 10.1016/s0167-4889(00)00040-9
31. Chadalapaka G., Jutooru I., Chintharlapalli S. et al. Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells. *Cancer Res* 2008;68(13):5345–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6805
32. Zhou Y., Zheng J., Li Y. et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* 2016;8(8):515. DOI: 10.3390/nu8080515
33. Choudhari A.S., Mandave P.C., Deshpande M. et al. Phytochemicals in cancer treatment: from preclinical studies to clinical practice. *Front Pharmacol* 2019;10:1614. DOI: 10.3389/fphar.2019.01614
34. Bisol Á., Campos P.S., Lamers M.L. Flavonoids as anticancer therapies: a systematic review of clinical trials. *Phytother Res* 2020;34(3):568–82. DOI: 10.1002/ptr.6551
35. Nguyen M.M., Ahmann F.R., Nagle R.B. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2012;5(2):290–8. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0306
36. Thomas R., Williams M., Sharma H. et al. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer – the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;7(2):180–6. DOI: 10.1038/pcan.2014.6
37. Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines* 2015;2(3):251–86. DOI: 10.3390/medicines2030251
38. Tachibana H., Koga K., Fujimura Y., Yamada K. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nat Struct Mol Biol* 2004;11(4):380–1. DOI: 10.1038/nsmb743
39. Kuzuhara T., Suganuma M., Fujiki H. Green tea catechin as a chemical chaperone in cancer prevention. *Cancer Lett* 2008;261(1):12–20. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.037
40. Fujimura Y., Tachibana H., Yamada K. Lipid raft-associated catechin suppresses the FcεRI expression by inhibiting phosphorylation of the extracellular signal-regulated kinase1/2. *FEBS Lett* 2004;556(1–3):204–10. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)01432-7
41. N'soukpoé-Kossi C.N., Bourassa P., Mandeville J.S. et al. Structural modeling for DNA binding to antioxidants resveratrol, genistein and curcumin. *J Photochem Photobiol B* 2015;151:69–75. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.07.007
42. Zenkov R.G., Kirsanov K.I., Ogloblina A.M. et al. Effects of G-Quadruplex-binding plant secondary metabolites on c-MYC expression. *Int J Mol Sci* 2022;23(16):9209. DOI: 10.3390/ijms23169209
43. Omiecinski C.J., Vanden Heuvel J.P., Perdew G.H., Peters J.M. Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol Sci* 2011;120(Suppl.1):S49–75. DOI: 10.1093/toxsci/kfq338
44. Denison M.S., Soshilov A.A., He G. et al. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol Sci* 2011;124(1):1–22. DOI: 10.1093/toxsci/kfr218
45. Xue Z., Li D., Yu W. et al. Mechanisms and therapeutic prospects of polyphenols as modulators of the aryl hydrocarbon receptor. *Food Funct* 2017;8(4):1414–37. DOI: 10.1039/C6FO01810F
46. Ciolino H.P., Daschner P.J., Wang T.T.Y., Yeh G.C. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 1998;56(2):197–206. DOI: 10.1016/S0006-2952(98)00143-9
47. Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C. Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially. *Biochem J* 1999;340(Pt. 3):715–22.
48. Perdew G.H., Hollingshead B.D., Dinatale B.C. et al. Estrogen receptor expression is required for low-dose resveratrol-mediated repression of aryl hydrocarbon receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):273–83. DOI: 10.1124/jpet.110.170654
49. Fukuda I., Mukai R., Kawase M. et al. Interaction between the aryl hydrocarbon receptor and its antagonists, flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(3):822–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.199
50. Jin U.-H., Park H., Li X. et al. Structure-dependent modulation of aryl hydrocarbon receptor-mediated activities by flavonoids. *Toxicol Sci* 2018;164(1):205–17. DOI: 10.1093/toxsci/kfy075
51. Kaur M., Badhan R.K.S. Phytochemical mediated-modulation of the expression and transporter function of breast cancer resistance protein at the blood-brain barrier: an in-vitro study. *Brain Res* 2017;1654(Pt. A):9–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.10.020
52. Goya-Jorge E., Giner R.M., Sylla-Iyarreta Veitia M. et al. Predictive modeling of aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonism. *Chemosphere* 2020;256:127068. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.127068
53. Goya-Jorge E., Jorge Rodríguez M.E., Veitia M.S.-I., Giner R.M. Plant occurring flavonoids as modulators of the aryl hydrocarbon receptor. *Molecules* 2021;26(8):2315. DOI: 10.3390/molecules26082315
54. Mukai R., Shirai Y., Saito N. et al. Suppression mechanisms of flavonoids on aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. *Arch Biochem Biophys* 2010;501(1):134–41. DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.002
55. Nishiumi S., Yoshida K.-I., Ashida H. Curcumin suppresses the transformation of an aryl hydrocarbon receptor through its phosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 2007;466(2):267–73. DOI: 10.1016/j.abb.2007.08.007
56. Quadri S.A., Qadri A.N., Hahn M.E. et al. The bioflavonoid galangin blocks aryl hydrocarbon receptor activation and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced pre-B cell apoptosis. *Mol Pharmacol* 2000;58(3):515–25. DOI: 10.1124/mol.58.3.515
57. Palermo C.M., Westlake C.A., Gasiewicz T.A. Epigallocatechin gallate inhibits aryl hydrocarbon receptor gene transcription through an indirect mechanism involving binding to a 90 kDa heat shock protein. *Biochemistry* 2005;44(13):5041–52. DOI: 10.1021/bi047433p
58. Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C. Resveratrol inhibits transcription of CYP1A1 in vitro by preventing activation of the aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res* 1998;58(24):5707–12.
59. Froyen E.B., Steinberg F.M. Genistein decreases basal hepatic cytochrome P450 1A1 protein expression and activity in Swiss Webster mice. *Nutr Res* 2016;36(5):430–9. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.01.001
60. Macpherson L., Matthews J. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor-dependent transcription by resveratrol or kaempferol is

- independent of estrogen receptor α expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2010;299(2):119–29. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.08.010
61. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Curr Drug Targets* 2018;19(1):38–54. DOI: 10.2174/1389450118666170125144557
 62. Wahlang B., Falkner K.C., Cave M.C., Prough R.A. Role of cytochrome P450 monooxygenase in carcinogen and chemotherapeutic drug metabolism. In: *Advances in Pharmacology*. Elsevier, 2015. Pp. 1–33.
 63. Shimada T., Tanaka K., Takenaka S. et al. Structure-function relationships of inhibition of human cytochromes P450 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, and 3A4 by 33 flavonoid derivatives. *Chem Res Toxicol* 2010;23(12):1921–35. DOI: 10.1021/tx100286d
 64. Kimura Y., Ito H., Ohnishi R., Hatano T. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Food Chem Toxicol* 2020;48(1):429–35. DOI: 10.1016/j.fct.2009.10.041
 65. De Bont R. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis* 2004;19(3):169–85. DOI: 10.1093/mutage/geh025
 66. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283(2–3):65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
 67. Pereira C., Grácio D., Teixeira J.P., Magro F. Oxidative stress and DNA damage: implications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(10):2403–17. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000506
 68. Gebicki J.M. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides. *Arch Biochem Biophys* 2016;595:33–9. DOI: 10.1016/j.abb.2015.10.021
 69. Paulsen C.E., Carroll K.S. Cysteine-mediated redox signaling: chemistry, biology, and tools for discovery. *Chem Rev* 2013;113(7):4633–79. DOI: 10.1021/cr300163e
 70. Chen J.-W., Zhu Z.-Q., Hu T.-X., Zhu D.-Y. Structure-activity relationship of natural flavonoids in hydroxyl radical-scavenging effects. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23(7):667–72.
 71. Olszowy M. What is responsible for antioxidant properties of polyphenolic compounds from plants? *Plant Physiol Biochem* 2019;144:135–43. DOI: 10.1016/j.plaphy.2019.09.039
 72. Nakagawa T., Yokozawa T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food Chem Toxicol* 2002;40(12):1745–50. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00169-2
 73. Shanmugam T., Selvaraj M., Poomalai S. Epigallocatechin gallate potentially abrogates fluoride induced lung oxidative stress, inflammation via Nrf2/Keap1 signaling pathway in rats: an *in-vivo* and *in-silico* study. *Int Immunopharmacol* 2016;39:128–39. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.07.022
 74. Giftson J.S., Jayanthi S., Nalini N. Chemopreventive efficacy of gallic acid, an antioxidant and anticarcinogenic polyphenol, against 1,2-dimethyl hydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Invest New Drugs* 2010;28:251–259. DOI: 10.1007/s10637-009-9241-9
 75. Sharmila G., Athirai T., Kiruthiga B. et al. Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of sprague-dawley rats. *Nutr Cancer* 2014;66:38–46. DOI: 10.1080/01635581.2014.847967
 76. Henning S.M., Niu Y., Lee N.H. et al. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1558–64. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1558
 77. Fallah A.A., Sarmast E., Jafari T. Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of oxidative stress and antioxidative capacity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Funct Foods* 2020;68:103912. DOI: 10.1016/j.jff.2020.103912
 78. Mira L., Fernandez M.T., Santos M. et al. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radic Res* 2002;6:1199–208. DOI: 10.1080/1071576021000016463
 79. Adjimani J.P., Asare P. Antioxidant and free radical scavenging activity of iron chelators. *Toxicol Rep* 2015;2:721–8. DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.04.005
 80. McCubrey J.A., Lertpiriyapong K., Steelman L.S. et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging* 2017;9(6):1477–536. DOI: 10.18632/aging.101250
 81. León-González A.J., Auger C., Schini-Kerth V.B. Pro-oxidant activity of polyphenols and its implication on cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochem Pharmacol* 2015;98(3):371–80. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.07.017
 82. Kim H.-S., Quon M.J., Kim J. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol* 2014;2:187–95. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.022
 83. He F., Antonucci L., Karin M. NRF2 as a regulator of cell metabolism and inflammation in cancer. *Carcinogenesis* 2020;41(4):405–16. DOI: 10.1093/carcin/bgaa039
 84. Tanigawa S., Fujii M., Hou D. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med* 2007;42(11):1690–703. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.017
 85. Feng R.-B., Wang Y., He C. et al. Gallic acid, a natural polyphenol, protects against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatotoxicity by activating ERK-Nrf2-Keap1-mediated antioxidative response. *Food Chem Toxicol* 2018;119:479–88. DOI: 10.1016/j.fct.2017.10.033
 86. Yang M., Jiang Z., Li C. et al. Apigenin prevents metabolic syndrome in high-fructose diet-fed mice by Keap1-Nrf2 pathway. *Biomed Pharmacother* 2018;105:1283–90. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.108
 87. Lin Y.-L., Tsai S.-H., Lin-Shiau S.-Y. et al. Theaflavin-3,3'-digallate from black tea blocks the nitric oxide synthase by down-regulating the activation of NF- κ B in macrophages. *Eur J Pharmacol* 1999;367(2–3):379–88. DOI: 10.1016/S0014-2999(98)00953-4
 88. Lin Y.-L., Lin J.-K. (–)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor- κ B. *Mol Pharmacol* 1997;52(3):465–72. DOI: 10.1124/mol.52.3.465
 89. Ursini F., Maiorino M., Forman H.J. Redox homeostasis: the Golden Mean of healthy living. *Redox Biol* 2016;8:205–15. DOI: 10.1016/j.redox.2016.01.010
 90. Forman H.J., Davies K.J.A., Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic Biol Med* 2014;66:24–35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.045
 91. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biol* 2013;3(1):120144. DOI: 10.1098/rsob.120144
 92. Wang J., Yi J. Cancer cell killing via ROS: to increase or decrease, that is the question. *Cancer Biol Ther* 2008;7(12):1875–84. DOI: 10.4161/cbt.7.12.7067
 93. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(7):579–91. DOI: 10.1038/nrd2803
 94. Russo G.L., Tedesco I., Spagnuolo C., Russo M. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: friend, foe or foil? *Semin Cancer Biol* 2017;46:1–13. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.005
 95. Mohos V., Fliszár-Nyúl E., Lemli B. et al. Testing the pharmacokinetic interactions of 24 colonic flavonoid metabolites with human serum albumin and cytochrome P450 enzymes. *Biomolecules* 2020;10(3):409. DOI: 10.3390/biom10030409
 96. Fatima A., Khan M.S., Ahmad Md.W. Therapeutic potential of equol: a comprehensive review. *Curr Pharm Des* 2020;26(45):5837–43. DOI: 10.2174/1381612826999201117122915
 97. Rogovskii V.S. The therapeutic potential of urolithin A for cancer treatment and prevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2022;22(9):717–24. DOI: 10.2174/1568009622666220602125343
 98. Zhang J., Ren L., Yu M. et al. S-equol inhibits proliferation and promotes apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells via regulating miR-10a-5p and PI3K/AKT pathway. *Arch Biochem Biophys* 2019;672:108064. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108064

99. Zou Y., Wang Y., Cai Y., Ma D. Effects of equol on proliferation of colorectal cancer HCT-15 cell. *Wei Sheng Yan Jiu* 2019;48(5):803–6. (In Chinese).
100. Brown N.M., Belles C.A., Lindley S.L. et al. The chemopreventive action of equol enantiomers in a chemically induced animal model of breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(5):886–93. DOI: 10.1093/carcin/bgq025
101. Yu X., Zou Y.Q., Wang Y. et al. Equol and its enantiomers inhibited urethane-induced lung cancer in mice. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2022;54(2):244–8. (In Chinese).
102. Mohammed Saleem Y.I., Albassam H., Selim M. Urolithin A induces prostate cancer cell death in p53-dependent and in p53-independent manner. *Eur J Nutr* 2020;59(4):1607–18. DOI: 10.1007/s00394-019-02016-2
103. El-Wetidy M.S., Ahmad R., Rady I. et al. Urolithin A induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting Bcl-2, increasing p53-p21 proteins and reactive oxygen species production in colorectal cancer cells. *Cell Stress Chaperones* 2021;26(3):473–93. DOI: 10.1007/s12192-020-01189-8
104. Liu C.-F., Li X.-L., Zhang Z.-L. et al. Antiaging effects of Urolithin A on replicative senescent human skin fibroblasts. *Rejuvenation Res* 2019;22(3):191–200. DOI: 10.1089/rej.2018.2066
105. Djedjibegovic J., Marjanovic A., Panieri E., Saso L. Ellagic acid-derived urolithins as modulators of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:5194508. DOI: 10.1155/2020/5194508
106. Al-Harbi S.A., Abdulrahman A.O., Zamzami M.A., Khan M.I. Urolithins: the Gut based polyphenol metabolites of ellagitannins in cancer prevention, a review. *Front Nutr* 2021;8:647582. DOI: 10.3389/fnut.2021.647582
107. Dey P., Ray Chaudhuri S. Cancer-associated microbiota: from mechanisms of disease causation to microbiota-centric anti-cancer approaches. *Biology* 2022;11(5):757. DOI: 10.3390/biology11050757
108. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23(2):174–81. DOI: 10.1016/j.copbio.2011.08.007
109. Bittencourt M.L.F., Rodrigues R.P., Kitagawa R.R., Gonçalves R.C.R. The gastroprotective potential of silibinin against *Helicobacter pylori* infection and gastric tumor cells. *Life Sci* 2020;256:117977. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117977
110. Chen M., Su C., Yang J. et al. Baicalin, baicalein, and *Lactobacillus rhamnosus* JB3 alleviated *Helicobacter pylori* infections *in vitro* and *in vivo*. *J Food Sci* 2020;83(12):3118–25. DOI: 10.1111/1750-3841.14372
111. Andrade F.O., Liu F., Zhang X. et al. Genistein reduces the risk of local mammary cancer recurrence and ameliorates alterations in the gut microbiota in the offspring of obese dams. *Nutrients* 2021;13(1):201. DOI: 10.3390/nu13010201
112. Di Lorenzo C., Colombo F., Biella S. et al. Polyphenols and human health: the role of bioavailability. *Nutrients* 2021;13(1):273. DOI: 10.3390/nu13010273
113. Yang B., Dong Y., Wang F., Zhang Y. Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols. *Molecules* 2020;25(20):4613. DOI: 10.3390/molecules25204613
114. Si W., Zhang Y., Li X. et al. Understanding the functional activity of polyphenols using omics-based approaches. *Nutrients* 2021;13(11):3953. DOI: 10.3390/nu13113953

Вклад авторов

А.В. Любительев: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 А.Л. Сивкина: анализ литературы по теме статьи;
 О.А. Власова, Г.А. Белицкий: написание текста статьи;
 В.М. Студитский: определение структуры обзора и обобщение данных.

Authors' contribution

A.V. Lyubitelev: analysis of the literature on the topic of the article, article writing;
 A.L. Sivkina: analysis of the literature on the topic of the article;
 O.A. Vlasova, G.A. Belitsky: article writing;
 V.M. Studitsky: definition of the structure of the review and generalization of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Любительев / A.V. Lyubitelev: <https://orcid.org/0000-0003-0768-9309>
 А.Л. Сивкина / A.L. Sivkina: <https://orcid.org/0000-0002-4681-0178>
 О.А. Власова / O.A. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-1498-849X>
 Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>
 В.М. Студитский / V.M. Studitsky: <https://orcid.org/0000-0002-7389-7993>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 21-74-20018).
Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 21-74-20018).