

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ634368>

УДК 616-006.6: 577.127: 577.13: 577.175.19: 577.29



Возможности применения вторичных метаболитов растений как противоопухолевых средств

Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц, Е.М. Непомнящая, Н.А. Захарова, Ю.В. Ульянова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены данные литературы последних лет о противоопухолевом действии вторичных метаболитов растений, а также их иммуностропном и противовоспалительном действии как компонентах противоопухолевого ответа. Охарактеризованы биологические основы действия вторичных метаболитов растений в виде влияния на потенциальные мишени: транскрипционные факторы, сигнальные пути и рецепторы, ответственные за пролиферацию и апоптоз. Рассмотрены пути повышения биодоступности вторичных метаболитов растений для усиления эффективности и возможности их медикаментозного применения, описаны эффекты берберина, куркумина и их производных. Поиск научных публикаций проведён в зарубежных (PubMed) и отечественных (eLibrary) электронных библиотеках. Установлено, что множественность молекулярных мишеней вторичных метаболитов растений и плейотропность их эффектов предполагают возможность их применения для регуляции различных процессов в опухолевых и нормальных клетках. Прослеживается связь между противоопухолевым эффектом вторичных метаболитов растений и их противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Однако существенным ограничением их применения становится то обстоятельство, что большинство исследований проведено на культурах клеток, что недостаточно для суждения о противоопухолевом действии. Клинические испытания немногочисленны, и результаты их противоречивы. Кроме того, отмечено определённое противоречие между представлением о более эффективном действии при использовании чистого вещества или сложной композиции разнообразных растительных компонентов. Важная проблема — низкая биодоступность большинства вторичных метаболитов растений, для повышения которой предложены различные способы. Несмотря на давнюю историю фитотерапии в онкологии, остаётся актуальной разработка новых производных вторичных метаболитов растений, обладающих высокой водорастворимостью, включая модифицированные молекулы известных вторичных метаболитов растений и поиск новых, с неисследованной биологической активностью. Современные методы химического синтеза и систем доставки производных вторичных метаболитов растений, а также исследование их эффектов в модельных экспериментах представляются перспективными научными направлениями для создания новых лекарственных препаратов с противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: лекарственные растения; противоопухолевое действие; иммуностропное действие; вторичные метаболиты растений; берберин; куркумин.

Как цитировать:

Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Непомнящая Е.М., Захарова Н.А., Ульянова Ю.В. Возможности применения вторичных метаболитов растений как противоопухолевых средств // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 5. С. 813–824. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ634368>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ634368>

Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents

Elena Yu. Zlatnik, Alexander B. Sagakyants, Eugenia M. Nepomnyaschaya, Natalya A. Zakharova, Yulia V. Ulianova

National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The review summarized the literature data of recent years on the antitumor effect of secondary plant metabolites, as well as their immunotropic and anti-inflammatory effects as components of the antitumor response. The biological basis for the action of secondary plant metabolites was characterized in the form of influence on potential targets: transcription factors, signaling pathways and receptors responsible for proliferation and apoptosis. The ways of increasing the bioavailability of secondary plant metabolites to enhance the effectiveness and possibility of their medicinal use were considered, the effects of berberine, curcumin and their derivatives were described. The search for scientific publications was conducted in foreign (PubMed) and domestic (eLibrary) electronic libraries. It was found that the multiplicity of molecular targets of secondary plant metabolites and the pleiotropy of their effects suggest the possibility of their use for the regulation of various processes in tumor and normal cells. There was a connection between the antitumor effect of secondary plant metabolites and their anti-inflammatory and immunomodulatory action. However, a significant limitation of their use was the fact that most studies were conducted on cell cultures, which was insufficient to judge the antitumor effect. Clinical trials were few and their results were contradictory. In addition, a certain contradiction has been noted between the idea of a more effective action when using a pure substance or a complex composition of various plant components. An important problem was the low bioavailability of most secondary plant metabolites, for which various methods have been proposed. Despite the long history of phytotherapy in oncology, the development of new derivatives of secondary plant metabolites with high water solubility remains relevant, including modified molecules of known secondary plant metabolites and the search for new ones with unexplored biological activity. Modern methods of chemical synthesis and delivery systems of derivatives of secondary plant metabolites, as well as the study of their effects in model experiments, seem to be promising scientific directions for the creation of new drugs with antitumor activity.

Keywords: medicinal plants; antitumor action; immunotropic action; secondary plant metabolites; berberine; curcumin.

To cite this article:

Zlatnik EYu, Sagakyants AB, Nepomnyaschaya EM, Zakharova NA, Ulianova YuV. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(5):813–824. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ634368>

Received: 18.07.2024

Accepted: 02.09.2024

Published: 02.10.2024

Фитотерапия различных заболеваний известна с древних времён, но интерес к ней не утрачен до сих пор. Развитие технологий позволяет выделить различные компоненты из растений и охарактеризовать их биологическую активность, что обосновывает возможность их применения в медицине [1]. Среди растительных метаболитов выделяют первичные, вторичные метаболиты и растительные гормоны [2].

Особое внимание исследователей привлекают вторичные метаболиты растений (ВМР) [3]. Впервые в истории этот термин был предложен немецким биологом Альбрехтом Кёсселем в 1891 г. ВМР — малые молекулы с молекулярной массой менее 3000 Да [4]. В настоящее время их принято подразделять на несколько основных крупных групп [5].

– Изопреноиды (терпеноиды), которые охватывают более 40 000 структур и образуют самый большой класс всех известных ВМР. Они представляют собой класс углеводородов — продуктов биосинтеза общей формулы $(C_5H_8)_n$, с углеродным скелетом, являющимся производным изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$.

– Алкалоиды имеют гетероциклическое строение, содержат в гетероцикле молекулу азота и насчитывают около 21 000 соединений.

– Фенольные соединения — это ароматические соединения с бензольным кольцом, содержащие, по меньшей мере, одну гидроксильную группу.

Биологическая активность ВМР обусловлена химическими особенностями, благодаря которым они способны вступать в реакции, подвергаясь в присутствии различных ферментов метилированию, ацилированию, гликозилированию, гидроксилированию, десатурации. Их основной функцией считают защиту от биологических и небиологических неблагоприятных воздействий [6], что отчасти функционально роднит их с иммунной системой животных, хотя они и имеют другую природу и не демонстрируют специфичности в отношении воздействующих патогенов. Представляется важным, что биологическая активность ВМР проявляется и в отношении клеток животных и человека, вследствие чего они нашли применение в медицине, и этот поиск продолжается [7].

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ РАСТЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Производные многих растений применяют в медицине как анальгетики (морфин, кодеин), миорелаксанты (тубокурарин), противомаларийные, жаропонижающие, седативные средства. Часть ВМР используют в онкологии: это противоопухолевые антибиотики актиномицин D,

антрациклины (доксорубин, эпирубин, даунорубин), митотические яды (митомицин С, блеомицин, колхицин, колхамин), винкристин, винбластин, таксол [8].

Поиск в этом направлении развивается. Так, опубликованы обзоры, обобщающие возможности противоопухолевого действия растительных компонентов и их роли в современной терапии опухолей, включая данные по изучению мишеней ВМР и возможностей интеграции фитохимикатов и фитотерапии в стандартную терапию онкологических заболеваний [9] на основании анализа действия ВМР на сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR, Wx/Bcl-2/caspases и NF-κB/Nrf2, опосредующие апоптоз и пролиферацию и имеющие первоочередное значение для опухолевого роста [10].

ВМР исследуют как в составе растительных экстрактов, служащих многокомпонентной смесью различных веществ, так и в виде очищенных или синтетических субстанций с определёнными структурно-функциональными характеристиками, причём влияние на опухолевые клетки выявлено в обоих случаях. К примеру, водные растворы вытяжек листьев и корневищ *Sansevieria cylindrica* двукратно снижают выживаемость клеток аденокарциномы лёгких человека A549 в МТТ-тесте¹. Это позволяет авторам рассматривать данные экстракты как потенциальные источники активных метаболитов, способных ингибировать рост опухолевых клеток [11], хотя остаётся неясным, за счёт каких именно ВМР получен эффект. В другой работе установленное авторами противоопухолевое действие каллюсной культуры риса обосновывают её противовоспалительной и цитотоксической активностью [12].

В литературе высказывают [13] и альтернативные мнения о том, что ВМР, содержащиеся в природных составах, могут быть антагонистами друг для друга, а чистые вещества — проявлять более выраженный эффект.

Важный аргумент в пользу использования очищенных или синтетических ВМР — нестандартность природного растительного сырья, поскольку количество и качество природных ВМР в составе растений зависят от факторов окружающей среды [14], в частности от состава почвы. Как показано в этой работе, ВМР, полученные из растений, выросших на почвах с повышенным содержанием некоторых металлов, могут проявлять действие, противоположное ожидаемому.

При исследовании противоопухолевых эффектов отдельных групп ВМР, например флавоноидов, входящих в группу фенольных соединений, показано их влияние на метастазирование, ингибирование которого отмечено на моделях *in vitro* в виде действия на ключевые сигнальные пути, ответственные за миграцию, инвазию, эпителиально-мезенхимальный переход, регуляторные молекулы, такие как MMPs, uPA/uPAR, TGF-β. Кроме того, флавоноиды модулируют экспрессию генов, контролирующих прогрессию опухоли, опосредованную хроническим воспалением [15].

¹ МТТ — метилтиазолилтетразолий.

In vitro в МТТ-тесте была выявлена активность экстракта флавоноидов против линий клеток меланомы [16], а в доклинических исследованиях *in vivo* установлено, что флавоноид апигенин, содержащийся во многих овощах и фруктах, ингибирует метастазирование мышинной меланомы в лёгкие, а также рост ксенографтов рака молочной железы [17]. Другой флавоноид кверцетин ингибирует опухолевые стволовые клетки рака предстательной железы с фенотипом CD44⁺CD133⁺, их миграцию и сфероидообразование [18].

Ряд алкалоидов также обладает подобным действием. Среди них давно известен и наиболее хорошо изучен колхицин — ингибитор микротрубочек и митоза, однако сходной активностью обладают и тропоноиды, которые, кроме того, повреждают митохондрии [19], что позволяет рассматривать их в качестве противоопухолевых веществ. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована более высокая (в 18 раз) по сравнению с цитостатином цисплатином противоопухолевая активность производного 2-хинолил-1,3-трополона, а также его способность к выраженному (на 65–75%) торможению роста подкожных ксенографтов культуры рака лёгкого человека А-549 у иммунодефицитных мышей [20].

Тубулин-связывающие агенты вызывают дисрегуляцию клеточного цикла в фазе G2/M и синхронизацию деления клеток. В литературе описана способность индол-содержащего ингибитора полимеризации тубулина соединяться в области между α - и β -субъединицами его гетеродимера с сайтом связывания колхицина [21]. Среди разработанных и синтезированных транс-индолил-3-акриламидных производных, связывающихся с сайтом колхицина, были выбраны наиболее активно вызывающие арест клеточного цикла в клетках культуры гепатоцеллюлярной карциномы Huh7 [22].

Кроме того, индольные алкалоиды способны регулировать процесс аутофагии, влияя на сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR, MAPK, ROS, Beclin-1 и другие, хотя авторам обзора, опубликованного в 2022 г. и включающего данные мировой литературы за 2009–2021 гг., не удалось установить, насколько это связано с описанными противоопухолевыми свойствами производных индола, являющихся растительными и/или бактериальными продуктами, так как роль аутофагии имеет неоднозначную трактовку — её рассматривают либо как предшественник гибели клетки путём апоптоза, либо как пассивный свидетель этого события [23].

Тем не менее, дисбаланс эндогенных метаболитов индола у больных раком лёгкого описан в литературе, причём, его особенности оказались связаны с эффектом иммунотерапии и рассматриваются как прогностически значимые [24].

В метаанализе J. Li и соавт. [25] обобщены данные о свойствах монотерпеновых индольных алкалоидов (коринантовых), обладающих различной химической структурой и широким разнообразием видов биологической активности, среди которых особенно подробно изучено анальгезирующее, антипаразитарное, антибактериальное

и противовирусное действие. Так, активность одного из веществ этой группы (гирсутина) в 10–20 раз превышала действие рибавирина против вируса гриппа А *in vitro*, другое вещество (нормавакурин-21-1) проявляло антибактериальный эффект против энтерококков, сравнимый с действием цефотаксима.

Многие производные этих алкалоидов, как и другие ВМР, обладают противовоспалительным действием, подавляя индуцированный липополисахаридами синтез оксида азота в макрофагах, однако только в единственной работе упоминается NF- κ B-опосредованное ингибирующее действие одного из них на культуру опухолевых клеток HeLa [26] Эти алкалоиды имеют тетра- или пентациклическое строение, стереохимически различное вследствие присутствия нескольких хиральных центров, что затрудняет их синтез, а также вносит неопределённость во взаимосвязи химической структуры и биологической активности. Авторы данного метаанализа считают, что уточнение последних послужит основой для разработки новых фармацевтических препаратов.

Из данных литературы видна некоторая разнонаправленность представлений авторов об эффективности композиций и сложных экстрактов с трудно контролируемым составом и отдельных выделенных или синтезированных на основе природных ВМР биологически активных веществ. Среди последних особое внимание привлекают алкалоид берберин и полифенол куркумин, хотя и их нередко используют в составе экстрактов и композиций [27, 28].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА БЕРБЕРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Установлено, что берберин как отдельное вещество способен индуцировать дифференцировку опухолевых клеток путём ингибирования важнейших механизмов злокачественного роста: опухолевых стволовых клеток и эпителиально-мезенхимального перехода [29, 30], а также повышать чувствительность опухолевых клеток к облучению [31].

Показаны индукция апоптоза и арест клеточного цикла под действием берберина на примерах многих клеточных опухолевых линий [32]. На моделях роста клеток *in vitro* выявлено повреждающее действие берберина на клетки рака пищевода, а также угнетение миграции и пролиферации клеток колоректального рака [33].

По данным литературы, такая активность опосредована действием берберина на мишени и сигнальные пути, ответственные за опухолевый рост. Так, в качестве механизмов проапоптогенного действия берберина выявлено ингибирование им MDM2-опосредованной аутофагии в лейкозных клетках [34], угнетение Akt-пути в клетках рака молочной железы [35], ингибирование ангиогенеза в ксенографтах глиобластомы [36], действие на факторы и сигнальные пути NF- κ B, HIF1A и NFE2L2/AP-1 в клетках линии рака шейки матки [37], что отчасти находит подтверждение в цитотоксическом эффекте по отношению к культуре клеток HeLa [38]. Эти и, судя по всему, многие

другие транскрипционные факторы и сигнальные пути можно считать мишенями берберина.

Китайские авторы, которые наиболее интенсивно разрабатывают данное направление, предложили синтетические производные берберина в качестве противоопухолевых средств [39]. Однако, несмотря на многообещающие возможности его клинического применения, авторы характеризуют его только как потенциально перспективный в этом плане [40].

Высказано предположение о целесообразности сочетания применения BMP с химиопрепаратами для повышения противоопухолевого эффекта, поскольку в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показан синергизм берберина с эрлотинибом в виде усиления ингибирующего действия на pEGFR и pAKT, экспрессию cyclin D и Vcl-2 по сравнению с каждым из них в отдельности, что также проявляется в уменьшении объёма трансплантированных опухолей у бестимусных мышей [41].

С другой стороны, применение берберина совместно с босутинибом [42] или циклоспорином [43] влияет на концентрацию этих препаратов в крови и представляется нежелательным вследствие возможной токсичности. Кроме того, на активность берберина, как и ряда других препаратов, влияет состав кишечной микробиоты, которая в норме способствует его трансформации в легко абсорбируемую форму [44], а при патологических состояниях это влияние ещё предстоит исследовать. Сам же берберин, по данным китайских авторов, способен оказывать влияние на течение многих заболеваний именно через действие на микробиоту [45].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА КУРКУМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Противоопухолевое действие полифенола куркумина представлено в некоторых работах как результат его противовоспалительной и иммуномодулирующей активности, вследствие которой он влияет на пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, метастазирование [46] через действие на молекулярные мишени COX-2, ROS, NF-κB, JNK, STAT3 [47]. Отмечено действие куркумина на аутофагию, но оно, как и в случае других BMP, представляется неоднозначным вследствие неопределённой роли самого этого процесса в опухолевом росте [48].

В обзоре [49] приведены данные о том, что куркумин подавляет рост клеток глиобластом линий U87MG и U373MG путём индукции аутофагии через негативную регуляцию AKT/mTOR-киназы, активацию ERK1/2 и повышение экспрессии LC-3 II. Однако эти же авторы цитируют работу, выполненную на модели крысиной глиомы C6, в которой куркумин вызывал уменьшение её объёма, что связывают не с индукцией, а, напротив, с ингибированием аутофагии.

Последний обзор 2024 г. [50] посвящён ещё более подробному описанию молекулярных мишеней и процессов, на которые направлено действие куркумина. Как и в приведённых выше работах, в нём указаны мишени, присут-

ствующие не только в опухолевых клетках (CDK2, CK2α, GSK-3β, DYRK2, EGFR, AXL рецептор, FR-β, DHFR, Торо I и II, NF-κB), но и в клетках, участвующих в развитии хронического воспаления, способствующего поддержанию роста опухоли, её рецидивированию и химиорезистентности. В нём суммированы эффекты куркумина и его аналогов в отношении многих культур опухолевых клеток, в частности описаны индукция апоптоза, арест клеточного цикла, ингибирование протеасомы, снижение способности клеток к инвазии, угнетение метаболических процессов в них под действием куркумина *in vitro*.

Что касается клинических результатов, они гораздо скромнее. Автор приводит 5 исследований, причём 2 из них выполнены на пациентах с доброкачественными, хотя и предраковыми процессами — семейным полипозом кишечника и лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Результаты ещё 2 исследований (хронический миелоидный лейкоз, множественная миелома) заключались в улучшении только лабораторных показателей, и, судя по тому, что они опубликованы более 10 лет назад, данное направление не получило развития. Только при раке предстательной железы включение в схему лечения куркумина способствовало повышению клинически выраженного ответа на химиотерапию доцетакселом [51].

В других работах также подчёркнуто, что, хотя и показан положительный эффект куркумина при опухолях лёгкого, молочной и предстательной желез, печени, толстой кишки, лимфопролиферативных заболеваниях, он ограничен низкой биодоступностью вещества, а клинические результаты нуждаются в подтверждении на более широких контингентах [52, 53].

Как и в случае берберина, выявлена способность куркумина проявлять синергизм с цитостатиками, например с тем же доцетакселом при раке предстательной железы, с 5-фторурацилом при колоректальном раке, а также показано его антиметастатическое действие, опосредованное через каскад, включающий miR-34a/b/c и сигнальный путь ROS/KEAP1/NRF2 [54].

Есть единичные работы по изучению совместного действия чистых берберина и куркумина на различные клеточные культуры опухолей. Выявлен синергизм веществ в виде значительного усиления гибели клеток [55].

ИММУНОТРОПНОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ РАСТЕНИЙ КАК КОМПОНЕНТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА

Во многих работах противоопухолевый эффект рассматривают в контексте противовоспалительного и иммуностропного действия, установленного у большинства исследованных BMP.

Так, в обзоре 2021 г. обобщены многолетние данные по оценке иммуотропного действия растительных компонентов, рассмотрены их эффекты в качестве иммуностимуляторов, иммунодепрессантов, иммуноадьювантов, зависимость их эффекта от возраста и пола больных, состояния окружающей среды, стресса, вредных привычек и пр. [56]. Охарактеризованы преимущества и недостатки природных и синтетических растительных метаболитов и показано, что алкалоиды играют ведущую роль в коррекции функций иммунной системы путём влияния на синтез цитокинов и баланс субпопуляций Т-лимфоцитов, хотя подобное действие выявлено и у полифенолов (флавоноидов, полисахаридов, лектинов и др.). Авторы считают, что ВМР имеют перспективы клинического применения для иммуномодуляции при аутоиммунных заболеваниях, тогда как онкологическая патология в данной работе не упомянута.

Некоторые иммуномодулирующие эффекты алкалоидов конкретизированы в исследовании I. Jantan и соавт. [57], где было показано действие алкалоида (VF-1), выделенного из *Voacanga foetida*, в разных концентрациях на макрофаги линии RAW 264.7 *in vitro* и установлена их сохранность при снижении продукции ими интерлейкина-6. Авторы считают, что применение этого алкалоида может стать новой стратегией в лечении воспалительных заболеваний. Учитывая роль интерлейкина-6 в опухолевом росте и её прогрессии [58], вещество может обладать и противоопухолевым действием.

Анализ 150 растительных компонентов, применяемых как иммуномодуляторы, показал, что около 40% приходится на растения из рода *Asteraceae*, из которых наиболее известна *Echinacea purpurea* [59]. Авторы указывают, что, несмотря на высокую иммуномодулирующую активность многих полифенолов, терпеноидов и алкалоидов, только 8 растительных продуктов прошли клинические испытания и представлены на рынке фармпрепаратов. Среди них 6 иммунодепрессантов (ресвератрол, колхицин, каспаицин, кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, андрографол) и 2 иммуностимулятора (куркумин, генистеин).

Имуномодулирующее действие многих ВМР связано с противовоспалительным эффектом, основной механизм которого — влияние на образование цитокинов и сигнальные пути, ответственные за синтез iNOS, PGE, COX-2. Однако, несмотря на способность куркумина ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1, -6 и -12) стимулированными моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами селезёнки [60], его включение в лечение больных с различными воспалительными заболеваниями не влияет на уровень таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины-6 и -8, хотя приводит к снижению количества фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 [61].

Несмотря на свойства куркумина, включая действие на иммунную систему, которые должны были бы реализовываться в его противоопухолевом эффекте (ингибирование

синтеза NO, iNOS, COX-2, NKkB, провоспалительных цитокинов), а также на отдельные успехи его применения на экспериментальных моделях и в клинике, авторы считают, что для признания его как противоопухолевого средства необходимы дальнейшие исследования [62].

Подобный вывод сделан и в более поздней публикации, где, кроме того, подчёркнута множественность свойств куркумина (антибактериальных, антиастматических, антиинфективных, цитотоксической активности, способности ингибировать митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов) [63].

У берберина также описана способность снижать образование цитокинов, продуцируемых макрофагами, прежде всего интерлейкина-6 [64]. Кроме того, отмечено его заживляющее действие при воспалительных заболеваниях кишечника, реализуемое через ингибирование им синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерферона γ , интерлейкина-17) кишечными макрофагами путём угнетения путей MAPK и NF- κ B, а также влияние на поляризацию макрофагов через активацию AKT1/SOCS1-пути [65]. Те же авторы указывают, что при экспериментальном колите действие берберина на ответ, опосредованный Th1- и Th17-лимфоцитами, связано с позитивными изменениями микробиоты кишечника. Данная работа не касается злокачественных опухолей, но упомянутые в ней клетки, молекулы и сигнальные пути могут играть роль и при канцерогенезе.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕДОСТАТОЧНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ РАСТЕНИЙ

Как видно из приведённой литературы, во многих работах показана активность ВМР на культурах клеток, в значительно меньшей части — на экспериментальных моделях, в единичных — в клинике. Видимо, это связано со сложностью их применения, так как большинство ВМР имеют низкую биодоступность и плохо растворимы в воде. Для обеспечения эффекта при пероральном введении необходимы всасывание и метаболизм вещества, которое должно обладать высокой водо- или жирорастворимостью. Парентеральное введение предполагает использование активной формы вещества или его метаболизм в сыворотке крови, что также затруднено при недостаточной растворимости. В связи с этим одним из важнейших вопросов становится повышение биодоступности ВМР, на что направлен ряд разработок, отражённых в литературе.

В работе A. Thomas и соавт. [66] рассмотрены технологии повышения содержания биологически активных компонентов, обладающих антиоксидантным действием,

среди которых ультрафиолетовое облучение, режимы экстракции и высушивания растений; а также приведены ссылки на возможность повышения биодоступности фенольных ВМР при различных вариантах биопроцессинга, например ферментации растительного сырья, что приводит к увеличению их растворимости и термостойкости.

В исследовании P. Cosme и соавт. [67] проанализированы факторы, влияющие на биодоступность полифенолов, входящих в состав пищевых продуктов. Подчёркнута роль микробиоты в ферментации этих ВМР, а также важность их метаболизма в печени с образованием биологически активных форм. Предложено повышение биодоступности с помощью систем доставки, например помещение куркумина в хитозановые нанокapsулы или его применение в виде наноспрея. Авторы также считают перспективными направлениями использование ВМР в виде пролекарств, активирующихся в желудочно-кишечном тракте, получение фитосом, то есть фосфолипидных комплексов с ВМР, что придаёт им липофильность. Усиление ингибирующего действия берберина на синтез цитокинов получено при использовании его конъюгата с эритроцитами [68].

Низкие растворимость и всасываемость берберина, его Р-gp-опосредованный эффлюкс из клеток и быстрый клиренс не позволяют создать необходимую для проявления его биологических свойств концентрацию в тканях, на преодоление чего направлены различные стратегии, суммированные в работе A. Thomas и соавт. [66]. Среди них получение нанокapsул (в том числе хитозановых, как и в случае куркумина), нанокристаллов, мицеллированных форм, липосом, микроэмульсий, микрочастиц, использование которых привело к повышению сывороточной концентрации берберина после его введения животным.

Альтернативным подходом, рассматриваемым авторами, служит разработка синтетических производных и аналогов берберина, включая изомеризацию или присоединение функциональных химических групп, хотя в работе и указано, что, несмотря на более высокую активность многих аналогов и дериватов берберина по сравнению с исходным веществом, она не была связана с их концентрацией в крови и тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, анализ литературы в области поиска и разработки ВМР с противоопухолевым и иммуномодулирующим действием, позволил выявить следующее:

- подавляющее большинство исследований проведено на культурах клеток, а не на моделях опухолей, воспроизведённых на животных, а клинические испытания немногочисленны, результаты их противоречивы;

- множественность молекулярных мишеней ВМР и плейотропность их эффектов предполагают возможность

их применения для регуляции различных процессов в опухолевых и нормальных клетках;

- прослеживается связь между противоопухолевым эффектом ВМР и их противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, однако не найдено исследований процессов и взаимодействий, происходящих в микроокружении опухоли, при их применении;

- выявлено определённое противоречие между представлением о более эффективном действии при использовании чистого вещества или сложной композиции разнообразных растительных компонентов;

- несмотря на многократно описанное противоопухолевое действие различных ВМР, среди которых особенно часто рассматривают берберин и куркумин, эффект ограничен их низкой биодоступностью, на повышение которой направлены различные подходы;

- представляется перспективным проведение разработки новых производных ВМР, обладающих высокой водорастворимостью, включая модифицированные молекулы известных ВМР и поиск новых, с малоисследованной биологической активностью;

- целесообразно исследовать противоопухолевую активность этих веществ не только в виде монотерапии, но и в сочетании с химио- и иммунотерапией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Ю.З. — концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; А.Б.С., Н.А.З., Ю.В.У. — методология, валидация, исследование, создание черновика; Е.М.Н. — редактирование рукописи, общее руководство.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. E.Yu.Z. — conceptualization, formal analysis, writing — review and editing, supervision; A.B.S., N.A.Z., Yu.V.U. — methodology, validation, investigation, writing — original draft; E.M.N. — writing — review and editing, supervision.

Funding source. The study was carried out with the financial support of the state assignment "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrective properties in *in vitro* and *in vivo* models", registration number 124022100044-2 from 2024.

Competing interests. The authors declare no conflict of interest regarding the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasim N., Sandeep I.S., Mohanty S. Plant-derived natural products for drug discovery: Current approaches and prospects // *Nucleus (Calcutta)*. 2022. Vol. 65, N. 3. P. 399–411. doi: 10.1007/s13237-022-00405-3
2. Sevastre A.S., Manea E.V., Popescu O.S., et al. Intracellular pathways and mechanisms of colored secondary metabolites in cancer therapy // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N. 17. P. 9943. doi: 10.3390/ijms23179943
3. Raskin I., Ribnicky D.M., Komarnytsky S., et al. Plants and human health in the twenty-first century // *Trends Biotechnol*. 2002. Vol. 20, N. 12. P. 522–531. doi: 10.1016/s0167-7799(02)02080-2
4. Twaij B.M., Hasan M.N. Bioactive secondary metabolites from plant sources: Types, synthesis, and their therapeutic uses // *Int J Plant Biol*. 2022. Vol. 13, N. 1. P. 4–14. doi: 10.3390/ijpb13010003
5. Guerriero G., Berni R., Muñoz-Sanchez J.A., et al. Production of plant secondary metabolites: Examples, tips and suggestions for biotechnologists // *Genes (Basel)*. 2018. Vol. 9, N. 6. P. 309. doi: 10.3390/genes9060309
6. Isah T. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production // *Biol Res*. 2019. Vol. 52, N. 1. P. 39. doi: 10.1186/s40659-019-0246-3
7. Lal N., Sahu N., Shirale A.O., et al. Plant secondary metabolites and their impact on human health. In: Rajput V.D., El-Ramady H., Upadhyay S.K., et al., editors. *Nano-biofortification for human and environmental health. Sustainable plant nutrition in a changing world*. Springer, 2023. p. 295–321. doi: 10.1007/978-3-031-35147-1_15
8. Mushtaq S., Abbasi B.H., Uzair B., Abbasi R. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents // *EXCLI J*. 2018. Vol. 17. P. 420–451. doi: 10.17179/excli2018-1174
9. Жуковская Е.В., Петрушкина Н.П. Фитотерапия в онкологии // *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2019. № 1. С. 57–65. doi: 10.34710/Chel.2019.56.48.010
10. Камалова Я.Н., Карамова Н.С., Зеленихин П.В., и др. Растительное сырье как потенциальный источник противоопухолевых агентов // *Учёные записки Казанского университета. Серия: естественные науки*. 2019. Т. 161, № 3. С. 385–394. doi: 10.26907/2542-064X.2019.3.385-394
11. Hussein R.A., El-Anssary A.A. Plants secondary metabolites: The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. In: Builders P.F., editor. *Herbal medicine*. London: IntechOpen, 2018. p. 13–30. doi: 10.5772/intechopen.76139
12. Ramakrishna W., Kumari A., Rahman N., Mandave P. Anticancer activities of plant secondary metabolites: Rice callus suspension culture as a new paradigm // *Rice Science*. 2021. Vol. 28, N. 1. P. 13–30. doi: 10.1016/j.rsci.2020.11.004
13. Li Y., Kong D., Fu Y., et al. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants // *Plant Physiol Biochem*. 2020. Vol. 148. P. 80–89. doi: 10.1016/j.plaphy.2020.01.006
14. Asare M.O., Száková J., Tlustoš P. The fate of secondary metabolites in plants growing on Cd-, As-, and Pb-contaminated soils — a comprehensive review // *Environ Sci Pollut Res*. 2023. Vol. 30, N. 5. P. 11378–11398. doi: 10.1007/s11356-022-24776-x
15. Abotaleb M., Samuel S.M., Varghese E., et al. Flavonoids in cancer and apoptosis // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 11, N. 1. P. 28. doi: 10.3390/cancers11010028
16. Rajayan J.S., Chandrasekar V., Duraipandian C., Rajendran K. *In vitro* evaluation of extracts from *Ixora* Species for a potential phytosomal formulation // *Cureus*. 2024. Vol. 16, N. 3. P. e55396. doi: 10.7759/cureus.55396
17. Liskova A., Koklesova L., Samec M., et al. Flavonoids in cancer metastasis // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N. 6. P. 1498. doi: 10.3390/cancers12061498
18. Ci Y., Zhang Y., Liu Y., et al. Myricetin suppresses breast cancer metastasis through down-regulating the activity of matrix metalloproteinase (MMP)-2/9 // *Phytother Res*. 2018. Vol. 32, N. 7. P. 1373–1381. doi: 10.1002/ptr.6071
19. Bradley D.P., O'Dea A.T., Woodson M.E., et al. Effects of troponoids on mitochondrial function and cytotoxicity // *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. Vol. 66, N. 1. P. e0161721. doi: 10.1128/AAC.01617-21
20. Кит О.И., Жукова Г.В., Толкачев О.Н., и др. Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии // *Вопросы онкологии*. 2022. Т. 68, № 5. С. 527–538. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538
21. Li Y., Yang J., Niu L., et al. Structural insights into the design of indole derivatives as tubulin polymerization inhibitors // *FEBS Lett*. 2020. Vol. 594, N. 1. P. 199–204. doi: 10.1002/1873-3468.13566
22. Hawash M., Kahraman D.C., Olgac A., et al. Design and synthesis of novel substituted indole-acrylamide derivatives and evaluation of their anti-cancer activity as potential tubulin-targeting agents // *J Mol Struct*. 2022. Vol. 1254. P. 132345. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132345
23. Luo M.L., Huang W., Zhu H.P., et al. Advances in indole-containing alkaloids as potential anticancer agents by regulating autophagy // *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 149. P. 112827. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112827
24. Shestakova K.M., Moskaleva N.E., Boldin A.A., et al. Targeted metabolomic profiling as a tool for diagnostics of patients with non-small-cell lung cancer // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N. 1. P. 11072. doi: 10.1038/s41598-023-38140-7
25. Li J., Li J.X., Jiang H., et al. Phytochemistry and biological activities of corynanthe alkaloids // *Phytochemistry*. 2023. Vol. 213. P. 113786. doi: 10.1016/j.phytochem.2023
26. Pan L., Terrazas C., Acuna U.M., et al. Bioactive indole alkaloids isolated from *Alstonia angustifolia* // *Phytochem Lett*. 2014. Vol. 10. P. 54–59. doi: 10.1016/j.phytol.2014.06.010
27. Корти Ф., Ронки М., Рива А. Композиции, содержащие берберин. Патент РФ №2788599. Бюл. №3 от 23.01.2023. EDN: UICPHL
28. Бенам Д. Солюбилизат с куркумином и при необходимости по меньшей мере с одним другим активным веществом. Патент РФ №2752078. Бюл. №21 от 22.07.2021. EDN: XSWOKH
29. Zhao Z., Zeng J., Guo Q., et al. Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m6a methylation // *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 775418. doi: 10.3389/fonc.2021.775418
30. Du H., Gu J., Peng Q., et al. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells through combination with TGFβR regulating TGF-β/Smad pathway // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 2337818. doi: 10.1155/2021/2337818
31. Aleissa M.S., Al-Zharani M., Alneghery L.M., Aleissa A.M. Berberine enhances the sensitivity of radiotherapy in ovarian cancer cell line (SKOV-3) // *Saudi Pharm J*. 2023. Vol. 31, N. 1. P. 110–118. doi: 10.1016/j.jsps.2022.11.009
32. Li Q., Zhao H., Chen W., Huang P. Berberine induces apoptosis and arrests the cell cycle in multiple cancer cell lines // *Arch Med Sci*. 2023. Vol. 19, N. 5. P. 1530–1537. doi: 10.5114/aoms/132969
33. Gong C., Hu X., Xu Y., et al. Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78 //

- Anticancer Drugs. 2020. Vol. 31, N. 2. P. 141–149. doi: 10.1097/CAD.0000000000000835
34. Liu J., Zhu Z., Liu Y., et al. MDM2 inhibition-mediated autophagy contributes to the pro-apoptotic effect of berberine in p53-null leukemic cells // *Life Sci.* 2020. Vol. 242. P. 117228. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117228
35. Tak J., Sabarwal A., Shyanti R.K., Singh R.P. Berberine enhances posttranslational protein stability of p21/cip1 in breast cancer cells via down-regulation of Akt // *Mol Cell Biochem.* 2019. Vol. 458, N. 1–2. P. 49–59. doi: 10.1007/s11010-019-03529-4
36. Jin F., Xie T., Huang X., Zhao X. Berberine inhibits angiogenesis in glioblastoma xenografts by targeting the VEGFR2/ERK pathway // *Pharm Biol.* 2018. Vol. 56, N. 1. P. 665–671. doi: 10.1080/13880209.2018.1548627
37. Belanova A., Beseda D., Chmykhalo V., Stepanova A., et al. Berberine effects on NF-KB, HIF1A and NFE2L2/AP-1 pathways in HeLa cells // *Anticancer Agents Med Chem.* 2019. Vol. 19, N. 4. P. 487–501. doi: 10.2174/187152061966618121121405
38. Златник Е.Ю., Енин Я.С., Буров О.Н., и др. Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов барбариса обыкновенного и белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa // *Исследования и практика в медицине.* 2023. Т. 10, № 4. С. 31–47. doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-4-3
39. Wang Z.C., Wang J., Chen H., et al. Synthesis and anticancer activity of novel 9,13-disubstituted berberine derivatives // *Bioorg Med Chem Lett.* 2020. Vol. 30, N. 2. P. 126821. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126821
40. Rauf A., Abu-Izneid T., Khalil A.A., et al. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review // *Molecules.* 2021. Vol. 26, N. 23. P. 7368. doi: 10.3390/molecules26237368
41. Cuan X., Yang X., Zhu W., et al. Antitumor effects of Erlotinib in combination with berberine in A431 cells // *BMC Pharmacol Toxicol.* 2023. Vol. 24, N. 1. P. 29. doi: 10.1186/s40360-023-00661-2
42. Adiwidjaja J., Boddy A.V., McLachlan A.J. Physiologically based pharmacokinetic model predictions of natural product-drug interactions between goldenseal, berberine, imatinib and bosutinib // *Eur J Clin Pharmacol.* 2022. Vol. 78, N. 4. P. 597–611. doi: 10.1007/s00228-021-03266-y
43. Wu X., Li Q., Xin H., et al. Effects of Berberine on the blood concentration of Cyclosporine A in renal transplanted recipients: Clinical and pharmacokinetic study // *Eur J Clin Pharmacol.* 2005. Vol. 61, N. 8. P. 567–572. doi: 10.1007/s00228-005-0952-3
44. Feng R., Shou J.W., Zhao Z.X., et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 1–15. doi: 10.1038/srep12155
45. Yang F., Gao R., Luo X., et al. Berberine influences multiple diseases by modifying gut microbiota // *Front Nutr.* 2023. Vol. 10. P. 1187718. doi: 10.3389/fnut.2023.1187718
46. Vadukoot A.K., Mottemmal S., Vekaria P.H. Curcumin as a potential therapeutic agent in certain cancer types // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N. 3. P. e22825. doi: 10.7759/cureus.22825
47. Zoi V., Galani V., Lianos G.D., et al. The role of Curcumin in cancer treatment // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N. 9. P. 1086. doi: 10.3390/biomedicines9091086
48. Yun C.W., Jeon J., Go G., et al. The dual role of autophagy in cancer development and a therapeutic strategy for cancer by targeting autophagy // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 22, N. 1. P. 179. doi: 10.3390/ijms22010179
49. Кушнир Т.И., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Шевченко В.Е. Терапевтический потенциал куркумина для лечения мультиформной глиобластомы // *Успехи молекулярной онкологии.* 2020. Т. 7, № 1. С. 8–16. doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-8-16
50. Moon D.O. Curcumin in cancer and inflammation: An in-depth exploration of molecular interactions, therapeutic potentials, and the role in disease management // *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25, N. 5. P. 2911. doi: 10.3390/ijms25052911
51. Mahammedi H., Planchat E., Pouget M., et al. The new combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in patients with castration-resistant prostate cancer: A pilot phase II study // *Oncology.* 2016. Vol. 90, N. 2. P. 69–78. doi: 10.1159/000441148
52. Liu C., Rokavec M., Huang Z., Hermeking H. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis // *Cell Death Differ.* 2023. Vol. 30, N. 7. P. 1771–1785. doi: 10.1038/s41418-023-01178-1
53. Balakrishna A., Kumar M.H. Evaluation of synergetic anticancer activity of Berberine and Curcumin on different models of A549, Hep-G2, MCF-7, Jurkat, and K562 cell lines // *Biomed Res Int.* 2015. Vol. 2015. P. 354614. doi: 10.1155/2015/354614
54. Behl T., Kumar K., Brisc C., et al. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 133. P. 110959. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110959
55. Chonov D.C., Ignatova M.M.K., Ananiev J.R., Gulubova M.V. IL-6 activities in the tumour microenvironment. Part 1 // *Open Access Maced J Med Sci.* 2019. Vol. 7, N. 14. P. 2391–2398. doi: 10.3889/oam-jms.2019.589
56. Zebeaman M., Tadesse M.G., Bachheti R.K., et al. Plants and plant-derived molecules as natural immunomodulators // *BioMed Res Int.* 2023. Vol. 2023. P. 7711297. doi: 10.1155/2023/7711297
57. Jantan I., Ahmad W., Bukhari S.N.A. Plant-derived immunomodulators: An insight on their preclinical evaluation and clinical trials // *Front Plant Sci.* 2015. Vol. 6. P. 655. doi: 10.3389/fpls.2015.00655
58. Gorabi A.M., Razi B., Aslani S., et al. Effect of curcumin on proinflammatory cytokines: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Cytokine.* 2021. Vol. 143. P. 155541. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155541
59. Kumar A., Yadav G. Potential role of medicinal plants for their immunomodulatory activity — a review // *Annals of Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2022. Vol. 3, N. 1. P. 1021.
60. Yadav R., Jee B., Awasthi S.K. Curcumin suppresses the production of pro-inflammatory cytokine interleukin-18 in lipopolysaccharide stimulated murine macrophage-like cells // *Indian J Clin Biochem.* 2015. Vol. 30, N. 1. P. 109–112. doi: 10.1007/s12291-014-0452-2
61. Peng J., Zheng T.T., Li X., et al. Plant-derived alkaloids: The promising disease-modifying agents for inflammatory bowel disease // *Front Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 351. doi: 10.3389/fphar.2019.00351
62. Bose S., Panda A.K., Mukherjee S., Sa G. Curcumin and tumor immune-editing: Resurrecting the immune system // *Cell Div.* 2015. Vol. 10. P. 6. doi: 10.1186/s13008-015-0012-z
63. Daniel L. Pouliquen, Koraljka Gall Trošelj and Ruby John Anto Curcuminoids as anticancer drugs: Pleiotropic effects, potential for metabolic reprogramming and prospects for the future // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, N. 6. P. 1612. doi: 10.3390/pharmaceutics15061612
64. Ma J., Chan C.C., Huang W.C., Kuo M.L. Berberine inhibits pro-inflammatory cytokine-induced IL-6 and CCL11 production via modulation of STAT6 pathway in human bronchial epithelial cells // *Int J Med Sci.* 2020. Vol. 17, N. 10. P. 1464–1473. doi: 10.7150/ijms.45400
65. Xiong K., Deng J., Yue T., et al. Berberine promotes M2 macrophage polarisation through the IL-4-STAT6 signalling pathway in ulcerative colitis treatment // *Heliyon.* 2023. Vol. 9, N. 3. P. e14176. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14176
66. Thomas A., Kamble S., Deshkar S., et al. Bioavailability of berberine: Challenges and solutions // *Istanbul J Pharm.* 2021. Vol. 51, N. 1. P. 141–153. doi: 10.26650/IstanbulJPharm.2020.0056

67. Cosme P., Rodríguez A.B., Espino J., Garrido M. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, N. 12. P. 1263. doi: 10.3390/antiox9121263

REFERENCES

1. Nasim N, Sandeep IS, Mohanty S. Plant-derived natural products for drug discovery: Current approaches and prospects. *Nucleus (Calcutta)*. 2022;65(3):399–411. doi: 10.1007/s13237-022-00405-3

2. Sevastre AS, Manea EV, Popescu OS, Tache DE, Danoiu S, Sfrel-del V, Tataranu LG, Dricu A. Intracellular pathways and mechanisms of colored secondary metabolites in cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9943. doi: 10.3390/ijms23179943

3. Raskin I, Ribnický DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, Borisjuk N, Brinker A, Moreno DA, Ripoll C, Yakoby N, O'Neal JM, Cornwell T, Pastor I, Fridlender B. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol*. 2002;20(12):522–531. doi: 10.1016/s0167-7799(02)02080-2

4. Twaij BM, Hasan MdN. Bioactive secondary metabolites from plant sources: Types, synthesis, and their therapeutic uses. *International Journal of Plant Biology*. 2022;13(1):4–14. doi: 10.3390/ijpb13010003

5. Guerriero G, Berni R, Muñoz-Sánchez JA, Apone F, Abdel-Salam EM, Qahtan AA, Alatar AA, Cantini C, Cai G, Hausman JF, Siddiqui KS, Hernández-Sotomayor SMT, Faisal M. Production of plant secondary metabolites: Examples, tips and suggestions for biotechnologists. *Genes (Basel)*. 2018;9(6):309. doi: 10.3390/genes9060309

6. Isah T. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biol Res*. 2019;52(1):39. doi: 10.1186/s40659-019-0246-3

7. Lal N, Sahu N, Shirale AO, Gurav P, Rani K, Meena BP, Diwan G, Biswas AK. Plant secondary metabolites and their impact on human health. In: Rajput VD, El-Ramady H, Upadhyay SK, Minkina T, Ahmed B, Mandzhieva S, editors. *Nano-biofortification for human and environmental health. Sustainable plant nutrition in a changing world*. Springer; 2023. p. 295–321. doi: 10.1007/978-3-031-35147-1_15

8. Mushtaq S, Abbasi BH, Uzair B, Abbasi R. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. *EXCLI J*. 2018;17:420–451. doi: 10.17179/excli2018-1174

9. Zhukovskaya EV, Petrushkina NP. Phytotherapy in oncology. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2019;(1):57–65. (In Russ.) doi: 10.34710/Chel.2019.56.48.010

10. Kamalova YaN, Karamova NS, Zelenikhin PV, Abdul-Hafeez EY, Ilin-skaya ON. Plant Materials as a Potential Source of Antitumor Agents. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. 2019;161(3):385–394. (In Russ.) doi: 10.26907/2542-064X.2019.3.385-394

11. Hussein RA, El-Anssary AA. Plants secondary metabolites. The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. In: Builders PF, editor. *Herbal Medicine*. London: IntechOpen; 2018. p. 13–30. doi: 10.5772/intechopen.76139

12. Ramakrishna W, Kumari A, Rahman N, Mandave P. Anticancer activities of plant secondary metabolites: Rice callus suspension culture as a new paradigm. *Rice Science*. 2021;28(1):13–30. doi: 10.1016/j.rsci.2020.11.004

13. Li Y, Kong D, Fu Y, Sussman MR, Wu H. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol Biochem*. 2020;148:80–89. doi: 10.1016/j.pla-phy.2020.01.006

14. Asare MO, Száková J, Tlustoš P. The fate of secondary metabolites in plants growing on Cd-, As-, and Pb-contaminated soils — a com-

68. Aghili Z.S., Magnani M., Ghatrehsamani M., et al. Intelligent berberine-loaded erythrocytes attenuated inflammatory cytokine productions in macrophages // *Sci Rep*. 2024. Vol. 14, N. 1. P. 9381. doi: 10.1038/s41598-024-60103-9

prehensive review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;30(5):11378–11398. doi: 10.1007/s11356-022-24776-x

15. Abotaleb M, Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, Büsselberg D. Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers (Basel)*. 2018;11(1):28. doi: 10.3390/cancers11010028

16. Rajayan JS, Chandrasekar V, Duraipandian C, Rajendran K. *In vitro* evaluation of extracts from Ixora Species for a potential phytosomal formulation. *Cureus*. 2024;16(3):e55396. doi: 10.7759/cureus.55396

17. Liskova A, Koklesova L, Samec M, Smejkal K, Samuel SM, Varghese E, Abotaleb M, Biringer K, Kudela E, Danko J, Shakibaei M, Kwon TK, Büsselberg D, Kubatka P. Flavonoids in Cancer Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1498. doi: 10.3390/cancers12061498

18. Ci Y, Zhang Y, Liu Y, Lu S, Cao J, Li H, Zhang J, Huang Z, Zhu X, Gao J, Han M. Myricetin suppresses breast cancer metastasis through down-regulating the activity of matrix metalloproteinase (MMP)-2/9. *Phytother Res*. 2018;32(7):1373–1381. doi: 10.1002/ptr.6071

19. Bradley DP, O'Dea AT, Woodson ME, Li Q, Ponzar NL, Knier A, Rogers BL, Murelli RP, Tavis JE. Effects of troponoids on mitochondrial function and cytotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(1):e0161721. doi: 10.1128/AAC.01617-21

20. Kit OI, Zhukova GV, Tolkachev ON, Sidelnikov NI, Fadeev NB, Lukbanova EA, Shikhlyarova AI. Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology. *Voprosy onkologii*. 2022;68(5):527–538. (In Russ.) doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538

21. Li Y, Yang J, Niu L, Hu D, Li H, Chen L, Yu Y, Chen Q. Structural insights into the design of indole derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *FEBS Lett*. 2020;594(1):199–204. doi: 10.1002/1873-3468.13566

22. Hawash M, Kahraman DC, Olgac A, Ergun SG, Hamel E, Cetin-Atalay R, Baytas SN. Design and synthesis of novel substituted indole-acrylamide derivatives and evaluation of their anti-cancer activity as potential tubulin-targeting agents. *J Mol Struct*. 2022;1254:132345. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132345

23. Luo ML, Huang W, Zhu HP, Peng C, Zhao Q, Han B. Advances in indole-containing alkaloids as potential anticancer agents by regulating autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112827. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112827

24. Shestakova KM, Moskaleva NE, Boldin AA, Rezvanov PM, Shes-topalov AV, Romyantsev SA, Zlatnik EY, Novikova IA, Sagakyants AB, Timofeeva SV, Simonov Y, Baskhanova SN, Tobolkina E, Rudaz S, Apolonova SA. Targeted metabolomic profiling as a tool for diagnostics of patients with non-small-cell lung cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):11072. doi: 10.1038/s41598-023-38140-7

25. Li J, Li JX, Jiang H, Li M, Chen L, Wang YY, Wang L, Zhang N, Guo HZ, Ma KL. Phytochemistry and biological activities of corynanthe alkaloids. *Phytochemistry*. 2023;213:113786. doi: 10.1016/j.phytochem.2023.113786

26. Pan L, Terrazas C, Acuna UM, Ninh TN, Chai H, Blanco EC, Soejarto DD, Satoskar AR. Bioactive indole alkaloids isolated from *Alstonia angustifolia*. *Phytochem Lett*. 2014;10:54–59. doi: 10.1016/j.phytol.2014.06.010

27. Corti F, Ronchi M, Riva A. *Compositions containing berberine*. Patent of the Russian Federation No. 2788599. Bull. No. 3 from 23.01.2023. (In Russ.) EDN: UICPHL

28. Behnam D. *Solubilize with curcumin, and if necessary at least with one other active substance*. Patent of the Russian Federation No. 2752078. Bull. No. 21 from 22.07.2021. EDN: XSWOKH
29. Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, Zhang G, Zhao M, Zheng Q, Tang J, Hu Q. Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m6a methylation. *Front Oncol*. 2021;11:775418. doi: 10.3389/fonc.2021.775418
30. Du H, Gu J, Peng Q, Wang X, Liu L, Shu X, He Q, Tan Y. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells through combination with TGF β R regulating TGF- β /Smad pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:2337818. doi: 10.1155/2021/2337818
31. Aleissa MS, Al-Zharani M, Alnegheri LM, Aleissa AM. Berberine enhances the sensitivity of radiotherapy in ovarian cancer cell line (SKOV-3). *Saudi Pharm J*. 2023;31(1):110–118. doi: 10.1016/j.jsps.2022.11.009
32. Li Q, Zhao H, Chen W, Huang P. Berberine induces apoptosis and arrests the cell cycle in multiple cancer cell lines. *Arch Med Sci*. 2023;19(5):1530–1537. doi: 10.5114/aoms/132969
33. Gong C, Hu X, Xu Y, Yang J, Zong L, Wang C, Zhu J, Li Z, Lu D. Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78. *Anticancer Drugs*. 2020;31(2):141–149. doi: 10.1097/CAD.0000000000000835
34. Liu J, Zhu Z, Liu Y, Wei L, Li B, Mao F, Zhang J, Wang Y, Liu Y. MDM2 inhibition-mediated autophagy contributes to the pro-apoptotic effect of Berberine in p53-null leukemic cells. *Life Sci*. 2020;242:117228. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117228
35. Tak J, Sabarwal A, Shyanti RK, Singh RP. Berberine enhances posttranslational protein stability of p21/cip1 in breast cancer cells via down-regulation of Akt. *Mol Cell Biochem*. 2019;458(1–2):49–59. doi: 10.1007/s11010-019-03529-4
36. Jin F, Xie T, Huang X, Zhao X. Berberine inhibits angiogenesis in glioblastoma xenografts by targeting the VEGFR2/ERK pathway. *Pharm. Biol*. 2018;56(1):665–671. doi: 10.1080/13880209.2018.1548627
37. Belanova A, Beseda D, Chmykhalo V, Stepanova A, Belousova M, Khrenkova V, Gavalas N, Zolotukhin P. Berberine effects on NF κ B, HIF-1 α and NFE2L2/AP-1 pathways in HeLa cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(4):487–501. doi: 10.2174/1871520619666181211121405
38. Zlatnik EYu, Enin YaS, Burov ON, Bondarenko ES, Sagakyants AB, Kutilin DS, Dzgunova YuV, Ishonina OG, Shalashnaya EV, Ushakova ND. Molecular and cellular aspects of the impact of secondary metabolites from Common Barberry and Hybrid Goat's Rue on the HeLa cell line. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(4):31–47. (In Russ.) doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-4-3
39. Wang ZC, Wang J, Chen H, Tang J, Bian AW, Liu T, Yu LF, Yi Z, Yang F. Synthesis and anticancer activity of novel 9,13-disubstituted berberine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(2):126821. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126821
40. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, Imran M, Shah ZA, Emran TB, Mitra S, Khan Z, Alhumaydhi FA, Aljohani ASM, Khan I, Rahman MM, Jeandet P, Gondal TA. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review. *Molecules*. 2021;26(23):7368. doi: 10.3390/molecules26237368
41. Cuan X, Yang X, Zhu W, Zhao Y, Luo R, Huang Y, Wang X, Sheng J. Antitumor effects of erlotinib in combination with berberine in A431 cells. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2023;24(1):29. doi: 10.1186/s40360-023-00661-2
42. Adiwidjaja J, Boddy AV, McLachlan AJ. Physiologically based pharmacokinetic model predictions of natural product-drug interactions between goldenseal, berberine, imatinib and bosutinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(4):597–611. doi: 10.1007/s00228-021-03266-y
43. Wu X, Li Q, Xin H, Yu A, Zhong M. Effects of Berberine on the blood concentration of Cyclosporin A in renal transplanted recipients: Clinical and pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(8):567–572. doi: 10.1007/s00228-005-0952-3
44. Feng R, Shou JW, Zhao ZX, He CY, Ma C, Huang M, Fu J, Tan XS, Li XY, Wen BY, Chen X, Yang XY, Ren G, Lin Y, Chen Y, You XF, Wang Y, Ji-ang JD. Transforming Berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota. *Sci Rep*. 2015;5:12155. doi: 10.1038/srep12155
45. Yang F, Gao R, Luo X, Liu R, Xiong D. Berberine influences multiple diseases by modifying gut microbiota. *Front Nutr*. 2023;10:1187718. doi: 10.3389/fnut.2023.1187718
46. Vadukoot AK, Mottemmal S, Vekaria PH. Curcumin as a potential therapeutic agent in certain cancer types. *Cureus*. 2022;14(3):e22825. doi: 10.7759/cureus.22825
47. Zoi V, Galani V, Lianos GD, Voulgaris S, Kyritsis AP, Alexiou GA. The role of Curcumin in cancer treatment. *Biomedicines*. 2021;9(9):1086. doi: 10.3390/biomedicines9091086
48. Yun CW, Jeon J, Go G, Lee JH, Lee SH. The dual role of autophagy in cancer development and a therapeutic strategy for cancer by targeting autophagy. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):179. doi: 10.3390/ijms22010179
49. Kushnir TI, Arnotskaya NE, Kudryavtsev IA, Shevchenko VE. The therapeutic potential of Curcumin for the treatment of glioblastoma multiforme. *Advances in Molecular Oncology*. 2020;7(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-8-16
50. Moon DO. Curcumin in cancer and inflammation: An in-depth exploration of molecular interactions, therapeutic potentials, and the role in disease management. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2911. doi: 10.3390/ijms25052911
51. Mahammedi H, Planchat E, Pouget M, Durando X, Curé H, Guy L, Van-Praagh I, Savareux L, Atger M, Bayet-Robert M, Gadea E, Abrial C, Thivat E, Chollet P, Eymard JC. The new combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in patients with castration-resistant prostate cancer: A pilot phase II study. *Oncology*. 2016;90(2):69–78. doi: 10.1159/000441148
52. Liu C, Rokavec M, Huang Z, Hermeking H. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. *Cell Death Differ*. 2023;30(7):1771–1785. doi: 10.1038/s41418-023-01178-1
53. Balakrishna A, Kumar MH. Evaluation of synergetic anticancer activity of Berberine and Curcumin on different models of A549, Hep-G2, MCF-7, Jurkat, and K562 cell lines. *Biomed Res Int*. 2015;2015:354614. doi: 10.1155/2015/354614
54. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-Cseppento DC, Bustea C, Aron RAC, Pantis C, Zengin G, Sehgal A, Kaur R, Kumar A, Arora S, Setia D, Chandel D, Bungau S. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110959. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110959
55. Chonov DC, Ignatova MMK, Ananiev JR, Gulubova MV. IL-6 activities in the tumour microenvironment. Part 1. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(14):2391–2398. doi: 10.3889/oamjms.2019.589
56. Zebeaman M, Tadesse MG, Bachheti RK, Bachheti A, Gebeyhu R, Chaubey KK. Plants and plant-derived molecules as natural immunomodulators. *Biomed Res Int*. 2023;2023:7711297. doi: 10.1155/2023/7711297
57. Jantan I, Ahmad W, Bukhari SNA. Plant-derived immunomodulators: An insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci*. 2015;6:655. doi: 10.3389/fpls.2015.00655
58. Gorabi AM, Razi B, Aslani S, Abbasifard M, Imani D, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of curcumin on proinflammatory cytokines: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine*. 2021;143:155541. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155541

59. Kumar A, Yadav G. Potential role of medicinal plants for their immunomodulatory activity — a review. *Annals of Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022;3(1):1021.
60. Yadav R, Jee B, Awasthi SK. Curcumin suppresses the production of pro-inflammatory cytokine interleukin-18 in lipopolysaccharide stimulated murine macrophage-like cells. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):109–112. doi: 10.1007/s12291-014-0452-2
61. Peng J, Zheng TT, Li X, Liang Y, Wang LJ, Huang YC, Xiao HT. Plant-derived alkaloids: The promising disease-modifying agents for inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:351. doi: 10.3389/fphar.2019.00351
62. Bose S, Panda AK, Mukherjee S, Sa G. Curcumin and tumor immune-editing: Resurrecting the immune system. *Cell Div*. 2015;10:6. doi: 10.1186/s13008-015-0012-z
63. Daniel L. Pouliquen, Koraljka Gall Trošelj and Ruby John Anto Curcuminoids as anticancer drugs: Pleiotropic effects, potential for metabolic reprogramming and prospects for the future. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1612. doi: 10.3390/pharmaceutics15061612
64. Ma J, Chan CC, Huang WC, Kuo ML. Berberine inhibits pro-inflammatory cytokine-induced IL-6 and CCL11 production via modulation of STAT6 pathway in human bronchial epithelial cells. *Int J Med Sci*. 2020;17(10):1464–1473. doi: 10.7150/ijms.45400
65. Xiong K, Deng J, Yue T, Hu W, Zeng X, Yang T, Xiao T. Berberine promotes M2 macrophage polarisation through the IL-4-STAT6 signalling pathway in ulcerative colitis treatment. *Heliyon*. 2023;9(3):e14176. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14176
66. Thomas A, Kamble S, Deshkar S, Kothapalli L, Chitlange S. Bioavailability of berberine: Challenges and solutions. *Istanbul J Pharm*. 2021;51(1):141–153. doi: 10.26650/IstanbulJPharm.2020.0056
67. Cosme P, Rodríguez AB, Espino J, Garrido M. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1263. doi: 10.3390/antiox9121263
68. Aghili ZS, Magnani M, Ghatrehsamani M, Dehkordi AN, Mirzaei SA, Dehkordi MB. Intelligent berberine-loaded erythrocytes attenuated inflammatory cytokine productions in macrophages. *Sci Rep*. 2024;14(1):9381. doi: 10.1038/s41598-024-60103-9

ОБ АВТОРАХ

***Златник Елена Юрьевна**, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-1410-122X; eLibrary SPIN: 4137-7410; e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Сагакянц Александр Борисович, канд. биол. наук, доц., зав. лаб., лаб. иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-0874-5261; eLibrary SPIN: 7272-1408; e-mail: asagac@rambler.ru

Непомнящая Евгения Марковна, д-р мед. наук, проф., патологоанатомическое отд., ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-0521-8837; eLibrary SPIN: 8930-9580; e-mail: evgeniyamarkovna@mail.ru

Захарова Наталья Александровна, канд. мед. наук, врач-онколог, отд. реконструктивно-пластической хирургии, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7089-5020; eLibrary SPIN: 2182-9981; e-mail: zakharova.tata@yandex.ru

Ульянова Юлия Викторовна, канд. мед. наук, врач-онколог, отд. опухолей головы и шеи, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-0361-330X; eLibrary SPIN: 1276-9063; e-mail: 2014_ulia@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elena Yu. Zlatnik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of immunophenotyping of tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-1410-122X; eLibrary SPIN: 4137-7410; e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Alexander B. Sagakyants, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-0874-5261; eLibrary SPIN: 7272-1408; e-mail: asagac@rambler.ru

Eugenia M. Nepomnyashchaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pathological Anatomy Depart., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-0521-8837; eLibrary SPIN: 8930-9580; e-mail: evgeniyamarkovna@mail.ru

Natalya A. Zakharova, MD, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Depart. of Reconstructive Plastic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-7089-5020; eLibrary SPIN: 2182-9981; e-mail: zakharova.tata@yandex.ru

Yulia V. Ulyanova, MD, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Depart. of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-0361-330X; eLibrary SPIN: 1276-9063; e-mail: 2014_ulia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author