

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

УДК 615.3



## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО И ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. Гасанова<sup>✉</sup>, М.Н. Репина, П.А. Иванов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**Введение.** Ингибиторы растительного и грибного происхождения (ИРГП) представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия, в большинстве случаев отличающиеся от традиционных химиотерапевтических препаратов. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

**Цель.** Изучить перспективные направления в создании новых противоопухолевых препаратов для последующего лечения, обобщить современные данные о механизмах действия ИРГП в контексте комплексного подхода к лечению злокачественных опухолей.

**Обсуждение.** В настоящее время усиленно проводится поиск новых соединений с противоопухолевым потенциалом. ИРГП представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия. Многие традиционные химиотерапевтические препараты также имеют растительное происхождение и обладают хорошей эффективностью, что подтверждает актуальность изучения данной тематики. Солідные опухоли обладают повышенной способностью к активной пролиферации и ангиогенезу, что объясняет неизменный интерес к активному поиску новых соединений растительного происхождения с антиангиогенными свойствами, наряду с исследованиями других ИРГП. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

**Выводы.** В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы действия ИРГП, включающие в себя подавление ангиогенеза и пролиферации раковых клеток, индукцию апоптоза, модуляцию клеточного цикла, а также прямой цитотоксический эффект путем стимуляции активности CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов.

**Ключевые слова:** противоопухолевая терапия; растительные и грибные ингибиторы опухолей; апоптоз; запрограммированная клеточная смерть; ангиогенез; аутофагия; ферроптоз; регуляция клеточного цикла

**Для цитирования:** Гасанова Т.В., Репина М.Н., Иванов П.А. Перспективы применения соединений растительного и грибного происхождения в противоопухолевой терапии. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(3):309–319. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках государственного задания № 121032500078-5 от 2021–2025 гг. ФГБУ «МГУ имени М.В. Ломоносова».

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Гасанова Татьяна Владимировна [tv.gasanova@gmail.com](mailto:tv.gasanova@gmail.com)

**Статья поступила:** 13.01.2025 **После доработки:** 01.04.2025 **Принята к публикации:** 28.04.2025 **Online first:** 20.08.2025

## APPLICATION PROSPECTS OF PLANT AND FUNGAL COMPOUNDS IN ANTITUMOR THERAPY

Tatiana V. Gasanova<sup>✉</sup>, Maria N. Repina, Peter A. Ivanov

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Anticancer inhibitors of plant and fungal origin (IPFOs) represent a promising direction in antitumor therapy, offering a variety of mechanisms of action, in most cases different from conventional chemotherapeutic drugs. As a rule, IPFOs simultaneously affect several metabolic pathways, exerting a combined effect on different targets in the cancer cell and reducing the risk of drug resistance development.

**Objective.** To study promising directions in the development of new antitumor drugs, to generalize current data on the IPFO mechanism of action in the context of a combined approach to cancer treatment.

**Discussion.** Compounds exhibiting antitumor activity are increasingly attracting the research attention. Due to their diverse mechanisms of action, anticancer IPFOs represent a promising direction in cancer treatment. A large number of conventional chemotherapy drugs, although being of plant origin, demonstrate high effectiveness, which confirms the relevance of searching for new anticancer IPFO compounds. Solid tumors exhibit a pronounced ability to both proliferate and induce angiogenesis, which justifies the current active search for new plant-derived compounds with antiangiogenic properties, along with other IPFOs. As a rule, anticancer IPFOs simultaneously affect several metabolic pathways, exerting a combined effect on different targets in the cancer cell and reducing the risk of drug resistance.

**Conclusions.** This review has examined the molecular mechanisms of IPFO action, including suppression of angiogenesis and cancer cells proliferation, apoptosis induction, cell cycle modulation, and direct cytotoxic effect by stimulating the activity of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes, NK cells, and macrophages.

**Keywords:** antitumor therapy; plant- and fungus-derived tumor inhibitors; apoptosis; programmed cell death; angiogenesis; autophagy; ferroptosis; cell cycle regulation

**For citation:** Gasanova T.V., Repina M.N., Ivanov P.A. Application prospects of plant and fungal compounds in antitumor therapy. *Extreme Medicine.* 2025;27(3):309–319. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

**Funding:** the research was carried out within the state assignment (theme No. 121032500078-5 of 2021–2025).

**Potential conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

✉ Tatiana V. Gasanova [tv.gasanova@gmail.com](mailto:tv.gasanova@gmail.com)

**Received:** 13 Jan. 2025 **Revised:** 01 Apr. 2025 **Accepted:** 28 Apr. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

© Т.В. Гасанова, М.Н. Репина, П.А. Иванов, 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр полученных и активно используемых лекарственных средств в противоопухолевой терапии, данная область изучения всегда остается актуальной в связи с поиском наиболее оптимальных сочетаний с наименьшим количеством побочных эффектов. Основным направлением поиска являются соединения растительного и грибного происхождения [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что природные соединения, влияющие на аутофагические и апоптотические пути, являются эффективными медиаторами терапии рака, а также специфичны для раковых клеток-мишеней. Многонаправленность противоопухолевого действия природных соединений различных классов в сочетании с низкой токсичностью являются значимыми аспектами при разработке препаратов для профилактики и лечения злокачественных опухолей [1].

Механизмы действия ингибиторов растительного и грибного происхождения (ИРГП) в противоопухолевой терапии отличаются незначительно. Растительный класс ингибиторов преимущественно воздействует на клеточные сигнальные пути процесса канцерогенеза, а также обеспечивает противовоспалительный эффект. В случае ингибиторов грибного происхождения их воздействие может быть направлено на стимуляцию иммунного ответа с последующим распознаванием опухоли или на предотвращение деления раковых клеток. Важным преимуществом ИРГП, претендующих на роль веществ-кандидатов, является наличие свойств, необходимых для лекарственных препаратов, таких как абсорбция в желудочно-кишечном тракте и воздействие на метаболизм, а также высокое химическое разнообразие, необходимое для изучения корреляций «активность–структура» [2]. Некоторые препараты (паклитаксел, Винбластин®, винкристин, топотекан, иринотекан и тенипозид), впервые выделенные из растений, были подробно исследованы, частично модифицированы, получили одобрение FDA (U.S. Food and Drug Administration, США) и не являются предметом данного обзора [3].

Цель исследования — изучить перспективные направления в создании новых противоопухолевых препаратов для последующего лечения, обобщить современные данные о механизмах действия ИРГП в контексте комплексного подхода к лечению злокачественных опухолей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе над текстом, помимо ресурсов поисковых систем Google Scholar и PubMed, была использована база данных природных противораковых соединений растительного происхождения, а именно Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target Database (NPACT, <http://crdd.osdd.net/raghava/npact/>), где представлено около 1980 экспериментально подтвержденных взаимодействий соединений и мишеней. Поисковые запросы включали ключевые слова: противоопухолевая терапия; растительные и грибные ингибиторы опухолей; апоптоз; запрограммированная клеточная смерть; ангиогенез; аутофагия; ферроптоз;

регуляция клеточного цикла; anticancer therapy; plant and fungal cancer inhibitors; apoptosis; programmed cell death; angiogenesis; autophagy; ferroptosis; cell cycle regulation на русском и английском языках. Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения литературных источников в исследование являлись: актуальность, практическая значимость, наличие данных доклинических и клинических испытаний.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время усиленно проводится поиск новых соединений с противоопухолевым потенциалом. ИРГП представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия. Многие традиционные химиотерапевтические препараты также имеют растительное происхождение и обладают хорошей эффективностью, что подтверждает актуальность изучения данной тематики. Сплошные опухоли обладают повышенной способностью к активной пролиферации и ангиогенезу, что объясняет неизменный интерес к активному поиску новых соединений растительного происхождения с антиангиогенными свойствами, наряду с исследованиями других ИРГП. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

Базовыми методами, используемыми для идентификации соединения, обладающего определенной активностью, являются: клонирование генов, секвенирование ДНК и РНК, изучение влияния соединений на активность ферментов, участвующих в соответствующих метаболических путях, оценка дифференциальной экспрессии генов с помощью микрочипов, проточная цитофлуориметрия, применение различных клеточных культур, в том числе опухолевого происхождения, использование животных моделей для оценки системного эффекта соединения, а также его фармакокинетики и фармакодинамики, многомерный статистический анализ для оценки достоверности полученных результатов. Основное количество данных в NPACT о противораковых природных соединениях относится к растениям [4]. Многие ИРГП были выделены из трав, используемых в традиционной китайской медицине [5]. Однако необходимо отметить, что далеко не только у растительных препаратов был обнаружен потенциал в борьбе с различными видами рака: наравне с ними в противоопухолевой терапии используют вещества, выделенные из грибов. Ключевыми классами соединений-ингибиторов для растений и грибов являются фенольные соединения и терпеноиды. При этом сходными противораковыми свойствами у растений обладают алкалоиды, флавоноиды и кумарины, а у грибов полисахариды, глюканы, стероиды, церебросиды и белки. Разнообразные механизмы действия таких соединений включают индукцию апоптоза, ингибирование ангиогенеза и клеточного цикла, иммуномодуляцию, репрограммирование клеточных сигнальных путей, участвующих в канцерогенезе, а также различные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты (табл. 1).

Таблица 1. Классы соединений-ингибиторов и механизмы их действия

Растения	Грибы
<b>Классы соединений-ингибиторов</b>	
алкалоиды	полисахариды
фенольные соединения (полифенолы)	
флавоноиды	глюканы
терпеноиды	
кумарины	стероиды
	цереброзиды
	белки
<b>Механизмы действия</b>	
Индукция апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) в раковых клетках	
Ингибирование ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль)	
Модуляция клеточных сигнальных путей, участвующих в развитии рака	Иммуномодуляция: некоторые грибковые соединения могут стимулировать иммунную систему к распознаванию и атаке опухолевых клеток. Это включает в себя повышение активности естественных клеток-киллеров (NK), Т-лимфоцитов и макрофагов
Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты	Ингибирование клеточного цикла: другие препараты действуют на важнейшие белки и процессы, участвующие в делении клеток, не позволяя опухолевым клеткам размножаться

Таблица составлена авторами по данным источников [1–3, 5–8]

### Индукция запрограммированной клеточной смерти

#### Апоптоз

Среди различных процессов, включающих регуляцию клеточного цикла, корректное развитие и функционирование иммунной системы, гормонально-зависимую атрофию, эмбриональное развитие, особое значение имеет апоптоз, то есть индуцированная клеточная смерть [9]. Способность к подобной индукции определяет значительный терапевтический потенциал соответствующих химических соединений. Примерами могут служить следующие ИРГП:

Икаритин вызывает программируемую клеточную смерть клеток рака яичников посредством активации пути апоптоза через p53 и ингибирования сигнального пути Akt/mTOR [10], а противоопухолевая активность куркумина может напрямую зависеть от воздействия на путь p53 в клетках остеосаркомы человека (HOS) [11]. Запуск внутренних и внешних путей апоптоза также ответственен за противоопухолевые эффекты куркумина в клетках моноцитарного лейкоза (SHI-1) [12]. Показано, что матрин способен стимулировать основные апоптотические каскады путем повышения уровня накопления белков Fas и FasL, Вах, а также снижать количество регулятора апоптоза Bcl-2, что приводит к активации каспаз-3, -8 и -9 в клетках человеческой остеосаркомы MG-63, а также U-2OS, Saos-2 и MNNG/HOS [6, 13]. Молекулярные

механизмы действия тетрандрина в раковых клетках направлены на увеличение количества апоптотических белков Вах, Вах, Ваd и Араf-1, при этом количество антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xl в клетке снижается с высвобождением цитохрома с (cyt c) и активацией каспазы-3 и каспазы-9 в митохондриальном пути апоптоза [14, 15].

Многие исследования на животных показывают, что галлат эпигалокатехина (EGCG) может ингибировать рост злокачественных клеток и вызывать апоптоз даже в раковых клеточных линиях, устойчивых к апоптозу, опосредованному CD95 [16]. Сайкосапонин А обладает проапоптотической активностью, а именно положительно регулирует путь, опосредованный Вах/Bcl-2/каспазой-9/каспазой-7/PARP [17], вызывая апоптоз клеток рака толстой кишки человека SW480 и SW620 (клеточных линий рака толстой кишки, полученных из первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах соответственно) дозозависимым образом, что, очевидно, связано с ингибированием сигнального пути PI3K/Akt/mTOR [18]. Бавахинин способен влиять на экспрессию Bcl-2, Вах, каспаз-3/9 и рецептора, реагирующего на пролифератор пероксисом  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). Вызванная бавахинином генерация активных форм кислорода (АФК) зависит от активации PPAR $\gamma$ , которая способна индуцировать гибель клеток A549. Эффект, обусловленный повышением уровня активных форм кислорода (АФК), подчеркивает потенциальную роль бавахинина в качестве химиотерапевтического средства против немелкоклеточного

рака легких [19]. Госсипол может взаимодействовать с канавкой связывания домена ВНЗ антиапоптотических белков Bcl-xL и Bcl-2. Одновременная инкубация клеток неходжкинской лимфомы Рамоса с госсиполом и этопозидом усиливает апоптоз за счет интенсивного высвобождения цитозольного *cyt c* и активации передачи сигналов каспазы-3 в зависимости от временных интервалов. Эти результаты являются основой для будущих доклинических и клинических исследований госсипола в лечении неходжкинской лимфомы [20]. Показано, что механизм действия ресвератрола подразумевает блокирование некоторых транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор В-клеток (NF-κB), AP-1 и Egr-1, а также снижение экспрессии антиапоптотических генов и активацию каспаз. Выявлена его способность влиять на иммунный ответ, опосредованный В-клетками, и повышать уровень антител в сыворотке, оказывая противоопухолевое действие [21].

#### Аутофагия и ферроптоз

Аутофагия — процесс разрушения клетки, приводящий к удалению неправильно свернутых или агрегированных белков, а также деградация поврежденных органелл, таких как митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ЭПР) и пероксисомы [22]. Аутофагия может подавлять рост и прогрессирование злокачественных опухолей, поскольку удаление поврежденных или нефункционирующих органелл предотвращает онкогенез. При этом стимуляция аутофагии по-прежнему остается эффективным подходом в противоопухолевой терапии.

Мишень рапамицина у млекопитающих — mTOR, обладающая свойствами модулятора роста и пролиферации клеток, и AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK), ответственная за преобразование сигналов в ответ на различные метаболические стрессы, являются регуляторами инициации аутофагии [23]. Этот процесс предотвращения развития опухоли действует только в случае возможности избирательной аутофагии, направленной на определенные органеллы клетки [24]. Если опухоль уже сформирована, подавление аутофагии часто приводит к развитию менее агрессивных форм рака [25]. Показано, что синтетические аналоги хинина хлорохин (CQ), полученный из коры хинного дерева (*Cinchona officinalis*), и гидроксихлорохин (HCQ) являются наиболее распространенными препаратами, используемыми для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний. Эти лекарственные средства также используют в противоопухолевой терапии, основанной на механизмах ингибирования аутофагии, заключающихся в прерывании слияния аутофагосом и лизосом [26].

По данным Э.Ш. Соломки и соавт., матрин-индуцированные сигналы в опухолевых клетках могут приводить к ферроптозу (оказывает защитное действие против рака шейки матки) [6, 13]. Матрин обладает сильной противоопухолевой активностью как *in vitro*, так и *in vivo*, а также многими другими полезными эффектами, например способностью оказывать противотревожные и антидепрессивные действия, снимая нейровоспаление в мозге, вызванное тяжелыми заболеваниями. Механизм действия этого соединения основан

на подавлении пролиферации клеток и индукции апоптоза, например у высоко метастатической клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 используется сигнальный путь VEGF-Akt-NF-κB. К сожалению, многочисленные противоопухолевые препараты (например, этопозид, ингибиторы тирозинкиназы, триоксид мышьяка, 5-фторурацил), вызывающие ферроптоз, обладают кардиотоксичностью [27]. Для решения этого вопроса были разработаны нетоксичные кардиопротекторные противоопухолевые растительные препараты, обладающие противоопухолевой активностью, такие как берберин, галлат эпигаллокатехин, ресвератрол, используемые в сочетании с традиционными химиотерапевтическими средствами [16, 21, 28].

#### Ингибирование ангиогенеза

Опухоли вызывают рост новых кровеносных сосудов, высвобождая различные факторы роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует образование кровеносных капилляров внутри опухоли. Протеинкиназа G (PKG) регулирует уровни бета-катенина в здоровых клетках, способствуя ангиогенезу. Ангиогенез, в свою очередь, является важным фактором распространения метастазов опухоли. Экстракты фенхеля, *Trianthema portulacastrum* и *Spatholobus suberectus* ингибируют рост опухоли и ангиогенез, а также изменяют экспрессию белка теплового шока HSP90 и его ко-шапероновые взаимодействия в мышечных моделях рака молочной железы. Эти данные о роли HSP90 в биологии и терапии рака молочной железы согласуются с эффектами, описанными в современной литературе. Фактически рост опухоли и ангиогенез уменьшаются, когда HSP90 подавляется взаимодействием ингибитора KU-32 с С-концевым доменом данного шаперона в устойчивых к трастузумабу HER2-положительных клетках рака молочной железы [29]. Мореллофлавоны блокируют вызванную травмой неоинтимальную гиперплазию посредством ингибирования миграции гладкомышечных клеток сосудов, не вызывая апоптоз или остановку клеточного цикла [30]. Таким образом, использование определенных соединений природного происхождения подавляет развитие новых кровеносных сосудов, требующих для своего роста значительное количество кислорода и питательных веществ, что может увеличить противоопухолевый эффект [7].

#### Модуляция клеточных сигнальных путей

**Пути MAPK.** Фитохимические вещества могут воздействовать как на киназу каскадного пути, регулирующую внеклеточными сигналами (ERK), так и на митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), регулирующие клеточный рост и выживание клеток. Сообщалось, что фитосоединения, такие как урсоловая кислота, кемпферол, ресвератрол, гингерол, сульфорафан, генистеин и изотиоцианаты, вызывают апоптоз раковых клеток через пути MAPK и ERK [31]; было показано, что противораковые механизмы куркумина в клетках ретинобластомы (RB, Y79) функционируют за счет активации только пути MAPK.

**Сигнальные пути Akt.** При развитии рака сигнальный путь Akt/PI3 играет решающую роль. Эпидермальный

фактор роста (EGF) регулирует ряд молекулярных механизмов, включая активацию NF-κB и фосфорилирование Akt; это способствует устойчивости к апоптозу и неконтролируемой пролиферации клеток, что, в свою очередь, приводит к воздействию на каспазы, Bcl-2 и киназы гликогенсинтазы 3-β (GSK3β), а также mTOR. Алкалоиды и фенольные соединения вносят значительный вклад в контроль экспрессии этих факторов. Ресвератрол, куркумин, лютеолин, флавоноид и сульфорофан проявляют противораковые свойства посредством остановки клеточного цикла и апоптоза, препятствуя передаче сигналов Akt/PI3K [32]. Кроме того, сайкосапонин А ингибирует инвазию и миграцию клеток SK-N-AS (клетки нейробластомы человека) посредством регулирования сопряженного с ангиогенезом пути VEGFR2/Src/Akt и экспрессии белка, связанного с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) [17].

**Пути передачи сигналов JAK/STAT.** Сдерживая активность передачи сигналов JAK/STAT и активируя апоптотические каскады, фитохимические соединения куркумин, ресвератрол и EGCG ингибируют транслокацию и сбор β-катенина в ядре путем стимуляции киназы гликогенсинтазы 3 (GSK3), что может приводить к гибели клеток при некоторых формах рака [33].

### Антиоксиданты, оказывающие противовоспалительные эффекты

Экстракт Гармалы (*Peganum harmala*) способен снижать жизнеспособность клеток карциномы шейки матки и рака толстой кишки за счет действия алкалоидов, содержащихся в высокой концентрации в данном растении. В исследовании, направленном на изучение цитотоксичности по отношению к нормальным и опухолевым клеткам, была отмечена антиоксидантная активность этих алкалоидов против клеток рака молочной железы человека [34]. В опухолевых клетках, обработанных растительными полифенолами, происходят три основных эпигенетических изменения: изменение структуры хроматина, метилирование ДНК и, что более важно, изменение уровня микроРНК, причем для одних и тех же микроРНК в одних опухолях экспрессия повышена, а в других — наоборот, снижена. Например, экспрессия кластера mi-let 7 повышается в опухолях молочных желез и, наоборот, снижается в опухолях легких. Примечательно, что EGCG, куркумин и ресвератрол модулируют несколько классов микроРНК, которые участвуют на всех стадиях развития рака и регулируют онкогены или опухолевые супрессоры различных видов рака [16, 21]. В частности, было показано, что тетрандрин проявляет антипролиферативные эффекты и цитотоксическую активность против рака молочной железы (MDA-MB-231, HCC1937, MCF7) [14, 15].

### Регуляция клеточного цикла

Клеточный цикл представляет собой последовательность событий, происходящих в клетке, приводящих к ее делению. Прохождение этапов клеточного цикла опосредуется циклин-зависимыми киназами (CDK) и их регуляторными циклиновыми субъединицами [35]. Виндолин и катарантин оказывают противоопухолевое

действие за счет влияния на клетки в M-фазе клеточного цикла. Они способствуют гибели раковых клеток, укорачивая микротрубочки и нарушая их функцию, что приводит к исчезновению митотического веретена, тем самым подавляя пролиферацию клеток [34].

Кверцетин способен воздействовать на клеточный цикл в контрольных точках G1/S и G2/M, индуцируя ингибитор CDK p21 и снижая уровень фосфорилирования ключевого регуляторного белка pRb и опосредованно блокируя E2F, которые являются важными факторами транскрипции белков и синтеза ДНК [36]. Синтетическое соединение росковитин, полученное из природного вещества оломуцина, выделенного из дайкона *Raphanus sativus* (*Brassicaceae*), прошло клинические испытания, показало высокую активность против различных видов рака и в настоящее время находится на стадии клинической оценки эффективности при лечении болезни Кушинга и ревматоидного артрита [37]. Этот препарат является ингибитором циклин-зависимых киназ, предотвращая их активацию и препятствуя репарации ДНК за счет негомологичного соединения концов (NHEJ). Одним из наиболее заметных эффектов препарата является ингибирование образования комплексов CDK2/циклин E, что вызывает снижение уровня фосфорилирования pRb и последующую инактивацию членов семейства E2F, приводя к подавлению транскрипции циклинов и, в конечном счете, к остановке клеточного цикла. В этом случае остановка клеточного цикла приводит к запуску апоптотической смерти [6].

Механизмы действия флавопиридола связывают с фосфорилированием циклин-зависимых киназ, которые блокируют клеточную пролиферацию в фазах G1 и G2, и индукцией апоптоза путем повышения содержания фактора E2F и инактивации белка Mcl-1. Исследование, в котором влияние EGCG на онкогенез было проверено на клеточных линиях рака полости рта (NOE) вместе с куркумином, показало способность EGCG блокировать клеточное деление в G1, тогда как куркумин блокировал клеточное деление в S/G2/M фазах. Антагонистическое взаимодействие между куркумином и этопозидом обусловлено остановкой клеточного цикла, что дает время для восстановления повреждений ДНК и предотвращает гибель клеток. Другой полифенол, кверцетин, может ограничивать действие этопозида. Кверцетин оказывает защитный эффект на клетки HL-60 от этопозида, снижая уровень АФК, генерируемых в обработанных лекарством клетках (табл. 2) [38, 39].

### Соединения грибного происхождения

Фунготерапия рака и поиск новых противоопухолевых средств не ограничиваются видами грибов *Fomitopsis pinicola*, *Hericium erinaceus*, *Trametes versicolor* и *Inonotus obliquus* из класса *Basidiomycota*. Однако упомянутые четыре вида могут служить типичными представителями лекарственных грибов, широко используемых как в традиционной медицине, так и в современных биомедицинских исследованиях. Они принадлежат к трем различным порядкам и являются богатым источником биоактивных соединений, таких как полифенолы, полисахариды, глюканы, терпеноиды, стероиды, цереброзиды и белки, которые могут быть использованы

Таблица 2. Противоопухолевые ингибиторы растительного и грибного происхождения

Название	Класс соединения	Выделено из	Механизм	Клеточные линии	Источник литературы
Соединения растительного происхождения					
Виндолин и Катарантин	Алкалоид	<i>Vinca rosea</i>	Влияние на клетку в М-фазе клеточного цикла; укорочение микротрубочек, нарушение их функции, что приводит к исчезновению митотического веретена, тем самым подавляет пролиферацию клеток	Саркома Капоши, меланома, рак носоглотки, рак молочной железы, почки, мочевого пузыря, клетки молочной железы, предстательной железы, шейки матки (MCF-7, PC3-1C, HeLa)	[6, 34]
Матрин	Алкалоид	<i>Sophora flavescens</i>	Стимулирует основные апоптотические каскады путем накопления Fas/FasL, Вах и снижения уровня Bcl-2, что приводит к активации каспазы-3, -8 и -9	Клетки человеческой остеосаркомы (MG-63, U-2OS, Saos-2 и MNNG/HOS)	[6, 13]
Тетрандрин	Алкалоид	<i>Stephania tetrandra</i>	Положительная регуляция пути Вах, Вак, Вад и араf-1, снижение уровня Bcl-2 и Bcl-xl, высвобождение цитохрома с и активация каспазы-3 и -9	Клетки рака молочной железы (MDA-MB-231, HCC1937, MCF7)	[14, 15]
Галлат эпигаллокатехина	Полифенол	Зеленый чай <i>Camellia sinensis</i>	Индукция апоптоза, остановка роста клеток с помощью изменения экспрессии регуляторных белков клеточного цикла; активация киллерных каспаз и подавление активации NF-κB; ингибирование экспрессии Bcl-2 и Bcl-XL, а также индукция экспрессии Вах, Вак, Bcl-XS и PUMA	Модель <i>in vitro</i> : пищевод; ротовая полость; предстательная железа; молочная железа; мочевыводящие пути; легкие; толстая кишка; лейкемия; лимфома Модель <i>in vivo</i> : рак кожи, простаты, толстой кишки и матки; рак желудка, поджелудочной железы и полости рта у человека	[16, 21]
Куркумин	Полифенол	Корневище <i>Curcuma longa</i>	Воздействие на путь p53, активация пути MAPK, увеличение соотношения Вах : Bcl-2 и высвобождение цитохрома с, второго митохондриального активатора каспаз / прямого связывающего белка IAP	Клетки остеосаркомы человека (HOS), клетки ретинобластомы (RB Y79), клетки моноцитарного лейкоза (SHI-1)	[11, 12, 38, 40]
Ресвератрол	Полифенол	Составная часть корней чемерицы белой <i>Veratrum grandiflorum</i>	Блокирование некоторых транскрипционных факторов, таких как NFκB, AP-1 и Egr-1, снижение экспрессии антиапоптотических генов и активация каспаз	Плоскоклеточный рак пищевода человека	[6, 21, 31, 32]
Госсипол	Полифенольный альдегид	Растение хлопчатника <i>Gossypium sp.</i> , <i>Malvaceae</i>	Связывание с канавкой домена ВН3 антиапоптотических белков Bcl-xL и Bcl-2, усиление апоптоза за счет высвобождения цитозольного цитохрома с и активации передачи сигналов каспазы-3	Клетки неходжкинской лимфомы	[20]

Продолжение таблицы 2

Название	Класс соединения	Выделено из	Механизм	Клеточные линии	Источник литературы
Сайкосапонин А	Терпеноид	Корень <i>Radix Bupleuri</i>	Активация каскада Вах/ Bcl2 и каспазы-9, каспазы-3, что связано с ингибированием сигнального пути PI3K/Akt/mTOR	Клетки нейробластомы человека (SK-N-AS), клетки рака толстой кишки человека (SW480, SW60)	[17, 18]
Бавахинин	Флавоноид	<i>Psoralea corylifolia</i> , семейство бобовые	Активация PPAR $\gamma$ , приводящая к образованию АФК	Немелкоклеточный рак легких (A549)	[19]
Икаритин	Флавоноид	Традиционная китайская трава <i>Epimedium Genus</i>	Активация апоптоза через р53 и ингибирование пути Akt/mTOR	Рак яичников, лейкемия, лимфома и множественная миелома	[10, 41, 42]
Кверцетин	Флавоноид	Древесина лиственницы <i>Larix</i>	Генерация свободных радикалов, которые приводят к окислительному повреждению нуклеиновых кислот, перекисному окислению липидов и гибели клеток; может вызывать апоптоз через сигнальный путь AMPK- $\alpha$ или COX-2	Клетки человеческих гепатоцитов, эпителиальные клеточные линии рака предстательной железы	[14, 36, 38, 39]
Мореллофлавонон	Флавоноид	Семена <i>Garcinia morella</i>	Ингибирование активации RhoA, так и Rac1 ГТФаз при малом влиянии на активацию Cdc42 ГТФазы. Ингибирование фосфорилирования и активации киназ пути Raf/MEK/ERK, без влияния на активность VEGFR2	Клетки глиомы U87 и клетки крысиной глиомы C6	[30, 43, 44]
Соединения, полученные из грибов					
Крестин	Полисахарид	Мицелий древесного гриба <i>Trametes versicolor</i>	Лиганд для рецепторов TLR4 приводит к индукции воспалительных цитокинов TNF-альфа и IL-6	Аллогенные и сингенные опухоли животных	[45, 46]
Лентинан	Полисахарид	Древесный гриб <i>Lentinus edodes</i>	Стимуляция Т-лимфоцитов, индукция интерлейкина 1 и 3, а также выработка оксида азота иммунными клетками, приводящая к повышению уровня колониестимулирующего фактора и уровня белков острой фазы воспаления	Опухоли желудка, костей и груди	[47]
Эргостерол	Полисахарид	<i>Fomitopsis pinicola</i>	Индукция апоптоза: повышение уровня проапоптотических белков, таких как Вах, каспаза-7 и PARP, и уменьшение количества антиапоптотических белков BCL-2 и STAT-3	Клеточные линии рака молочной железы	[48, 49]
Водный экстракт		<i>Hericium erinaceus</i>	Подавление антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL(S), XIAP и cIAPs) при отсутствии повышения проапоптотических белков	Различные линии раковых клеток и опухолей, связанные с пищеварительным трактом	[50, 51]

Таблица составлена авторами по данным источников [6, 10–21, 31, 32, 34, 36, 38–50]

для лечения различных видов рака [8]. Одним из действующих соединений гриба *Fomitopsis pinicola* является эргостерол — основной компонент экстрактов, способный оказывать воздействие на клетки SW-480, вызывая их апоптоз. Интересно, что комбинированное лечение мышей таким экстрактом и распространенным химиотерапевтическим средством цисплатином обеспечивает синергетический эффект замедления роста опухоли. В совокупности эти результаты дают веские доказательства того, что, помимо неспецифических цитотоксических соединений, *F. pinicola* содержит вещества, обладающие специфическим антионкогенным потенциалом, которые, вероятно, действуют через индукцию апоптоза [48].

Крестин, который получают из мицелия древесного гриба *Trametes versicolor*, относится к классу полисахаридов. Соединение показывает значительную противоопухолевую активность против аллогенных и сингенных опухолей животных [45].

Полисахарид-К (PSK) демонстрирует аналогичную активность при различных видах рака, особенно при раке желудка-кишечного тракта, и одобрен в Японии и Китае для использования в лечении онкологических заболеваний [49]. Лентинан из *Lentinus edodes* тоже относится к классу полисахаридов. Соединение предотвращает неопластическую трансформацию, вызванную химическими канцерогенами и вирусами, а также подавляет развитие аллогенных и некоторых сингенных опухолей. Этот полисахарид чаще всего используется при лечении опухолей желудка, костей и молочной железы. Механизм действия лентинана заключается в стимуляции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, индукции интерлейкинов 1 и 3, а также выработке оксида азота иммунными клетками. Это приводит к повышению уровня синтеза колоние-стимулирующего фактора (CSF) и уровня накопления белков острой фазы воспаления в сочетании с прямым и косвенным (через Т-лимфоциты) воздействием на макрофаги. Такой препарат показывает клиническую эффективность при различных видах рака, включая рак желудка и легких [47]. Другое исследование той же научной группы было посвящено использованию экстрактов из плодового тела гриба *Hericium erinaceus* с различными растворителями и проверке на цитотоксичность в отношении U937-клеток моноцитарного лейкоза человека. Результаты показали, что как водные, так и этиловые экстракты способны индуцировать апоптоз. Предположительный механизм действия заключается в подавлении антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-xL(S), XIAP и cIAPs) в сочетании с отсутствием повышения уровня проапоптотических белков.

Эринацин А, мицелиальный производный *H. erinaceus*, демонстрирует активность, подавляющую рост различных линий опухолей пищеварительного тракта [50]. Было показано, что экстракты *H. erinaceus* или их фракции/компоненты проявляют иммуностимулирующую активность; антиметастатическую активность посредством ингибирования матриксных металлопротеиназ; активность, способствующую росту пробиотической флоры кишечника; антиоксидантный потенциал; проапоптотическую активность; ингибирование ангиогенеза. Этот спектр противораковых свойств обеспечивается различными соединениями:

полисахаридами, липидами, терпеноидами (включая уникальные эринацины) и даже белками. Таким образом, существуют две возможные стратегии применения *H. erinaceus* для лечения рака: изучение комплексного воздействия экстрактов с их дальнейшим использованием в качестве профилактических пищевых добавок и детальное исследование механизмов действия отдельных соединений, выделенных из гриба, для использования в целевой персонализированной противораковой терапии [51].

Противораковый потенциал гриба *Inonotus obliquus* представлен несколькими группами компонентов. Уникальные тритерпеноиды типа ланостан, инонотдиол и инонотсуоксиды действуют *in vivo* на препараты мышинной кожи и опухолей ксенотрансплантатов мыши, полученных на основе человеческого хронического лимфоцитарного лейкоза. Низкомолекулярные полифенольные соединения этого гриба способны ингибировать топоизомеразу II, что приводит к снижению роста культивируемых клеток карциномы толстой кишки человека HCT116. Как и *H. erinaceus*, гриб чага (*Inonotus obliquus*) чрезвычайно богат полисахаридами, которые могут выполнять иммуномодулирующие функции и ингибировать онкогенез [52].

Гриб *Cordyceps militaris* показывает многообещающие результаты в доклинических исследованиях антипролиферативного и антиметастатического действия в отношении различных типов опухолей. *Ganoderma lucidum*, известный как гриб рейши, содержит ганодинерные кислоты, которые оказывают противоопухолевое и иммуномодулирующее действие. *Grifola frondosa*, известный также как майтаке, содержит такие соединения, как полисахариды майтаке, которые демонстрируют противораковую активность в доклинических исследованиях [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие растения содержат разнообразный спектр биологически активных соединений, включая алкалоиды, флавоноиды, терпеноиды и полифенолы, которые традиционно использовались в лечебной практике. Несмотря на многообещающие результаты лабораторных исследований подавления роста и метастазирования опухолей, многие растительные соединения требуют дальнейшего изучения и клинических испытаний для подтверждения их эффективности и безопасности. Среди упоминаемых в обзоре ИРГП, не являющихся заменой классическим препаратам, но перспективных для сопроводительной терапии, наиболее интенсивно исследуются матрин, этопозид, ресвератрол, эргостерол [30, 39, 48]. Поиск оптимальных дозировок и состава каждого потенциального препарата имеет решающее значение для оценки перспектив его практического использования. Возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами также должны быть тщательно изучены, при этом обеспечение устойчивого выращивания и сбора растительных источников имеет критическое значение.

Важно отметить, что методы лечения перспективными растительными препаратами не заменяют традиционные подходы в борьбе с раком. В целом для оценки терапевтического потенциала растительных ингибиторов опухолей необходим комплексный



подход. Грибы — обширная и разнообразная группа организмов, известная своей сложной химией и уникальной биологической активностью. Их потенциал для получения мощных противораковых соединений был известен на протяжении десятилетий, что привело к значительным исследовательским усилиям, направленным на выявление и характеристику ингибиторов опухолей грибного происхождения. С другой стороны, некоторые соединения грибов могут быть токсичны для здоровых клеток. Как и в случае растительных, грибные препараты требуют оптимизации для обеспечения безопасной и эффективной дозировки, а также адресной доставки. На сегодняшний

момент существуют проблемы при проведении клинических испытаний: многие перспективные соединения не прошли тестирование из-за ограниченного финансирования и нормативных препятствий. Разработка безопасных и эффективных лекарств на основе соединений грибного происхождения требует сложных методов очистки и создания соответствующих рецептов, а также внедрения научных инноваций для решения данных проблем. Для понимания механизмов действия этих соединений и определения целевых терапевтических стратегий, как и в случае с растительными препаратами, необходимы дальнейшие исследования.

## Литература / References

- Амосова ЕН, Зуева ЕП, Разина ТГ, Крылова СГ. Лекарственные растения как средства дополнительной терапии для лечения опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;2:24–34. Amosova EN, Zueva EP, Razina TK, Krylova SG. Medicinal plants as complementary therapies for the treatment of tumors. *The Bulletin of experimental biology and medicine*. 2003;2:24–34 (In Russ.). EDN: [ULASLT](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01346-2)
- Harvey AL. Medicines from nature: are natural products still relevant to drug discovery? *Trends in Pharmacological Science*. 1999;20(5):196–8. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01346-2](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01346-2)
- Prajapati J, Goswami D, Rawal RM. Endophytic fungi: A treasure trove of novel anticancer compounds. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2021;2:100050. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100050>
- Mangal M, Sagar P, Singh H, Raghava GP, Agarwal SM. NPACT: Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target database. *Nucleic Acids Research*. 2013;41(Database issue):D1124–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1047>
- Ali M, Wani SU, Salahuddin M, Manjula SN, Mruthunjaya K, Dey T, et al. Recent advance of herbal medicines in cancer- a molecular approach. *Heliyon*. 2023;9(2):e13684. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13684>
- Соломко ЭШ, Степанова ЕВ, Абрамов МЕ, Барышников АЮ, Личинитсер МР. Ингибиторы ангиогенеза растительного происхождения: перспективы использования в клинической онкологии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2010;9(4):3–10. Solomko ESh, Stepanova EV, Abramov ME, Baryshnikov AYU, Lichinitser MR. Angiogenesis inhibitors of plant origin: perspective for clinical usage. *Russian Journal of Biotherapeutics*. 2010;9(4):3–10 (In Russ.).
- Surh YJ, Na HK. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes and Nutrition*. 2008;2(4):313–7. <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0063-0>
- Blagodatski A, Yatsunskaya M, Mikhailova V, Tiasto V, Kagansky A, Katanaev VL. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*. 2018;9(49):29259–74. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25660>
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Gao L, Chen M, Ouyang Y, Li R, Zhang X, Gao X, et al. Icaritin induces ovarian cancer cell apoptosis through activation of p53 and inhibition of Akt/mTOR pathway. *Life Sciences*. 2018;202:188–194. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.059>
- Zahedipour F, Bolourinezhad M, Teng Y, Sahebkar A. The Multifaceted Therapeutic Mechanisms of Curcumin in Osteosarcoma: State-of-the-Art. *Journal of Oncology*. 2021;2021:3006853. <https://doi.org/10.1155/2021/3006853>
- Zhu G, Shen Q, Jiang H, Ji O, Zhu L, Zhang L. Curcumin inhibited the growth and invasion of human monocytic leukemia SHI-1 cells *in vivo* by altering MAPK and MMP signalling. *Pharmaceutical Biology*. 2020;58(1):25–34. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1701042>
- Jin J, Fan Z, Long Y, Li Y, He Q, Yang Y, et al. Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of piezo1 channel. *Phytomedicine*. 2024;122:155–65. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155165>
- Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):656. <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>
- Lima EN, Lamichhane S, Bahadur KCP, Ferreira ES, Koul S, Koul HK. Tetrandrine for Targeting Therapy Resistance in Cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2024;24(12):1035–49. <https://doi.org/10.2174/0115680266282360240222062032>
- Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*. 2011;82(12):1807–21. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093>
- Cheng T, Ying M. Antitumor Effect of Saikosaponin A on Human Neuroblastoma Cells. *BioMed Research International*. 2021;2021:5845554. <https://doi.org/10.1155/2021/5845554>
- Zhang X, Liu Z, Chen S, Li H, Dong L, Fu X. A new discovery: Total Bupleurum saponin extracts can inhibit the proliferation and induce apoptosis of colon cancer cells by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;283:114742. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114742>
- Ge LN, Yan L, Li C, Cheng K. Bavachinin exhibits antitumor activity against non-small cell lung cancer by targeting PPARγ. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(3):2805–11. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10485>
- Li ZM, Jiang WQ, Zhu ZY, Zhu XF, Zhou JM, Liu ZC, et al. Synergistic cytotoxicity of Bcl-xL inhibitor, gossypol and chemotherapeutic agents in non-Hodgkin's lymphoma cells.

- Cancer Biology and Therapy*. 2008;7(1):51–60.  
<https://doi.org/10.4161/cbt.7.1.5128>
21. Yi J, Li S, Wang C, Cao N, Qu H, Cheng C, et al. Potential applications of polyphenols on main ncRNAs regulations as novel therapeutic strategy for cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;113:108703.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108703>
  22. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Pathology*. 2010;221(1):3–12.  
<https://doi.org/10.1002/path.2697>
  23. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Garcia-Villalba R. Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *BMC Cancer*. 2008;8(377):1–23.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-377>
  24. Miller DR, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer. *Developmental Cell*. 2021;56(7):906–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.010>
  25. Ascenzi F, De Vitis C, Maugeri-Sacca M, Napoli C, Ciliberto G, Mancini R. SCD1, autophagy and cancer: implications for therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021;40(1):265.  
<https://doi.org/10.1186/s13046-021-02067-6>
  26. Ferreira PMP, Sousa RWR, Ferreira JRO, Militao GCG, Bezerra DP. Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacological Research*. 2021;168:105582.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105582>
  27. Beretta GL. Ferroptosis-induced Cardiotoxicity and Antitumor Drugs. *Current Medicinal Chemistry*. 2024;31(31):4935–57.  
<https://doi.org/10.2174/0929867331666230719124453>
  28. Dian L, Xu Z, Sun Y, Li J, Lu H, Zheng M, et al. Berberine alkaloids inhibit the proliferation and metastasis of breast carcinoma cells involving Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and EMT. *Phytochemistry*. 2022;200:113217.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113217>
  29. Zarguan I, Ghoul S, Belayachi L, Benjouad A. Plant-Based HSP90 Inhibitors in Breast Cancer Models: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(10):5468.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25105468>
  30. Pinkaew D, Cho SG, Hui DY, Wiktorowicz JE, Hutadilok-Towatana N, Mahabusarakam W, et al. Morelloflavone blocks injury-induced neointimal formation by inhibiting vascular smooth muscle cell migration. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1790(1):31–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.09.006>
  31. Adachi S, Shimizu M, Shirakami Y, Yamauchi J, Natsume H, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via phosphorylation at Ser1046/1047 by p38 MAPK in colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2009;30(9):1544–52.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgp166>
  32. Park CM, Jin KS, Lee YW, Song YS. Luteolin and chicoric acid synergistically inhibited inflammatory responses via inactivation of PI3K-Akt pathway and impairment of NF- $\kappa$ B translocation in LPS stimulated RAW 264.7 cells. *European Journal of Pharmacology*. 2011;660(2-3):454–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.007>
  33. Tsai JH, Hsu LS, Lin CL, Hong HM, Pan MH, Way TD, et al. 3,5,4'-Trimethoxystilbene, a natural methoxylated analog of resveratrol, inhibits breast cancer cell invasiveness by down-regulation of PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling cascades and reversal of epithelial-mesenchymal transition. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013;272(3):746–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.019>
  34. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B, et al. Effective Medicinal Plant in Cancer Treatment, Part 2: Review Study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2017;22(4):982–95.  
<https://doi.org/10.1177/2156587217696927>
  35. Wang Z. Cell Cycle Progression and Synchronization: An Overview. *Cell-Cycle Synchronization*. 2022;2579:3–23.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2736-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2736-5_1)
  36. Georgiou N, Kakava MG, Routsis EA, Petsas E, Stavridis N, Freris C, et al. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules*. 2023;28(24):8141.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28248141>
  37. Meijer L, Hery-Arnaud G, Leven C, Nowak E, Hillion S, Renaudineau Y, et al. Safety and pharmacokinetics of Roscovitine (Seliciclib) in cystic fibrosis patients chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*, a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022; 21(3):529–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.10.013>
  38. Kluska L, Wozniak K. Natural Polyphenols as Modulators of Etoposide Anti-Cancer Activity. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(12):6602.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22126602>
  39. Ward AB, Mir H, Kapur N, Gales DN, Carriere PP, Singh S. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1):108.  
<https://doi.org/10.1186/s12957-018-1400-z>
  40. Karmakar S, Banik NL, Patel SJ, Ray SK. Curcumin activated both receptor-mediated and mitochondria-mediated proteolytic pathways for apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Neuroscience Letters*. 2006;407(1):53–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.013>
  41. Yang XJ, Xi YM, Li ZJ. Icaritin: A Novel Natural Candidate for Hematological Malignancies Therapy. *BioMed Research International*. 2019; 2019:4860268.  
<https://doi.org/10.1155/2019/4860268>
  42. Zhang C, Sui X, Jiang Y, Wang X, Wang S. Antitumor effects of icaritin and the molecular mechanisms. *Discovery Medicine*. 2020;29(156):5–16.
  43. Li X, Ai H, Sun D, Wu T, He J, Xu Z, et al. Anti-tumoral activity of native compound morelloflavone in glioma. *Oncology Letters*. 2016; 12(5):3373–7.  
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.5094>
  44. Pang X, Yi T, Yi Z, Cho SG, Qu W, Pinkaew D, et al. Morelloflavone, a biflavonoid, inhibits tumor angiogenesis by targeting rho GTPases and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Cancer Research*. 2009;69(2):518–25.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-2531>
  45. Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, Kobayashi H, Nomoto K, Orita K. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984; 11(2):131–55.  
[https://doi.org/10.1016/0305-7372\(84\)90005-7](https://doi.org/10.1016/0305-7372(84)90005-7)
  46. Price LA, Wenner CA, Sloper DT, Slaton JW, Novack JP. Role for toll-like receptor 4 in TNF-alpha secretion by murine macrophages in response to polysaccharide Krestin, a *Trametes versicolor* mushroom extract. *Fitoterapia*. 2010;81(7):914–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.06.002>
  47. Xu H, Qi Z, Zhao Q, Xue J, Zhu J, He Y, et al. Lentinan enhances the antitumor effects of Delta-like 1 via neutrophils. *BMC Cancer*. 2022;22(1):918.  
<https://doi.org/10.1186/s12885-022-10011-w>
  48. Hussein Zaki A, Haiying B, Mohany M, Al-Rejaie SS, Abugammie B. The effect mechanism of ergosterol from the nutritional mushroom *Leucocalocybe mongolica* in breast cancer cells: Protein expression modulation and metabolomic profiling using UHPLC-ESI-Q. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2024; 32(5):102045.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102045>
  49. Narayanan S, de Mores AR, Cohen L, Anwar MM, Lazar F, Hicklen R, et al. Medicinal Mushroom Supplements in

- Cancer: A Systematic Review of Clinical Studies. *Current Oncology Reports*. 2023; 25(6):569–87.  
<https://doi.org/10.1007/s11912-023-01408-2>
50. Bailly C, Gao JM. Erinacine A and related cyathane diterpenoids: Molecular diversity and mechanisms underlying their neuroprotection and anticancer activities. *Pharmacological Research*. 2020; 159:104953.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104953>
51. Atmaca H, Camli Pulat C, Ilhan S, Kalyoncu F. Hericium erinaceus Extract Induces Apoptosis via PI3K/AKT and RAS/MAPK Signaling Pathways in Prostate Cancer Cells. *Chemistry and Biodiversity*. 2024;21(12):e202400905.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202400905>
52. Abugomaa A, Elbadawy M, Ishihara Y, Yamamoto H, Kaneda M, Yamawaki H, et al. Anti-cancer activity of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) against dog bladder cancer organoids. *Frontiers of Pharmacology*. 2023;14:1159516.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159516>
53. Liu Y, Guo ZJ, Zhou XW. Chinese Cordyceps: Bioactive Components, Antitumor Effects and Underlying Mechanism-A Review. *Molecules*. 2022;27(19):6576.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27196576>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.В. Гасанова — научное обоснование, анализ данных, написание рукописи, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; П.А. Иванов — анализ данных и редактирование рукописи; М.Н. Репина — сбор и обработка материала, поиск и анализ литературы, написание и редактирование рукописи.

## ОБ АВТОРАХ

**Гасанова Татьяна Владимировна**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-5086-5254>  
[tv.gasanova@belozersky.msu.ru](mailto:tv.gasanova@belozersky.msu.ru)

**Иванов Петр Алексеевич**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0305-8021>  
[regafight@gmail.com](mailto:regafight@gmail.com)

**Репина Мария Николаевна**  
<https://orcid.org/0009-0005-5644-3438>  
[rep-masha@yandex.ru](mailto:rep-masha@yandex.ru)