

## ХЕМОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ФЕНОЛЬНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ: РОЛЬ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ Nrf2

© 2020 г. Г.Г. Мартинович\*, И.В. Мартинович\*, А.В. Вчерашняя\*, Н.К. Зенков\*\*, Е.Б. Меньщикова\*\*, С.Н. Черенкевич\*

\*Белорусский государственный университет, 220030, Минск, просп. Независимости, 4, Республика Беларусь  
E-mail: martinovichgg@bsu.by

\*\*Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

E-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию 18.02.2020 г.

После доработки 18.02.2020 г.

Принята к публикации 22.05.2020 г.

Фармакологическая коррекция редокс-свойств опухолевых клеток является перспективным подходом для повышения эффективности противоопухолевой терапии. В настоящее время в качестве новой мишени для разработки селективных хемосенсибилизаторов рассматривается фактор транскрипции Nrf2 — ключевой участник регуляции клеточного редокс-гомеостаза при стрессовых воздействиях и адаптационных процессах. Многие природные и синтетические фенольные антиоксиданты являются индукторами транскрипционной активности Nrf2. Вследствие различий в транскрипционной активности Nrf2 в нормальных и опухолевых клетках фенольные антиоксиданты при определенных концентрациях являются биологическими регуляторами с бинарным действием: в опухолевых клетках усиливают развитие окислительного стресса и действие противоопухолевых препаратов, в нормальных — проявляют протекторные свойства. В обзоре обсуждаются возможные молекулярные механизмы действия и перспективы клинического использования природных и синтетических фенольных антиоксидантов в противоопухолевой терапии.

*Ключевые слова:* фенольные антиоксиданты, активные формы кислорода, фактор транскрипции Nrf2, опухолевые клетки, противоопухолевая терапия, хемосенсибилизаторы.

DOI: 10.31857/S000630292006006X

Поиск эффективных методов лечения и профилактики онкологических заболеваний, несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи, остается одной из наиболее актуальных задач в медицине. В методах противоопухолевой терапии (химиотерапия, фотодинамическая терапия, радиотерапия и др.) применяются подходы, основанные на индуцировании гибели клеток путем повышения внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК) — высокореакционных продуктов метаболизма кислорода [1–3]. Поскольку АФК ( $^1\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{HO}^{\cdot}$ ,  $\text{ONOO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и др.) образуются в клетках не только в результате действия внешних физико-химических

факторов, но и в процессах клеточного метаболизма, фармакологическая коррекция редокс-свойств опухолевых клеток является перспективным подходом для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Ввиду высокой реакционной способности ряда АФК, в частности синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ) и гидроксильного радикала ( $\text{HO}^{\cdot}$ ), их чрезмерное образование ведет к повреждению молекулярных компонентов клетки, развитию окислительного стресса и гибели клеток [4]. Стимуляция генерации АФК используется в методах фототерапии и лучевой терапии онкологических заболеваний. В химиотерапии онкологических заболеваний широко используются препараты, усиливающие продукцию АФК клетками. В последние десятилетия показано, что генерация АФК является важным этапом в процессе индуцирования апоптоза раковых клеток такими широко используемыми химиотерапевтическими агентами, как цисплатин, блеомицин и этопозид [5–7]. Генерация

*Сокращения:* АФК — активные формы кислорода, Nrf2 — транскрипционный фактор 2 семейства NFE (NF-E2-related factor 2), ARE — антиоксидант-респонс(ив)ный элемент (antioxidant respons(ive) element), Keap1 — Kelch-подобный ECH-ассоциированный протеин 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), Klf9 — Kruppel-подобный фактор 9 (Kruppel-like factor 9), ТС-13 — 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия.

## Противоопухолевые препараты, индуцирующие окислительный стресс

Механизмы повышения продукции АФК	Препараты	Ссылки
Генерация АФК митохондриальными оксидоредуктазами	Даунорубин, доксорубин, паклитаксел, ресвератрол	[16–19]
Образование АФК с участием металлов переменной валентности	Блеомицин, артемизинин, цисплатин	[20–22]
Образование синглетного кислорода в фотохимических процессах	Фотодитазин, фотолон, фотофрин	[23–25]
Ингибирование компонентов антиоксидантной системы клеток: – тиоредоксинредуктазы  – $\gamma$ -глутаматцистеинлигазы  – супероксиддисмутазы	Мотексафин гадолиний, ауранофин, Тризенок ( $As_2O_3$ ), Бутионин-сульфоксимин, 2-Метоксиэстрадиол	[26, 27] [28] [29] [30]

АФК в опухолевых клетках усиливается также при действии моноклонального антитела ритуксимаба [8], протеасомного ингибитора бортезомиба [9], а также противоопухолевых антибиотиков-ингибиторов гистондиацилаз SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) [10] и адафостина [11].

Для увеличения эффективности противоопухолевых соединений предлагаются подходы, направленные на индуцирование окислительного стресса в опухолевых клетках [12–14]. Участие АФК в механизмах действия многих противоопухолевых препаратов позволяет выделить отдельную область противоопухолевой терапии – «редокс-направленную терапию рака» [15]. Новый класс перспективных противоопухолевых агентов, уже продемонстрировавших эффективность в доклинических и клинических исследованиях, включает артемизинин, ауранофин, мотексафин гадолиний, ресвератрол, 2-метоксиэстрадиол и др. (см. таблицу).

В рамках современных представлений регуляция окислительных процессов может осуществляться не только редокс-активными соединениями, но и регуляторами активности АФК-продуцирующих и антиоксидантных ферментов. Так, наряду с препаратами, способными генерировать АФК в биохимических и фотохимических реакциях, разрабатываются препараты, действие которых включает ингибирование ферментов антиоксидантной системы. Например, в качестве перспективных противоопухолевых соединений рассматриваются природные и синтетические ингибиторы тиоредоксинредуктазы [31] и супероксиддисмутаза [32]. Тем не менее в разработке методов редокс-направленной терапии необходимо учитывать тот факт, что молекулярные и клеточные изменения, индуцируемые АФК, мо-

гут способствовать развитию резистентности опухолевых клеток к повреждающим факторам.

Повышение стационарной внутриклеточной концентрации АФК служит необходимым этапом передачи сигнала в регуляции широкого спектра биохимических и физиологических процессов, включая пролиферативные и адаптационные процессы [33]. Высокий уровень генерации АФК в клетках может вызвать ответ систем регуляции редокс-гомеостаза, направленный на его снижение путем увеличения концентрации антиоксидантов («редокс-адаптация»). Рост уровня антиоксидантов при редокс-адаптации усиливает резистентность клеток к ионизирующей радиации и действию ряда лекарственных соединений. В результате повышения концентрации антиоксидантов нарушается редокс-сигнализация, что способствует изменению клеточного функционирования и развитию химиорезистентности [34]. Таким образом, регуляция внутриклеточной продукции АФК является комплексным процессом, требующим учета вклада всех участников клеточного редокс-метаболизма. Для повышения селективности действия лекарственных препаратов в стратегиях противоопухолевой терапии, направленных на фармакологическую коррекцию редокс-свойств, необходимо учитывать особенности редокс-метаболизма опухолевых клеток [35].

Важными модуляторами редокс-свойств клеток выступают природные и синтетические антиоксиданты, способные индуцировать перестройки редокс-метаболизма в результате регуляции экспрессии генов белков антиоксидантной системы клеток. Выявленные отличия экспрессии генов белков антиоксидантной системы в нормальных и опухолевых клетках позволяют рассматривать использование природных и синтетических антиоксидантов для сенсibilизации опухолевых

клеток в качестве перспективного подхода повышения эффективности современной противоопухолевой терапии. В обзоре обсуждаются возможные молекулярные механизмы и перспективы клинического использования природных и синтетических фенольных антиоксидантов в противоопухолевой терапии.

#### РЕДОКС-СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА Keap1/Nrf2/ARE КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последние годы выяснено, что ключевую роль в поддержании клеточного редокс-гомеостаза при стрессовых воздействиях выполняет редокс-зависимая сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE [36]. Главным элементом системы является фактор транскрипции Nrf2 (транскрипционный фактор 2 семейства NFE (NF-E2-related factor 2)), контролирующей экспрессию генов, в промоторных областях которых содержится регуляторная последовательность, получившая название «антиоксидант-респонсивный элемент» (ARE) [37]. Среди Nrf2-подконтрольных генов для регуляции редокс-метаболизма важное значение имеют гены каталазы, легкой и тяжелой цепей глутаматцистеинлигазы, глутатионпероксидазы 2, глутатион-S-трансфераз, глутатионредуктазы, тиоредоксинов, глутаредоксинов, пероксиредоксинов, тиоредоксинредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [38–40]. Показано, что активация сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE посредством усиления синтеза ABCC1 (Mdr1), ключевого белка АТФ-зависимого экспорта ксенобиотиков из клеток, способствует развитию множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток [41]. Под контролем системы Keap1/Nrf2/ARE находятся также ключевые белки метаболизма глутатиона, увеличение концентрации которого способствует выживанию клеток в стрессовых условиях [42].

В неактивном состоянии фактор транскрипции Nrf2 нековалентно связан со специфическим редокс-зависимым белком Keap1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный протеин 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1)). В отсутствие активаторов Nrf2, находящийся в комплексе с адаптерным белком Keap1, подвергается ферментативному убиквитинированию лизиновых остатков с последующей деградацией в 26S-протеасомах [43]. Время жизни Nrf2 ( $t_{1/2}$ ) в клетках при нормальных условиях составляет от 7 до 20 мин [44, 45]. Ключевую роль в снятии репрессии транскрипционного фактора Nrf2 посредством убиквитинирования играют процессы модификации сульфгидрильных групп остатков цистеина в Keap1. Модификация SH-групп остатков цистеина в Keap1 за счет их окисления или электрофильного присоединения приводит к наруше-

нию убиквитинирования и стабилизации Nrf2, его транспорту в клеточное ядро и связыванию с ARE [46]. Неразрывная связь таких молекулярных структур, как Keap1, Nrf2 и ARE, при передаче внутриклеточных сигналов позволяет объединить их в единую редокс-зависимую сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, главным назначением которой является защита клеток от токсических соединений – окислителей и ксенобиотиков [45]. Нарушения в функционировании данной системы играют важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний, включая аутоиммунные, респираторные, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные [47, 48].

Следует отметить, что экспрессия некоторых антиоксидантных ферментов может также усиливаться с участием других факторов транскрипции. Например, активация транскрипционного фактора FoxO (чаще всего через фосфорилирование киназой Akt) увеличивает экспрессию ряда антиоксидантных ферментов митохондрий (Mn-супероксиддисмутаза, пероксиредоксины 3 и 5) и пероксисом (каталаза) [49]. Активация NIF увеличивает синтез глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, регулирующей образование низкомолекулярного компонента антиоксидантной системы НАДФН [50]. Однако наиболее комплексная перестройка антиоксидантной системы клеток осуществляется при активации Nrf2. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о ключевой роли системы Keap1/Nrf2/ARE в сохранении здоровья [51]. Фактор транскрипции Nrf2 рассматривается как потенциальная мишень для терапии широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых окислительный стресс играет важную роль [48, 52]. Поиск эффективных регуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE относится к актуальным задачам современной фармакологии [53, 54].

Большинство известных индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE содержат электрофильные группы (прямые активаторы) или после метаболических превращений становятся электрофилами (метаболические активаторы). К прямым активаторам относятся такие группы соединений, как акцепторы Михаэля, изотиоцианаты, геминальные дитиолы, сероорганические и селенсодержащие соединения, электрофилы с уходящей группой, соединения трехвалентного мышьяка, атомы тяжелых металлов, гидропероксиды и нитрозирующие агенты [45, 55]. Активация Nrf2 осуществляется также при действии многих природных (кумарин, ресвератрол, эпигаллокатехин-3-галлат) и синтетических (3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия, *трет*-бутилгидрохинон) фенольных антиоксидантов (рис. 1). Непрямое защитное действие антиоксидантов при окислительном стрессе, реализующееся с участием системы Keap1/Nrf2/ARE,

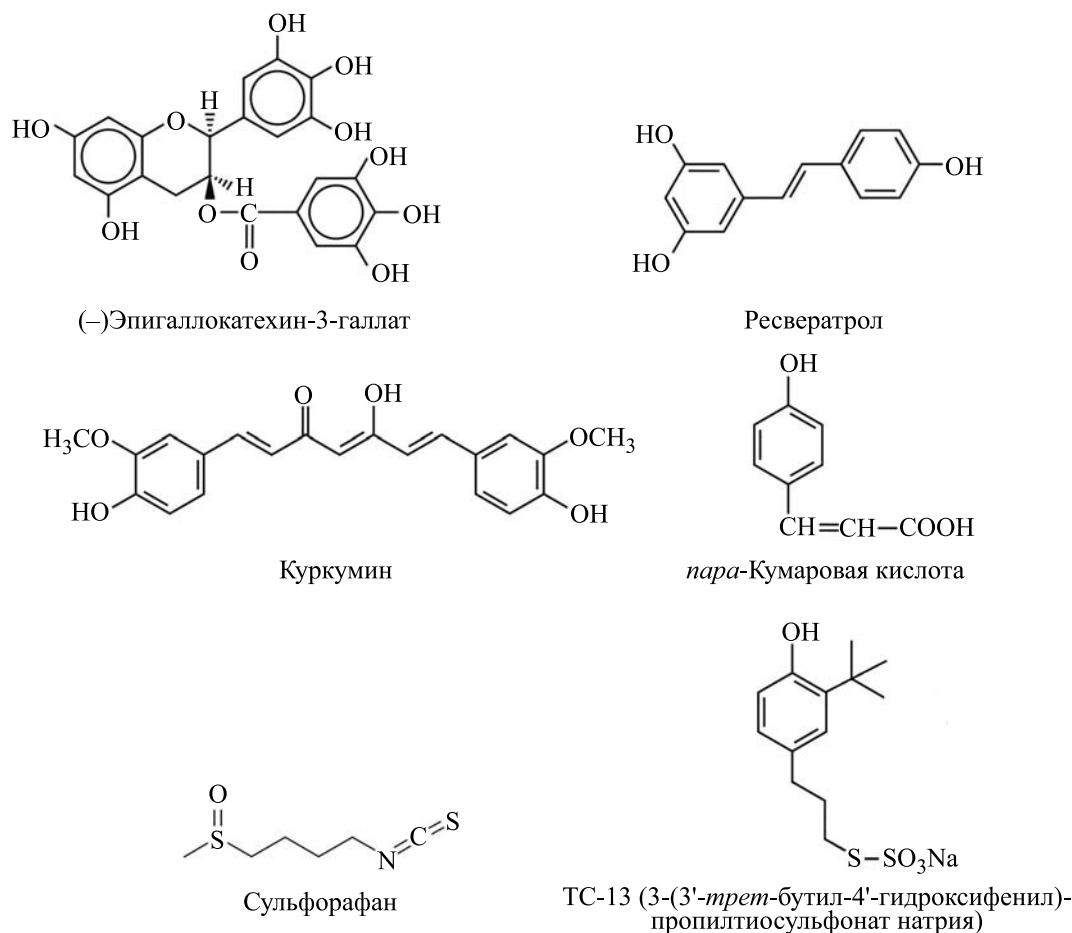


Рис. 1. Химическая структура природных и синтетических индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE.

наблюдается при более низких концентрациях соединений, чем те, которые необходимы для эффективного перехвата свободных радикалов в биологической среде [56]. Предполагается, что активация экспрессии ARE-регулируемых генов происходит в результате двухэлектронного окисления-восстановления, в котором могут участвовать полифенолы со взаимным *ortho*- и *para*-, но не *meta*-расположением гидроксильных групп [57]. Именно благодаря тому, что большинство индукторов ARE относится к группе фенольных антиоксидантов, последний получил название «антиоксидант-респонсивный элемент».

Важно отметить, что ARE-активирующие свойства проявляют только хинонные формы соединений, которые образуются при взаимодействии фенолов с внутриклеточными АФК [58]. Это позволяет рассматривать внутриклеточную продукцию АФК в качестве ключевого фактора, определяющего специфичность регуляторного действия антиоксидантов. В соответствии с современной концепцией редокс-сигнализации эффект регуляции функциональной активности клеток с участием АФК определяется не только

типом и величиной концентрации АФК, но и типом и величиной концентрации клеточных антиоксидантов, а также местом образования АФК [59, 60]. Иначе говоря, эффект действия редокс-активных соединений определяется не конкретной молекулой, а группой взаимодействующих участников, образующих электрон-транспортные цепи (редокс-цепи), и зависит от величин параметров редокс-гомеостаза [61, 62]. Близкие по структуре эндогенные и экзогенные антиоксиданты могут выступать участниками разных электрон-транспортных цепей, запуская при этом различные клеточные ответы в нормальных и опухолевых клетках.

Следует отметить, что уровень повышения активности антиоксидантной системы клетки ограничен наличием отрицательной обратной связи в системе Keap1/Nrf2/ARE. Показано, что Nrf2 наряду с регуляцией компонентов антиоксидантной системы также усиливает продукцию АФК, опосредованную митохондриями и НАДФН-оксидазой [63]. При превышении определенного порога активации Nrf2 запускается экспрессия генов, продукты которых способствуют развитию

окислительного стресса. При высокой транскрипционной активности Nrf2 повышается содержание фактора транскрипции Klf9 (Kruppel-подобный фактор 9 (Kruppel-like factor 9)) [64]. Klf9 принадлежит к семейству Kruppel-подобных факторов транскрипции (KLF) и играет важную роль в онкогенезе, дифференцировке и гибели клеток [64, 65]. Взаимодействие Klf9 с сайтами связывания ДНК изменяет экспрессию ряда белков, участвующих в регуляции метаболизма АФК [64]. Вместе с тем фактор транскрипции Klf9 подавляет экспрессию антиоксидантных генов, в том числе ген пероксиредоксина 6 (*PRDX6*). Низкая активность Prdx6 в митохондриях приводит к смещению редокс-баланса в пользу окислителей и к последующей АФК-индуцированной гибели клеток. Передача сигнала через путь Nrf2/Klf9/Prdx6 рассматривается как молекулярный механизм переключения от редокс-регуляции к сверхпродукции АФК и гибели клеток [66, 67]. С использованием эпителиальных клеток хрусталика в качестве модельной системы было показано, что сульфорафан (рис. 1), один из самых «сильных» природных индукторов транскрипционной активности Nrf2, в низких микромольных концентрациях (3–6 мкМ) стимулировал рост клеток и обеспечивал цитопротекцию при действии пероксида водорода и ультрафиолетовом облучении за счет усиления активности Nrf2, а в концентрациях выше 10 мкМ вызывал гибель клеток [67, 68]. При более высокой дозе сульфорафана избыточное количество Nrf2 приводило к активации программы клеточной гибели через индукцию Klf9 и последующее увеличение продукции АФК. Ингибирование Klf9 уменьшало продукцию АФК и способствовало выживанию клеток [67]. Таким образом, фактор транскрипции Nrf2 является важным регулятором редокс-гомеостаза клеток, способным усиливать как восстановительные, так и окислительные процессы в клетках.

Наличие порога для активации защитного действия через фактор транскрипции Nrf2 позволяет предположить, что зависимости доза-эффект для модуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE будут характеризоваться гормезисом (рис. 2). Термин «гормезис» используется для описания явлений, в которых физические или химические факторы индуцируют противоположно направленные биологические ответы при разных дозах: стимулирующие и защитные эффекты при низких дозах и токсические при высоких [69]. Поскольку антиоксидантный эффект, который индуцируется при действии модуляторов Keap1/Nrf2/ARE в клетках, опосредован активацией соответствующего сигнального пути, можно предположить отличие регуляторных ответов опухолевых и нормальных клеток на действия антиоксидантных модуляторов (рис. 2).

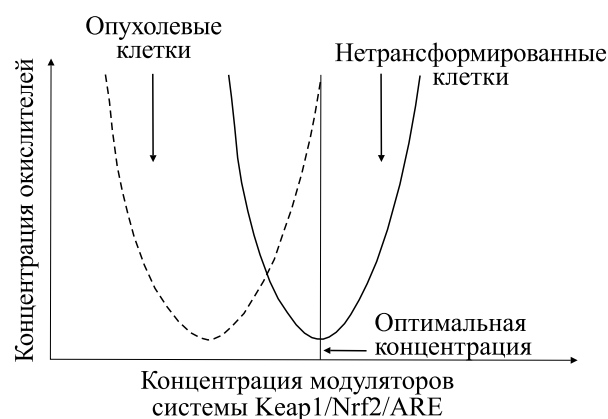


Рис. 2. Изменения редокс-гомеостаза нормальных и опухолевых клеток, индуцированные модуляторами системы Keap1/Nrf2/ARE.

Мутации Keap1, ведущие к нарушению его функционирования, обнаружены в карциномах различных органов [70]. В результате во многих опухолевых тканях и клеточных линиях опухолей наблюдается конститутивная активация Nrf2 [71], что во многом обуславливает изменения эффектов действия экзогенных регуляторов сигнального пути Keap1/Nrf2/ARE и приводит к сдвигу зависимости доза-эффект в направлении более низких концентраций. Наличие аутопротекторной сверхэкспрессии Nrf2 в опухолевых клетках позволяет предположить, что при действии антиоксидантов превышение порога экспрессии Nrf2 будет приводить к усилению окислительных процессов в результате активации фактора Klf9 и повышения экспрессии АФК-продуцирующих белков. U-образная зависимость уровня внутриклеточных окислителей от концентрации модуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE также будет наблюдаться для нетрансформированных клеток. Однако в нормальных клетках защитный эффект, проявляющийся в снижении концентрации окислителей и обусловленный ростом содержания антиоксидантных ферментов, будет проявляться при тех концентрациях антиоксидантов, при которых индуцируется окислительный стресс в опухолевых клетках.

В силу специфичности регуляции Keap1/Nrf2/ARE в опухолевых клетках можно предположить, что антиоксидантные модуляторы данной системы будут сенсibilизировать действие АФК-продуцирующих противоопухолевых агентов только в трансформированных клетках. При определенных концентрациях антиоксидантов в опухолевых клетках будет наблюдаться прооксидантный эффект, тогда как в нормальных клетках — защитный. Таким образом, антиоксидантные модуляторы системы Keap1/Nrf2/ARE являются биологически активными соединениями бинарного действия, ко-

торые могут использоваться для повышения эффективности современной противоопухолевой терапии. Ниже представлен анализ собственных и литературных данных о действии природных и синтетических фенольных антиоксидантов на редокс-процессы опухолевых клеток и их роли в сенсibilизации опухолевых клеток к действию противоопухолевых препаратов.

### АНТИОКСИДАНТЫ КАК ХЕМОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

Известно несколько тысяч природных фенольных соединений [72]. Ввиду большого количества и разнообразия фенольных соединений противоопухолевые свойства многих из них не исследованы. В последние годы наиболее активно исследуются регуляторные свойства эпигаллокатехин-3-галлата — основного катехина зеленого чая, ресвератрола — одного из основных полифенолов, содержащихся в кожуре ягод винограда и красных винах, и куркумина — основного куркуминоида, входящего в состав корня куркумы *Curcuma longa* L. [73]. Действие эпигаллокатехин-3-галлата, ресвератрола и куркумина, как и других полифенолов, на клетки описывается гормоном, характеризующимся U-образной зависимостью [74]. Фенолы при низких микромолярных концентрациях вызывают защитный антиоксидантный эффект. При высоких концентрациях фенолы проявляют прооксидантные и цитотоксические свойства [75, 76]. При одинаковых концентрациях в опухолевых и нормальных клетках фенолы могут индуцировать противоположно направленные эффекты.

**Эпигаллокатехин-3-галлат.** Одним из наиболее изученных природных индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE, проявляющим антиканцерогенные свойства, является полифенол эпигаллокатехин-3-галлат (рис. 1) — эфир эпигаллокатехина и галловой кислоты.

Защитное действие полифенола, связанное со стимуляцией антиоксидантной системы клеток, наблюдается при многих стрессовых и повреждающих воздействиях. Так, побочным действием противоопухолевого препарата цисплатина является нефротоксичность, проявляющаяся в развитии окислительного стресса и воспаления в почках. Введение крысам вместе с цисплатином полифенола эпигаллокатехин-3-галлата индуцирует активацию Nrf2 и ингибирование NF- $\kappa$ B, что приводит к снижению окислительного стресса и содержания воспалительных цитокинов в почках [77]. При индуцированном окислительном стрессе в эпителиальных клетках защитный эффект эпигаллокатехин-3-галлата опосредован увеличением антиоксидантной емкости в результате активации фактора транскрипции Nrf2 [78]. Эпигаллокатехин-3-галлат ингибирует образование АФК в нор-

мальных эпителиальных клетках, но индуцирует генерацию АФК в опухолевых клетках [79]. В трансформированных клетках эпигаллокатехин-3-галлат активирует митохондриально опосредованный путь клеточной гибели, сопровождающийся генерацией АФК, снижением трансмембранного митохондриального потенциала и высвобождением апоптотических белков [80]. Аналогичные результаты были получены в клеточных линиях рака поджелудочной железы [81], рака легкого [82], рака толстой кишки [83] и меланомы [84], а также на животных моделях ксенотрансплантата рака молочной железы [85]. В концентрациях 5–20 мкМ эпигаллокатехин-3-галлат вызывал апоптоз только в клетках меланомы, не оказывая токсического действия на нормальные меланоциты [84]. В концентрациях 10–80 мг/мл эпигаллокатехин-3-галлат вызывал апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы линии LM6, но не нормальных клеток печени (HL-7702) [86].

Сенсibilизация опухолевых клеток эпигаллокатехин-3-галлатом к действию ряда противоопухолевых препаратов показана в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [87]. Эпигаллокатехин-3-галлат усиливает действие доксорубина [88], 5-фторурацила (5-флюороурацила) [89], цисплатина [90], тризенокса (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [91], бортезомиба [92] и этопозида [93]. Среди предложенных механизмов хемосенсibilизации опухолевых клеток ключевую роль играет редокс-модуляция в результате усиления внутриклеточной продукции АФК [87, 94]. В раковых клетках яичников линий SKOV3, CAOV3 и C200 эпигаллокатехин-3-галлат увеличивал токсичность цисплатина в три-шесть раз, включая резистентные к цисплатину клетки [90]. Однако избирательность действия соединения в отношении опухолевых клеток не обоснована. Как обсуждалось ранее, сверхэкспрессия Nrf2 в опухолевых клетках может обуславливать прооксидантный эффект при более низких концентрациях агента, чем в нормальных клетках.

Показано, что через активацию фактора транскрипции Nrf2 эпигаллокатехин-3-галлат повышает чувствительность раковых клеток толстой кишки к радиационному воздействию [95]. С другой стороны, при совместном действии эпигаллокатехин-3-галлата и противоопухолевых препаратов в нетрансформированных клетках снижается токсичность последних. Эпигаллокатехин-3-галлат снижает радиационно-индуцированное метастазирование [96], оказывает защитный эффект при кардиотоксичности доксорубина [97, 98], нейротоксичности и ототоксичности цисплатина [99, 100], снижает развитие индуцированного блеомицином фиброза легких [101]. Молекулярный механизм протекторного действия эпигаллокатехин-3-галлата включает активацию системы Keap1/Nrf2/ARE [77, 102].

**Куркумин.** Куркумин (1,7-бис-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион) является высокоактивным биорегулятором, обладающим антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами [103, 104]. Многие биологические эффекты куркумина связаны с его способностью активировать систему антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE и индуцировать экспрессию генов антиоксидантной защиты [105]. Для активации системы Keap1/Nrf2/ARE куркумином важна электрофильная группировка с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными связями, которая, будучи акцептором Михаэля, взаимодействует с цистеиновыми остатками Keap1 [46].

В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана высокая противоопухолевая активность куркумина [106, 107]. В клинических исследованиях фазы II куркумин тестируется в отношении множественной миеломы, рака кожи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы [15, 108]. Биологическое действие куркумина в низких микромолярных концентрациях в опухолевых и нормальных клетках характеризуется селективностью. Например, куркумин в концентрациях 50 мкМ вызывает апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека линии HepG2, не оказывая токсического действия на нормальные гепатоциты [109]. В опухолевых клетках куркумин усиливает действие радиации [110], гемцитабина [111], капецитабина [112], 5-фторурацила [113, 114], этопозида [115], паклитаксела [116, 117], цисплатина [118], тамоксифена [119] и иринотекана [120]. Обнаружено, что куркумин в сочетании с кверцетином снижает количество и размер аденом у пациентов с семейным аденоматозным полипозом, аутосомно-доминантным расстройством, характеризующимся развитием колоректальных аденом и в конечном итоге колоректального рака [121].

Показано, что противоопухолевые свойства куркумина реализуются с участием АФК [122, 123]. Предполагается, что куркумин вызывает АФК-индуцируемое снижение трансмембранного митохондриального потенциала, в результате активируется апоптоз [124, 125]. В ряде работ показана способность куркумина через усиление внутриклеточной продукции АФК активировать аутофагию, при этом антиоксидант N-ацетилцистеин снижал, а пероксид водорода усиливал аутофагию [126, 127]. При активации аутофагии основным источником АФК являются митохондрии [128, 129]. Функциональные отношения между апоптозом и аутофагией комплексны: в некоторых случаях аутофагия является частью клеточного адаптационного механизма, защищающего клетки от апоптоза, в то время как в других

условиях аутофагия может вызывать гибель клеток или инициировать апоптоз [130].

Следует отметить, что усиление внутриклеточной продукции АФК при действии куркумина может реализоваться через Nrf2-зависимый механизм. Показано, что ингибирование пролиферативной активности клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 при действии куркумина происходит в результате Nrf2-индуцированного снижения сверхэкспрессии эндонуклеазы Fen1 (Flap endonuclease-1, флэп-эндонуклеаза-1), участвующей в развитии рака молочной железы [131]. Недавно обнаружено, что молекулярный механизм сенсibilизации клеток линии MCF-7 к действию паклитаксела и аденомина растительными полифенолами включает ингибирование эндонуклеазы Fen1 с участием АФК и Nrf2 [132].

Эксперименты на крысах показали, что куркумин снижает потерю веса и повреждения слизистой оболочки кишечника при химиотерапии 5-фторурацилом [133]. Показано, что куркумин защищает клетки печени от цисплатин-индуцированного повреждения [134], снижает окислительный стресс и апоптоз в костном мозге после химиотерапии цисплатином и карбоплатином [135, 136]. Молекулярные механизмы защитных эффектов куркумина в отношении нетрансформированных клеток также могут реализоваться с участием Nrf2 [137]. В экспериментах на мышах с лимфомой показано, что куркумин приводит к профилактике рака, индуцируя антиоксидантные ферменты и ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков посредством активации передачи сигналов через Keap1/Nrf2/ARE, восстановления экспрессии гена опухолевого супрессора p53 и модуляции экспрессии и содержания медиаторов воспаления, таких как TGF- $\beta$  и циклооксигеназа 2 [138]. В результате активации Nrf2 куркумин ингибирует апоптоз клеток мочевого пузыря у крыс и ослабляет цистопатию, вызванную цисплатином [139].

**Ресвератрол.** К природным биорегуляторам с противоопухолевыми свойствами относится также полифенольный фитоалексин ресвератрол (*транс*-3,5,4'-тригидроксистерилбен) (рис. 1) [140]. Эпидемиологические исследования показали, что у женщин, употребляющих богатый ресвератролом виноград, риск развития рака молочной железы снижается почти на 50% [141]. Ресвератрол проявляет цитотоксичность и уменьшает жизнеспособность опухолевых клеток при раке кожи, раке предстательной железы, раке полости рта, немелкоклеточном раке легкого, но обладает низкой токсичностью в нормальных клетках [142–145]. Показано, что ресвератрол индуцирует аутофагию и апоптоз в опухолевых клетках посредством увеличения продукции

АФК [146, 147]. Активация механизмов клеточной гибели при действии ресвератрола протекает с участием Nrf2 [148].

При химиотерапии ресвератрол сенсibiliзирует опухолевые клетки к действию радиации [149, 150], цисплатина [151, 152], доцетаксела [153], доксорубина [154, 155], паклитаксела [156], 5-фторурацила [157], сорафениба [158], карфилзомиба [159] и бортезомиба [160]. Синергизм действия наблюдается при совместном использовании ресвератрола и куркумина в отношении рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легкого и гепатоцеллюлярного рака [161–163]. Ключевую роль в механизме сенсibiliзации клеток при действии ресвератрола играет увеличение внутриклеточной продукции АФК [164, 165]. Показано, что ресвератрол повышает чувствительность раковых клеток поджелудочной железы в результате активации Nrf2 и увеличения продукции АФК [166]. Важно отметить, что при радиотерапии и химиотерапии ресвератрол защищает нормальные клетки от радиационного повреждения и токсического действия химиотерапевтических препаратов [167, 168]. Защитные биологические эффекты ресвератрола связаны с его способностью индуцировать экспрессию генов антиоксидантной защиты в результате активации системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE [169–171].

**Синтетические монофенольные серосодержащие антиоксиданты.** Наряду с природными индукторами системы Keap1/Nrf2/ARE в настоящее время активно ведется поиск синтетических регуляторов антиоксидантной системы клетки.

Исследования структурно взаимосвязанного ряда бифункциональных монофенольных соединений, содержащих разное количество *орто-прет*-бутильных заместителей, а также сульфонатные и тиосульфонатные группы в *пара*-алкильных заместителях позволили выявить новые регуляторы антиоксидантной системы клетки с выраженными противовоспалительными свойствами *in vivo* [172]. Показано, что одним из активных синтетических индукторов сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE является фенольный антиоксидант 3-(3'-*прет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), содержащий тиосульфатную группу с лабильной S—S-связью (рис. 1) [172]. Обнаружено защитное действие ТС-13 при остром [173] и хроническом воспалении *in vivo* [174]. Показано также, что ТС-13 увеличивает выживаемость разных линий *Drosophila melanogaster* в условиях окислительного стресса, индуцированного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и паракватом [175]. При этом в нормальных условиях введение в диету фенольного антиоксиданта ТС-13 повышает продолжительность жизни у самцов и самок долгоживущей линии *D. melanogaster Canton S*, но

снижает среднюю продолжительность жизни самцов *D. melanogaster* линии *lgl<sup>558</sup>OR/Cy*, содержащей в гетерозиготном состоянии рецессивную летальную мутацию опухолевого супрессора [175]. Неоднозначность действия антиоксиданта в различных экспериментальных условиях может быть опосредована особенностями клеточного редокс-гомеостаза, который определяет протекание ряда метаболических и регуляторных процессов и может влиять на биологическое действие редокс-активных соединений.

В опухолевых клетках в сравнении с нетрансформированными клетками наблюдается значительное повышение концентрации восстановителей, в результате которого функциональный ответ трансформированных клеток на внеклеточные сигналы отличается от реакции нормальных клеток [13, 62]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что одним из ключевых механизмов, ответственных за формирование устойчивости опухолевых клеток к действию противоопухолевых соединений, является ингибирование программы клеточной гибели вследствие повышения суммарной внутриклеточной концентрации восстановителей, количественно характеризуемой редокс-буферной емкостью [34]. Нами также показано, что синтетические монофенольные серосодержащие антиоксиданты с различной структурой боковых радикалов могут разнонаправленно регулировать редокс-свойства и химиорезистентность опухолевых клеток [34, 176]. Установлено, что при использовании 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиоэтаната калия редокс-буферная емкость и резистентность опухолевых клеток к доксорубину увеличивается. При действии ТС-13 наблюдается уменьшение редокс-буферной емкости, что приводит к снижению лекарственной устойчивости опухолевых клеток [34]. При более высоких концентрациях ТС-13 индуцирует кратковременное повышение продукции АФК и активацию митохондриально-опосредованной гибели клеток [177].

В экспериментальной модели мышей с лимфолейкозом (Р-388) ТС-13 усиливал химиотерапевтическую активность цитостатика циклофосфана, используемого в субтерапевтической дозе, увеличивая индекс средней продолжительности жизни мышей с лейкемией со 196 до 283% по отношению к контролю [178]. При моделировании роста перевиваемой карциномы легких Льюис у мышей ТС-13 усиливал действие противоопухолевого агента доксорубина и снижал воспалительные процессы [179].

Исследования синтетических водорастворимых серосодержащих монофенолов, отличающихся от ТС-13 длиной углеводородной цепи алкилтиосульфатного заместителя, находящегося в *пара*-положении по отношению к



гидроксильной группе, количеством *трет*-бутильных *орто*-заместителей и варьированием фрагмента «S–S», показали, что активация аутофагии и активация системы Keap1/Nrf2/ARE зависят от структуры соединения [180]. Показано, что структурные особенности, определяющие противоопухолевую активность гидрофильных серосодержащих фенольных антиоксидантов, связаны с наличием тиосульфонатной группы в *пара*-пропильном заместителе соединения [181, 182]. При этом фенольные антиоксиданты, содержащие тиосульфонатную группу, не только проявляют противоопухолевую активность, но также повышают структурную устойчивость эритроцитов в условиях индуцированного окислительного стресса [182].

Таким образом, исследования модуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE открывают новые возможности для развития методов противоопухолевой терапии. Специфичность редокс-регуляции в опухолевых клетках позволяет рассматривать антиоксиданты направленного действия в качестве потенциальных корректоров свойств опухолевых клеток, включая их устойчивость к противоопухолевым препаратам. В сравнении с другими хемосенсибилизаторами важным преимуществом антиоксидантов – индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE – являются протекторные свойства этих соединений, проявляемые по отношению к нетрансформированным клеткам в условиях патологии и стресса.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Б20У-001).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Kovacic and J. Osuna, *Curr. Pharm. Design.* **6** (3), 277 (2000).
2. H. Pelicano, D. Carney and P. Huang, *Drug Resist. Updat.* **7** (2), 97 (2004).
3. J. Wang and J. Yi, *Cancer Biol. Ther.* **7** (12), 1875 (2008).
4. H. Sies, C. Berndt and D. P. Jones, *Annu. Rev. Biochem.* **86**, 715 (2017).
5. P. Bragado, A. Armesilla, A. Silva, et al., *Apoptosis* **12** (9), 1733 (2007).
6. E. Kucuksayan, A. Cort, M. Timur et al., *J. Cell. Bioch.* **114** (7), 1685 (2013).
7. S. Y. Oh, Y. W. Sohn, J. W. Park, et al., *Mol. Cancer Ther.* **6** (8), 2178 (2007).
8. B. Bellosillo, N. Villamor, A. López-Guillermo, et al., *Blood* **98**, 2771 (2001).
9. X. Y. Pei, Y. Dai, S. Grant, et al., *Clin. Cancer Res.* **10**, 3839 (2004).
10. J. S. Ungerstedt, Y. Sowa, W. S. Xu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 673 (2005).
11. T. D. Shanafelt, Y. K. Lee, N. D. Bone, et al., *Blood* **105**, 2099 (2005).
12. D. Trachootham, J. Alexandre, and P. Huang, *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 579 (2009).
13. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, Е. Н. Голубева и др., *Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук*, № 2, 85 (2012).
14. C. Gorrini, I. S. Harris, and T. W. Mak, *Nat. Rev. Drug Discov.* **12** (12), 931 (2013).
15. G. T. Wondrak, *Antiox. Redox Signal.* **11**, 3013 (2009).
16. K. L. Maliszka and B. B. Hasinoff, *Free Radic. Biol. Med.* **20**, 905 (1996).
17. A. Kuznetsov, R. Margreiter, A. Amberger et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1813**, 1144 (2011).
18. G. Varbio, B. Veres, F. Gallyas, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **31**, 548 (2001).
19. J. H. Ko, J. Sethi, J. Y. Um, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **18** (12), 2589 (2017).
20. J. Gutteridge and F. Ziai-Chang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **99**, 1354 (1981).
21. W. Gao, F. Xiao, X. Wang, et al., *Apoptosis* **18** (10), 1201 (2013).
22. P. A. Ma, H. Xiao, C. Yu, et al., *Nano Lett.* **17** (2), 928 (2017).
23. A. B. Uzdensky, O. Y. Dergacheva, A. A. Zhavoronkova, et al., *Life Sci.* **74**, 2185 (2004).
24. М. А. Каплан, А. М. Шубина, И. А. Замулаева и др., *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* **3** (4), 18 (2014).
25. S. Wu and D. Xing, *J. X-ray Sci. Technol.* **20** (3), 363 (2012).
26. S. I. Hashemy, J. S. Ungerstedt, F. Zahedi Avval, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 10691 (2006).
27. C. Marzano, V. Gandin, A. Folda, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **42** (6), 872 (2007).
28. J. Lu, E. Chew and A. Holmgren, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 12288 (2007).
29. J. G. Villablanca, S. L. Volchenboum, H. Cho, et al., *Pediatr. Blood Cancer* **63**, 1349 (2016).
30. P. Huang, L. Feng, E. A. Oldham, et al., *Nature* **407**, 390 (2000).
31. Д. Б. Корман, Л. А. Островская и В. А. Кузьмин, *Биофизика* **64** (3), 552 (2019).
32. G. Pani, R. Colavitti, B. Bedogni, et al., *Curr. Med. Chem.* **11** (10), 1299 (2004).
33. J. Roy, J. M. Galano, T. Durand, et al., *FASEB J.* **31** (9), 3729 (2017).

34. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, А. В. Вчерашняя и др., *Биофизика* **62** (6), 1142 (2017).
35. Н. К. Зенков, П. М. Кожин, А. В. Вчерашняя и др., *Сиб. науч. мед. журн.* **39** (9), 11 (2019).
36. T. W. Kensler, N. Wakabayashi, and S. Biswal, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **47**, 89 (2007).
37. K. Itoh, T. Chiba, S. Takahashi, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **236** (2), 313 (1997).
38. M. K. Kwak, N. Wakabayashi, K. Itoh, et al., *J. Biol. Chem.* **278**, 8135 (2003).
39. K. C. Wu, J. Y. Cui, and C. D. Klaassen, *Toxicol. Sci.* **123**, 590 (2011).
40. Y. Mitsuishi, K. Taguchi, Y. Kawatani, et al., *Cancer Cell* **22**, 66 (2012).
41. X. J. Wang, Z. Sun, N. F. Villeneuve, et al., *Carcinogenesis* **29**, 1235 (2008).
42. E. Sun, H. Erb, and T. H. Murphy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **326**, 371 (2005).
43. P. Canning, F. J. Sorrell, and A. N. Bullock, *Free Radic. Biol. Med.* **88**, 101 (2015).
44. K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, et al., *Genes Cells* **8**, 379 (2003).
45. Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова и В. О. Ткачев, *Биохимия* **78**, 27 (2013).
46. M. Kobayashi, L. Li, N. Iwamoto, et al., *Mol. Cell Biol.* **29**, 493 (2009).
47. A. Cuadrado, G. Manda, A. Hassan, et al., *Pharmacol. Rev.* **70**, 348 (2018).
48. A. Cuadrado, A. I. Rojo, G. Wells, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* **18** (4), 295 (2019).
49. L. O. Klotz, C. Sánchez-Ramos, I. Prieto-Arroyo, et al., *Redox biology* **6**, 51 (2015).
50. D. Samanta and G. L. Semenza, *Redox Biol.* **13**, 331 (2017).
51. M. Yamamoto, T. W. Kensler, and H. Motohashi, *Physiol. Rev.* **98** (3), 1169 (2018).
52. Е. Б. Меньщикова, В. О. Ткачев и Н. К. Зенков, *Молекуляр. биология* **44** (3), 389 (2010).
53. S. Crunkhorn, *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 96 (2012).
54. P. Deshmukh, S. Unni, G. Krishnappa, et al., *Biophys. Rev.* **9** (1), 41 (2017).
55. M. C. Lu, J. A. Ji, Z. Y. Jiang, et al., *Med. Res. Rev.* **36**, 924 (2016).
56. L. Saso and O. Firuzi, *Curr. Drug Targets* **15** (13), 1177 (2014).
57. A. T. Dinkova-Kostova, J. W. Fahey, and P. Talalay, *Methods Enzymol.* **382**, 423 (2004).
58. X. J. Wang, J. D. Hayes, L. G. Higgins, et al., *Chem. Biology* **17** (1), 75 (2010).
59. С. Н. Черенкевич, Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович и др., *Изв. НАН Беларуси. Сер. биол. наук*, № 1, 92 (2013).
60. I. I. C. Chio and D. A. Tuveson, *Trends Mol. Medicine* **23** (5), 411 (2017).
61. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович и С. Н. Черенкевич, *Биофизика* **56** (3), 465 (2011).
62. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, Е. Б. Меньщикова и др., *Докл. НАН Беларуси* **59** (3), 82 (2015).
63. S. Kovacs, P. R. Angelova, K. M. Holmstrom, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1850**, 794 (2015).
64. S. N. Zucker, E. E. Fink, A. Bagati, et al., *Mol. Cell* **53**, 916 (2014).
65. M. Ying, J. Tilghman, Y. Wei, et al., *J. Biol. Chem.* **289**, 32742 (2014).
66. E. E. Fink, S. Moparthy, A. Bagati, et al., *Cell Rep.* **25** (1), 212 (2018).
67. B. Chhunchha, E. Kubo, and D. P. Singh, *Cells* **8** (10), 1159 (2019).
68. E. Kubo, B. Chhunchha, P. Singh, et al., *Sci. Rep.* **7**, 14130 (2017).
69. E. J. Calabrese, K. A. Bachmann, A. J. Bailer, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **222**, 122 (2007).
70. L. M. Solis, C. Behrens, W. Dong, et al., *Clin. Cancer Res.* **16**, 3743 (2010).
71. M. B. Sporn and K. T. Liby, *Nat. Rev. Cancer* **12**, 564 (2012).
72. Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин и Н. В. Кандалинцева, *Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине (LAP LAMBERT)*, 2012).
73. D. Del Rio, A. Rodriguez-Mateos, J. P. Spencer, et al., *Antioxid. Redox Signal.* **18** (14), 1818 (2013).
74. T. G. Son, S. Camandola, and M. P. Mattson, *Neuro-molec. Med.* **10** (4), 236 (2008).
75. A. J. Vargas and R. Burd, *Nutr. Rev.* **68** (7), 418 (2010).
76. V. Stepanic, A. C. Gasparovic, K. G. Troselj, et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **15** (5), 496 (2015).
77. K. Sahin, M. Tuzcu, H. Gencoglu, et al., *Life sci.* **87** (7–8), 240 (2010).
78. X. Du, J. Yu, X. Sun et al., *Mol. Med. Rep.* **17** (6), 7952 (2018).
79. T. Yamamoto, S. Hsu, J. Lewis, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **307** (1), 230 (2003).
80. T. Nakazato, K. Ito, Y. Ikeda, et al., *Clin. Cancer Res.* **11** (16), 6040 (2005).
81. S. Qanungo, M. Das, S. Haldar, et al., *Carcinogenesis* **26** (5), 958 (2005).
82. G. X. Li, Y. K. Chen, Z. Hou, et al., *Carcinogenesis* **31** (5), 902 (2010).
83. C. Chen, G. Shen, V. Hebbar, et al., *Carcinogenesis* **24** (8), 1369 (2003).
84. M. Nihal, N. Ahmad, H. Mukhtar, et al., *Int. J. Cancer* **114** (4), 513 (2005).
85. M. S. Baliga, S. Meleth, and S. K. Katiyar, *Clin. Cancer Res.* **11** (5), 1918 (2005).
86. Y. Zhang, W. Duan, L. Owusu, et al., *Int. J. Mol. Med.* **35** (1), 117 (2015).
87. E. Lecumberri, Y. M. Dupertuis, R. Miralbell, et al., *Clin. Nutrition* **32** (6), 894 (2013).
88. M. E. Stearns, M. D. Amatangelo, D. Varma, et al., *Am. J. Pathol.* **177** (6), 3169 (2010).
89. J. Qiao, C. Gu, W. Shang, et al., *Food Chem. Toxicol.* **49** (6), 1410 (2011).
90. M. M. Chan, K. J. Soprano, K. Weinstein, et al., *J. Cell Physiol.* **207** (2), 389 (2006).
91. T. C. Lee, I. C. Cheng, J. J. Shue, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **250** (1), 69 (2011).
92. B. Bannerman, L. Xu, M. Jones, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* **68** (5), 1145 (2011).

93. J. T. Hwang, J. Ha, I. J. Park, et al., *Cancer Lett.* **247** (1), 115 (2007).
94. J. D. Lambert and R. J. Elias, *Arch. Biochem. Biophys.* **501** (1), 65 (2010).
95. T. Enkhbat, M. Nishi, K. Yoshikawa, et al., *Anticancer Res.* **38** (11), 6247 (2018).
96. B. Annabi, Y. T. Lee, C. Martel, et al., *Cancer Biol. Ther.* **2** (6), 642 (2003).
97. W. Li, S. Nie, M. Xie, et al., *J. Agric. Food Chem.* **58** (16), 8977 (2010).
98. J. Zheng, H. C. Lee, M. M. Bin Sattar, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **652** (1-3), 82 (2011).
99. S. A. Khan, S. Priyamvada, W. Khan, et al., *Pharmacol. Res.* **60** (5), 382 (2009).
100. N. C. Schmitt, E. W. Rubel, and N. M. Nathanson, *J. Neurosci.* **29** (12), 3843 (2009).
101. N. Sriram, S. Kalayarasan, and G. Sudhandiran, *Chem. Biol. Interact.* **180** (2), 271 (2009).
102. N. Sriram, S. Kalayarasan, and G. Sudhandiran, *Pulm. Pharmacol. Ther.* **22** (3), 221 (2009).
103. S. Patel, A. Acharya, R. S. Ray, et al., *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1**, 1 (2019).
104. B. Salehi, Z. Stojanović-Radić, J. Matejić, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **163**, 527 (2019).
105. J. Wu, Q. Li, X. Wang, et al., *PLoS One* **8**, 59843 (2013).
106. B. S. Vinod, T. T. Maliekal, and R. J. Anto, *Antiox. Redox Signal.* **18** (11), 1307 (2013).
107. E. Willenbacher, S. Z. Khan, S. C. A. Mujica, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **20** (8), 1808 (2019).
108. F. Thayyullathil, S. Chathoth, A. Hago, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **45**, 1403 (2008).
109. C. Syng-Ai, A. L. Kumari, and A. Khar, *Mol. Cancer Ther.* **3** (9), 1101 (2004).
110. P. Javvadi, A. T. Segan, S. W. Tuttle, et al., *Mol. Pharmacol.* **73** (5), 1491 (2008).
111. S. Lev-Ari, A. Vexler, A. Starr, et al., *Cancer Invest.* **25**, 411 (2007).
112. B. Kunnumakkara, P. Diagaradjane, P. Anand, et al., *Int. J. Cancer* **125**, 2187 (2009).
113. T. C. Hour, J. Chen, C. Y. Huang, et al., *Prostate* **51**, 211 (2002).
114. B. Du, L. Jiang, Q. Xia, et al., *Chemotherapy* **52**, 23 (2006).
115. M. A. Papież, W. Krzyściak, K. Szade, et al., *Drug Des. Devel. Ther.* **10**, 557 (2016).
116. S. V. Bava, V. T. Puliappadamba, A. Deepti, et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 6301 (2005).
117. C. N. Sreekanth, S. V. Bava, E. Sreekumar, et al., *Oncogene* **30**, 3139 (2011).
118. B. H. Park, J. E. Lim, H. G. Jeon, et al., *Oncotarget* **7** (39), 63870 (2016).
119. S. J. Chatterjee and S. Pandey, *Cancer Biol. Ther.* **11**, 216 (2011).
120. Y. F. Huang, D. J. Zhu, X. W. Chen, et al., *Oncotarget* **8** (25), 40264 (2017).
121. M. Cruz-Correa, D. A. Shoskes, P. Sanchez, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 1035 (2006).
122. S. Fujisawa, T. Atsumi, M. Ishihara, et al., *Anticancer Res.* **24**, 563 (2004).
123. K. Mortezaee, E. Salehi, H. Mirtavoos-Mahyari, et al., *J. Cell Physiol.* **234** (8), 12537 (2019).
124. Q. Chen, Y. Wang, K. Xu, et al., *Oncol. Rep.* **23** (2), 397 (2010).
125. Z. Chang, J. Xing, and X. Yu, *Tumor Biol.* **35** (1), 753 (2014).
126. J. Y. Kim, T. J. Cho, B. H. Woo, et al., *Arch. Oral Biol.* **57**, 1018 (2012).
127. Y. J. Lee, N. Y. Kim, Y. A. Suh, et al., *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **15**, 1 (2011).
128. Y. Chen, E. McMillan-Ward, J. Kong, et al., *J. Cell Sci.* **120**, 4155 (2007).
129. M. B. Azad, Y. Chen, and S. B. Gibson, *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 777 (2009).
130. M. C. Maiuri, E. Zalckvar, A. Kimchi, et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **8** (9), 741 (2007).
131. B. Chen, Y. Zhang, Y. Wang, et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **143**, 11 (2014).
132. M. Mileo, D. Di Venere, S. Mardente, et al., *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020** (3), 1 (2020).
133. Q. Yao, X. Ye, L. Wang, et al., *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **6**, 2342 (2013).
134. S. Palipoch, C. Punsawad, P. Koomhin, et al., *Tract. BMC Complement. Altern. Med.* **14**, 111 (2014).
135. X. Chen, J. Wang, Z. Fu, et al., *Sci. Rep.* **7** (1), 17724 (2017).
136. N. I. Said Salem, M. M. Noshay, and A. A. Said, *Food Chem. Toxicol.* **105**, 370 (2017).
137. M. Ashrafizadeh, Z. Ahmadi, R. Mohamamdinejad, et al., *Curr. Mol. Med.* **20** (2), 116 (2020).
138. L. Das and M. Vinayak, *PLoS One* **10** (4), 1 (2015).
139. Y. P. Shao, Q. Zhou, Y. P. Li, et al., *NeuroUrol. Urodyn.* **37** (8), 2470 (2018).
140. C. K. Sing, M. A. Ndiaye, and N. Ahmad, *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Basis Dis.* **1852** (6), 1178 (2015).
141. F. Levi, C. Pasche, F. Lucchini, et al., *Eur. J. Cancer Prev.* **14** (2), 139 (2005).
142. M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, et al., *Science* **275** (5297), 218 (1997).
143. C. H. Chang, C. Y. Lee, C. C. Lu, et al., *Int. J. Oncol.* **50** (3), 873 (2017).
144. D. Martinez-Martinez, A. Soto, B. Gil-Araujo, et al., *Food Chem. Toxicol.* **124**, 273 (2019).
145. L. J. Ma, W. P. Li, R. X. Wang, et al., *Int. J. Oncol.* **47** (4), 1460 (2015).
146. F. F. Lang, Z. Y. Qin, F. Li, et al., *PLOS One* **10** (6), 1 (2015).
147. Y. Tian, W. Song, D. Li, et al., *Onco Targets Ther.* **12**, 8601 (2019).
148. L. Zhang, J. Li, J. Ma, et al., *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016**, 1 (2016).
149. H. F. Liao, C. D. Kuo, Y. C. Yang, et al., *J. Radiat. Res.* **46** (4), 387 (2005).
150. H. Luo, L. Wang, B. A. Schulte, et al., *Int. J. Oncol.* **43** (6) 1999 (2013).
151. W. P. Li, Y. Shi, R. X. Wang, et al., *Int. J. Oncol.* **53** (5), 2123 (2018).
152. Leon-Galicia, J. Diaz-Chavez, M. E. Albino-Sanchez, et al., *Oncol. Rep.* **39** (6), 3025 (2018).

153. S. K. Singh, S. Banerjee, E. P. Acosta, et al., *Oncotarget* **8** (10), 17216 (2017).
154. S. H. Kweon, J. H. Song, and T. S. Kim, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **395** (1), 104 (2010).
155. J. Díaz-Chávez, M. A. Fonseca-Sánchez, E. Arechaga-Ocampo, et al., *PLoS One* **8**, 1 (2013).
156. A. R. Jazirehi and B. Bonavida, *Mol. Cancer Ther.* **3**, 71 (2004).
157. Y. Chan, M. S. Phoo, M. V. Clement, et al., *Cancer Biol. Ther.* **7**, 1305 (2008).
158. Mondal and L. L. Bennett, *Biomed. Pharmacother.* **84**, 1906 (2016).
159. Q. Li, Y. Yue, L. Chen, et al., *Front. Pharmacol.* **9**, 334 (2018).
160. R. Popat, T. Plesner, F. Davies, et al., *Br. J. Haematol.* **160**, 714 (2013).
161. D. C. Liu, B. Z. He, L. D. Lin, et al., *Drug Chem. Toxicol.* **42** (3), 328 (2019).
162. E. Talero, J. Avila-Roman, and V. Motilva, *Curr. Pharm. Design.* **18** (26), 3939 (2012).
163. Q. Du, B. Hu, H. M. An, et al., *Oncol. Rep.* **29** (5), 1851 (2013).
164. F. M. Santandreu, A. Valle, J. Oliver, et al., *Cell. Physiol. Biochem.*, **28** (2), 219 (2011).
165. H. Luo, A. Yang, B. A. Schulte, et al., *PLoS One* **8** (3), 1 (2013).
166. L. Cheng, B. Yan, K. Chen, et al., *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2018** (12), 1 (2018).
167. Mortezaee, M. Najafi, B. Farhood, et al., *Curr. Cancer Drug Targ.* **20**, 1 (2020).
168. Q. Xiao, W. Zhu, W. Feng, et al., *Front Pharmacol.* **9**, 1534 (2019).
169. Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **299** (1), H18 (2010).
170. X. Zhou, Y. Zhao, J. Wang, et al., *Biochem. Pharmacol.* **155**, 252 (2018).
171. V. L. Truong, M. Jun, and W. S. Jeong, *Biofactors* **44** (1), 36 (2018).
172. Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, Н. В. Кандалинцева и др., *Биохимия* **72**, 790 (2007).
173. Е. Б. Меньщикова, В. О. Ткачев, Н. К. Зенков и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **155**, 344 (2013).
174. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, А. Е. Лемза и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **155**, 305 (2013).
175. Н. Я. Вайсман, Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков и др., *Успехи геронтологии* **24**, 591 (2011).
176. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, А. В. Вчерашняя и др., *Актуальные вопросы биологической физики и химии* **2** (1), 411 (2017).
177. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, Н. К. Зенков и др., *Биофизика* **60** (1), 120 (2015).
178. Т. Н. Богатыренко, Н. В. Кандалинцева, Т. Е. Сашенкова и др., *Изв. РАН. Сер. Хим.* **4**, 700 (2018).
179. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, П. М. Кожин и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **166** (11), 592 (2018).
180. Е. Б. Меньщикова, А. В. Чечушков, П. М. Кожин и др., *Цитология* **60** (12), 1008 (2018).
181. П. И. Гайнутдинов, П. М. Кожин, А. В. Чечушков и др., *Сиб. науч. мед. журн.* **38** (1), 22 (2018).
182. Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, А. В. Вчерашняя и др., *Актуальные вопросы биологической физики и химии* **4** (2), 253 (2019).

## **Chemosensibilization of Tumor Cells by Phenolic Antioxidants: the Role of Transcription Factor Nrf2**

**G.G. Martinovich\*, I.V. Martinovich\*, A.V. Vcherashniaya\*, N.K. Zenkov\*\*,  
E.B. Menshchikova\*\*, and S.N. Cherenkevich\***

*\*Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti 4, Minsk, 220030, Republic of Belarus*

*\*\*Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630117 Russia*

Pharmacological modification of the redox properties of tumor cells is a promising approach to enhance the efficiency of antitumor therapy. Currently, the transcription factor Nrf2 is considered as a new target for the development of selective chemosensitizers. Nrf2 plays a key role in regulation of cellular redox homeostasis against stress and during adaptation processes. Many natural and synthetic phenolic antioxidants are inducers of Nrf2 transcriptional activity. Due to differences in Nrf2 transcriptional activity between normal and tumor cells, phenolic antioxidants at certain concentrations act as biological regulators the antioxidant activity of which has two different effects: in tumor cells they promote the development of oxidative stress and enhance the effect of antitumor drugs, in normal cells these antioxidants exhibit protective properties. The review discusses the possible molecular mechanisms of action and the prospects for the clinical use of natural and synthetic phenolic antioxidants in antitumor therapy.

*Keywords: phenolic antioxidants, reactive oxygen species, transcription factor Nrf2, tumor cells, antitumor therapy, chemosensitizers*