

20. Kennedy, L. Role of Glutathione in cancer: from mechanisms to therapies / L. Kennedy [et al.] // Biomolecules. – 2020, 10, 1429; doi:10.3390/biom10101429.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПРОДУКТАХ ПЧЕЛОВОДСТВА

Семененя И.Н., Переверзев В.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь*

О противоопухолевых свойствах продуктов пчеловодства (*мед, прополис, маточное молочко, пчелиный яд, перга и др.*) известно не менее 40 лет. Научными исследованиями доказана способность продуктов пчеловодства влиять на возникновение и течение злокачественных новообразований. Есть наблюдения за животными, свидетельствующие о том, что длительный ежедневный прием меда предупреждает развитие у них некоторых видов злокачественных новообразований. Приводятся данные о почти 2000 столетних жителей Болгарии, которые постоянно употребляли мед и у которых не отмечено ни одного случая развития злокачественных опухолей [3].

При сравнении противоопухолевой активности различных образцов меда в отношении клеток рака молочной железы различных линий обнаружено, что цитотоксический эффект возрастает в ряду мультицветочный–сосновый–кедровый–каштановый, что прямо коррелирует с увеличением в них общего содержания фенольных соединений и более темным цветом меда. Кроме того, в таком же порядке возрастает и антиоксидантная активность образцов меда [5].

В опытах на мышах и крысах было изучено влияние меда, разведенного водой в соотношении 1:4 и вводимого животным через зонд в желудок, на развитие некоторых прививаемых экспериментальных злокачественных опухолей – лимфосаркомы Плисса, саркомы 180 Крекера, карциномы 3LL, асцитной карциномы Эрлиха и меланомы В-16. Установлено, что введение меда до прививки опухолей приводило к торможению роста новообразований на 29-48%, значительному подавлению метастазирования и увеличению продолжительности жизни животных-опухоленосителей на 21-27%. Введение разведенного меда после прививки опухолей оказывало более значительный эффект. Рост опухолей тормозился на 27-47%, значительно подавлялся процесс метастазирования, а продолжительность жизни животных увеличивалась до 75% (у мышей с асцитной карциномой Эрлиха). У крыс с лимфосаркомой Плисса, которым вводился мед, метастазы обнаруживались только у 20% животных, а в контрольной группе – у 100%. Противоопухолевая активность меда более выражена на ранних стадиях развития экспериментальных опухолей. Установлено также, что совместное применение меда и противоопухолевых лекарственных средств (5-фторурацила и циклофосфана) оказывало более выраженный противоопухолевый эффект. Так, у мышей с

меланомой В-16 5-фторурацил задерживал рост опухоли на 10%, а в сочетании с медом – на 47%. Число метастазов у этих животных было в 2 раза меньше, чем у животных, которым вводился только 5-фторурацил. Кроме того, введение меда снижало токсичность противоопухолевых препаратов [3, 12, 17].

Таким образом, накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мед обладает противоопухолевой активностью, тормозит рост опухолей и метастазирование, усиливает действие противоопухолевых лекарственных средств, уменьшает их токсичность и увеличивает продолжительность жизни животных с опухолями.

Высокую противоопухолевую активность проявляет и прополис. Так, введение экстракта прополиса через зонд в желудок экспериментальным животным на 27% замедляет рост карциномы легких Льюиса у мышей, на 45% снижает количество метастазов и на 74% – их общую массу. Под влиянием прополиса на 38% тормозился рост карциносаркомы Уокера 256 у крыс. Прополис, также как и мед, усиливал противоопухолевую активность циклофосфана. Получены неплохие результаты при использовании препаратов прополиса в терапии пациентов с раком кожи, губы, гортани, легких, пищевода, желудка, кишечника, матки, сарком разной локализации, лейкозов [3, 15, 18].

Из прополиса и меда выделено немало химических веществ с выраженной противоопухолевой активностью – фенилэтиловый эфир кофейной кислоты, мангифероловая кислота, неморозон, галангин, карданол, пиноцембрин, лютеолин, артепиллин С, хризин, 3-метиловый эфир кверцетина, пара-кумаровая кислота и др. [3, 10, 14, 15, 18]. Клеродановый дитерпеноид, имеющий эмпирическую формулу $C_{20}H_{32}O_3$, подавляет синтез нуклеиновых кислот в ядрах опухолевых клеток, не влияя при этом на нормальные клетки в отличие от классических противоопухолевых лекарственных средств. Это вещество, например, предупреждает возникновение рака кожи у мышей при действии на них сильного канцерогена – 7,12-диметилбензантрацена [3, 15].

Флавоноиды прополиса (кемпферид, эрманин, кверцетин и др.) тормозят рост многих линий раковых клеток в культуре. Кофейнохинные кислоты оказывают профилактическое действие в отношении возникновения рака кожи и толстого кишечника при действии некоторых химических канцерогенов на экспериментальных животных. Фенилэтиловый эфир кофейной кислоты прополиса дозозависимо ингибирует рост клеток злокачественных опухолей, вызывает, в частности, значительную супрессию транскрипционного b-катенин/Tcf4 фактора, снижает экспрессию циклина D1, c-myc и индуцирует апоптоз в культуре клеточных линий колоректального рака (HCT116 и SW480). Мангифероловая кислота, например, значительно увеличивает в опухолевых клетках уровень экспрессии генов COX2 и NFκB, связанных с воспалением и путями гибели клеток, что сопровождается повышенной экспрессией генов CASP3 и CASP7, участвующих в механизмах апоптоза. Химические компоненты прополиса воздействуют на различные сигнальные пути, связанные с повреждением опухолевых клеток, включая также пути, опосредованные p53, β-катенином, фосфоинозитид 3-киназой (PI3K)/Akt, ERK1/2, MAPK (митоген-активируемой протеинкиназой),

NF- κ B, Fas, TLR4, ANXA7, потенциалзависимыми Na⁺-каналами и др. Противоопухолевый эффект прополиса может быть также связан с регулированием его компонентами экспрессии микроРНК в опухолевых клетках, в частности, отмеченным значительным увеличением количества тех микроРНК, которые являются супрессорами клеток глиобластомы [3, 8, 9, 14, 16-18].

Таким образом, химические вещества прополиса через различные механизмы могут тормозить пролиферацию опухолевых клеток, активировать их апоптоз, подавлять инвазивный рост опухолей, их метастазирование, а также усиливать аутофагию в опухолях.

В составе маточного молочка обнаружены более 30 деценовых кислот (*представители непредельных жирных кислот*), у которых выявлена противоопухолевая активность в отношении клеток лимфом, лимфосарком, рака молочной железы, легких, толстой кишки, экспериментальной карциномы Эрлиха и др. Эти кислоты подавляют пролиферацию опухолевых клеток, активируют их апоптоз, снижают токсическое действие противоопухолевой химиотерапии на организм. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект отмечен у 10-гидрокси-2-деценовой кислоты, причем введение в структуру молекулы кето- или амидной группы значительно уменьшает или полностью устраняет противоопухолевую активность. Установлено, например, что 10-гидрокси-2-деценовая кислота *in vitro* оказывает мощное цитотоксическое действие на клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 без существенного повреждающего действия на нормальные клетки. При этом уровни экспрессии генов каспазы-3, Вах и miR-34a в опухолевых клетках были значительно повышены. Эта кислота активирует каскадные пути комплемента и коагуляции, которые могут играть важную роль в ее противоопухолевом эффекте [3, 7].

Можно привести исследования, в которых показана способность маточного молочка значительно подавлять жизнеспособность клеток линии Nalm-6, полученной из клеток острого лимфобластного лейкоза человека, но не оказывать повреждающего действия на нормальные клетки. Маточное молочко индуцировало ROS-опосредованный апоптоз (через FOXO4, Sirt1 и p21) путем повышения регуляции проапоптотических генов при одновременном снижении экспрессии антиапоптотических генов. При этом наблюдалась также BECN1-опосредованная аутофагия в клетках Nalm-6 [19].

Высокую противоопухолевую активность показывает и пчелиный яд. Среди его компонентов наиболее выраженные канцеролитические свойства демонстрируют полипептид мелиттин (26 аминокислотных остатков) и фосфолипаза A₂, разрушающая мембраны опухолевых клеток. Антибластомное действие меллитина обнаружено на клетках рака легких, молочной железы, желудка, печени, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез, мочевого пузыря, шейки матки, яичников, меланомы, на клетках остеосаркомы, а также в клеточных линиях глиом. Этот полипептид эффективно подавляет ангиогенез в опухолях, вызывает апоптоз опухолевых клеток, тормозит их пролиферацию и метастазирование путем ингибирования сигнальных путей

mTOR, SDF-1 α /CXCR4, WNT/ β -катенин, VEGFR-2 и др. В настоящее время в качестве противоопухолевых средств созданы синтетические аналоги мелиттина – MEL-пер и др. [2, 3].

Прямое угнетающее влияние на жизнедеятельность злокачественных клеток (опухолевых В-лимфоцитов, выделенных из крови пациента с лимфолейкозом) установлено и у экстрактов перги [3].

Обнаруженный в экспериментальных и клинических исследованиях противоопухолевый эффект продуктов пчеловодства связан не только с прямым повреждающим действием их химических компонентов на опухолевые клетки, но и с повышением устойчивости организма к возникновению злокачественных опухолей в результате увеличения активности системы противоопухолевой защиты организма, в частности, противоопухолевого иммунитета. Как известно, регулярное употребление продуктов пчеловодства повышает иммунореактивность организма при ее снижении, а угнетение иммунной системы сопряжено с увеличением риска развития онкологических заболеваний. Применение продуктов пчеловодства приводит к понижению вязкости и свертываемости крови. В то же время эти показатели увеличиваются при развитии злокачественных опухолей и применение фармакологических средств, уменьшающих вязкость и свертываемость крови, например, гепарина, тормозит рост опухолей и метастазирование. Использование продуктов пчеловодства ослабляет проявления психической депрессии, а психическая депрессия, как известно, повышает риск развития злокачественных опухолей. Пчелопродукты могут оказывать противоопухолевое действие и за счет усиления антитоксической функции печени и других органов, нормализации работы толстого кишечника, в котором из поступающей в организм пищи в результате гнилостно-бродильных процессов образуется много токсинов, мутагенов, канцерогенов, и др. [3, 12, 15, 17].

Очевидно, что продукты пчеловодства являются важными природными факторами сохранения и укрепления здоровья человека, которые при длительном и рациональном применении могут снизить риск развития злокачественных опухолей за счет повышения эффективности функционирования системы противоопухолевой защиты организма и непосредственного повреждающего влияния некоторых их химических компонентов на образующиеся в организме опухолевые клетки.

Особенно показано применение продуктов пчеловодства в тех случаях, когда пациент принимает лекарственные средства, у которых установлена возможность проявления канцерогенной активности [1, 4, 6, 11, 13, 20]:

- **антигипертензивные средства** (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, атенолол, резерпин);
- **антидиабетические средства** (пиоглитазон);
- **антиинфекционные средства** (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, сульфаниламиды, азитромицин, левомицетин, гризеофульвин, вориконазол, изониазид, метронидазол);
- **антипсихотические средства;**

- **антитиреоидные средства** (тиоурацил, метилтиоурацил);
- **гиполипидемические средства** (статины, фибраты) и др.
- **гормональные и антигормональные средства** (оральные контрацептивы, анаболические стероиды, тамоксифен, летрозол, финастерид, дутастерид);
- **иммунодепрессанты и иммуностимуляторы** (абатацепт, циклоспорин А, азатиоприн, рапамицин, этанерцепт, тималин);
- **мочегонные средства;**
- **нестероидные противовоспалительные средства** (парацетамол, фенилбутазон);
- **противоаритмические средства** (амиодарон);
- **противоопухолевые средства** (бусульфан, дакарбазин, даунорубицин, доксорубицин, ибритумомаб, изофосфамид, мелфалан, 6-меркаптопурин, регорафениб, ритуксимаб, тиотэф, тресульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, цисплатин, этопозид и др.);
- **противоподагрические средства** (аллопуринол);
- **противоязвенные средства** (ранитидин);
- **слабительные средства** (фенолфталеин, средства на основе экстракта листьев Сенны, содержащих диантроновые и антрахиноновые гликозиды).

Заключение. Продукты пчеловодства, особенно прополис, маточное молочко, пчелиный яд и мед, обладают достаточно выраженным потенциалом противоопухолевой активности. Это связано с наличием в их составе природных биологически активных соединений, способных оказывать как прямое цитотоксическое влияние на опухолевые клетки, так и системное общеукрепляющее действие на организм, выражающееся, в частности, в значительном повышении активности системы противоопухолевой защиты организма. Прикладная разработка этого направления может оказать существенное подспорье в решении проблемы профилактики злокачественных новообразований и терапии пациентов с онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белицкий, Г. А. Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения / Г. А. Белицкий, К. И. Кирсанов, Е. А. Лесовая, М. Г. Якубовская // Успехи биол. химии. – 2020. – Т. 60. – С. 173–226.
2. Караматов, И. Д. Противоопухолевые свойства пчелиного яда (обзор литературы) / И. Д. Караматов, Р. С. Баймурадов // Биол. интегратив. мед. – 2023. – С. 158–180.
3. Современные проблемы пчеловодства и апитерапии / А. З. Брандорф [и др.]. – Рыбное : ФГБНУ “НИИ пчеловодства”, 2019. – 338 с.
4. Allopurinol and the incidence of bladder cancer: a Taiwan national retrospective cohort study / C. J. Chen [et al.] // Eur. J. Cancer Prev. – 2016. – Vol. 25, N 3. – P. 216–223.
5. Anatolian honey is not only sweet but can also protect from breast cancer: Elixir for women from artemis to present / M. F. Seyhan [et al.] // IUBMB Life. – 2017. – Vol. 69, N 9. – P. 677–688.

6. Antibiotic therapy is associated with an increased incidence of cancer / C. Roderburg [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 149, N 3. – P. 1285-1293.
7. Antitumor effects and the potential mechanism of 10-HDA against SU-DHL-2 cells / Y. Tian [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2024. – Vol. 17, N 8. – P. 1088.
8. Antitumor effects of poplar propolis on DLBCL SU-DHL-2 cells / X. Liu [et al.] // *Foods*. – 2023. – Vol. 12, N 2. – P. 283.
9. Chinese propolis exerts anti-proliferation effects in human melanoma cells by targeting NLRP1 inflammatory pathway, inducing apoptosis, cell cycle arrest, and autophagy / Y. Zheng [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 9. – P. 1170.
10. In vitro cytotoxic activity on KATO-III cancer cell lines of mangiferolic acid purified from Thai *Tetragonula laeviceps* propolis / T. Meemongkolkiat [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, N 9: e30436.
11. Friis, S. Statin use and cancer risk: an epidemiologic review / S. Friis, J. H. Olsen // *Cancer Invest.* – 2006. – Vol. 24, N 4. – P. 413–424.
12. Ghramh, H. A. Study of anticancer, antimicrobial, immunomodulatory, and silver nanoparticles production by Sidr honey from three different sources / H. A. Ghramh, E. H. Ibrahim, M. Kilany // *Food. Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 445–455.
13. Grossman, E. Carcinogenicity of antihypertensive therapy / E. Grossman, F. H. Messerli, U. Goldbourt // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2002. – Vol. 4, N 3. – P. 195–201.
14. Moskwa, J. Bee products and colorectal cancer-active components and mechanism of action / J. Moskwa, S. K. Naliwajko, D. Dobiecka, K. Socha // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, N 7. – P. 1614.
15. Patel, S. Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents / S. Patel // *J. Diet. Suppl.* – 2016. – Vol. 13, N 3. – P. 245–268.
16. Potential antitumor mechanism of propolis against skin squamous cell carcinoma A431 cells based on untargeted metabolomics / J. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, N 20. – P. 11265.
17. Premratanachai, P. Review of the anticancer activities of bee products / P. Premratanachai, C. Chanchao // *Asian. Pac. J. Trop. Biomed.* – 2014. – Vol. 4, N 5. – P. 337–344.
18. Propolis: A detailed insight of its anticancer molecular mechanisms / S. Altabbal [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023. – Vol. 16, N 3. – P. 450.
19. Royal jelly induces ROS-mediated apoptosis in acute lymphoblastic leukemia (ALL)-derived Nalm-6 cells: Shedding light on novel therapeutic approaches for ALL / S. Yazdanparast [et al.] // *Iran. J. Basic. Med. Sci.* – 2024. – Vol. 27, N 7. – P. 801–812.
20. Zelmat, Y. Drug-induced tumoral disease: A global pharmacovigilance database analysis / Y. Zelmat, F. Despas // *Therapie*. – 2023: S0040–5957(23)00185-3.