



© Р.Н. Мустафин

## Влияние пищевых продуктов на развитие колоректального рака

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

© Rustam N. Mustafin

## The Impact of Food on the Development of Colorectal Cancer

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

Обзор литературы посвящен описанию пищевых продуктов и их компонентов, снижающих риск развития колоректального рака (КРР), механизмов действия данных компонентов, включая влияние на эпигенетические факторы и резистентность к химиотерапии. Метаанализы свидетельствуют о влиянии вегетарианской и средиземноморской диет, потребления помидор, пищевых волокон, овса, витамина D и чеснока на снижение риска КРР. В экспериментах на клеточных линиях КРР и на животных идентифицированы механизмы противоопухолевого действия множества компонентов пищевых растительных продуктов. К ним относятся бета-каротин овощей и фруктов, ликопин томатов, ингибиторы Боумана-Бирка и генистеин сои, бета-глюкан овса, сульфорафан капусты, куркумин, ресвератрол орехов и винограда, гесперидин и диметилнобилетин цитрусовых, кверцетин укропа и лука, сезамин кунжута. Описано влияние сульфорафана, куркумина, диаллилди-сульфида чеснока, дииндолилметана капусты брокколи, куркубитацина В тыквы, эпигаллокатехина чая. Воздействуя на ДНК-метилтрансферазы и деметилазы гистонов, вещества оказывают влияние на эпигенетическую регуляцию клеток КРР. Куркумин, ресвератрол, кверцетин, витамин D, рыбий жир, грецкие орехи, полифенолы сливы и антоцианы черной малины влияют на экспрессию специфических микроРНК в канцерогенезе КРР, что свидетельствует о перспективе использования данных компонентов пищевых продуктов для разработки новых способов таргетной терапии КРР. Возможность комплексного применения описанных продуктов питания в лечении КРР связана также с потенцированием эффекта противоопухолевых препаратов и повышением чувствительности к ним клеток КРР. Данная способность определена для куркумина, ресвератрола, сульфорафана, дииндолилметана, генистеина, кверцетина, омега-3 жирных кислот и эпигаллокатехина. Также имеет значение ограничение мяса, ультрапереработанных и жареных продуктов, трансжирных кислот, стимулирующих развитие КРР. Полученные данные могут быть использованы для диетических рекомендаций врачами-онкологами и для проведения дальнейших клинических исследований.

**Ключевые слова:** диета; канцерогенез; колоректальный рак; микроРНК; пищевые продукты; противоопухолевый эффект; эпигенетические факторы

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Влияние пищевых продуктов на развитие колоректального рака. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 457-467.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2478>

This literature review examines food products and their components that reduce the risk of colorectal cancer (CRC), detailing their mechanisms of action, including effects on epigenetic factors and chemotherapy resistance. Meta-analyses indicate that vegetarian and Mediterranean diets, consumption of tomatoes, dietary fiber, oats, vitamin D, and garlic are associated with a reduced risk of CRC. Experiments on CRC cell lines and in animal models have identified the antitumor mechanisms of multiple phytochemicals. These include beta-carotene from vegetables and fruits, lycopene from tomatoes, Bowman-Birk inhibitors and genistein from soy, beta-glucan from oats, sulforaphane from cabbage, curcumin, resveratrol from nuts and grapes, hesperidin and dimethylno-ibletin from citrus fruits, quercetin from dill and onions, and sesamin from sesame. The influence of sulforaphane, curcumin, diallyl disulfide from garlic, diindolylmethane from broccoli, cucurbitacin B from pumpkin, and epigallocatechin from tea on DNA methyltransferases and histone demethylases, thereby affecting the epigenetic regulation of CRC cells, is described. Curcumin, resveratrol, quercetin, vitamin D, fish oil, walnuts, plum polyphenols, and black raspberry anthocyanins modulate the expression of specific microRNAs in CRC carcinogenesis, suggesting their potential for developing novel targeted therapies. The potential for combined use of these foods in CRC treatment is also linked to their ability to potentiate the effects of anticancer drugs and increase the sensitivity of CRC cells to them. This chemosensitizing property has been identified for curcumin, resveratrol, sulforaphane, diindolylmethane, genistein, quercetin, omega-3 fatty acids, and epigallocatechin. Furthermore, limiting the intake of meat, ultra-processed and fried foods, and trans-fatty acids, which stimulate CRC development, is important. The findings can be used for dietary recommendations by clinical oncologists and to inform further clinical research.

**Keywords:** diet; carcinogenesis; colorectal cancer; microRNA; food products; antitumor effect; epigenetic factors

**For Citation:** Rustam N. Mustafin. The impact of food on the development of colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 457-467.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2478>

✉ Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности злокачественным новообразованием в мире [1] и занимает второе место по частоте причин смерти от ЗНО [2]. КРР может быть проявлением наследственных опухолевых синдромов, таких как синдромы Гарднера, ETV6, Линча, MUTYH-ассоциированный полипоз, анемия Даймонда-Блекфена, семейный ювенильный полипоз, синдром Пейтца-Егерса, развивающиеся вследствие герминальных мутаций в генах супрессорах опухолей [3]. Но большинство случаев КРР являются многофакторным заболеванием, в связи с чем развитие КРР в значительной степени можно предотвратить путем коррекции модифицируемых факторов риска [1], среди которых важное значение имеет характер питания. Этим можно объяснить большую частоту встречаемости КРР в развитых странах, что связано с западным рационом питания [2]. Проведенные метаанализы свидетельствуют о снижении риска КРР по сравнению с общей популяцией у людей, использующих средиземноморскую [4] и вегетарианскую диету [5], употребляющих большое количество помидор [6], пищевых волокон [7], овса [8], витамина D [9] и чеснока [10].

Важное значение имеет исключение продуктов, способствующих развитию КРР. Было показано влияние употребления мяса на риск КРР [11], что может быть обусловлено содержанием гема. В экспериментах на крысах добавки гема в пищу метаболизировались в кишечнике в цитотоксический фактор, усиливающий пролиферацию колоноцитов в два раза и цитотоксичность содержимого толстой кишки в восемь раз [12]. При приготовлении мяса под воздействием высокой температуры образуются мутагенные гетероциклические амины и полициклический ароматический углеводород (ПЦАУ) бензопирен, значительно повышающие риск КРР. Бензопирен приводит к ковалентным модификациям ДНК с нарушением регуляции экспрессии генов за счет специфического изменения метилирования цитозина [13]. Многие мясные полуфабрикаты содержат в своем составе N-нитрозосоединения, которые действуют как алкилирующие агенты. Они могут реагировать с ДНК, вызывая способствующие канцерогенезу мутации. Нитраты пищи восстанавливаются в пищеварительном тракте до нитритов, которые реагируют с аминами и амидами, образуя N-нитрозосоединения, достоверно повышающие риск КРР [14].

Проведенный метаанализ показал, что увеличение в рационе ультрапереработанных продуктов (УПП) на 30 % связано с повышенным риском КРР. К таким продуктам относятся

прошедшие несколько стадий промышленной обработки и содержащие различные пищевые добавки, такие как красители, подсластители, эмульгаторы, загустители, наполнители, усилители вкуса и прочие. УПП разработаны для уменьшения микробной порчи, для транспортировки на большие расстояния, отличаются усиленным вкусом и способны вызывать привыкание. Примерами являются промышленно производимый хлеб, выпечка и мороженое, фруктовые йогурты, сухие завтраки, маргарин, конфеты, безалкогольные напитки и мясные продукты [15]. УПП повышают риск КРР за счет стимуляции ожирения и путем воздействия пищевых добавок и загрязняющих продукты веществ (трансжиры, акриламид, гетероциклические амины, ПЦАУ, галогенуксусные кислоты и оксигалогены, нитрит натрия и нитрозосоединения, диоксид титана, ди(этилгексил)фталат, повреждающий ДНК и стимулирующий стволовые клетки КРР) [16].

Одним из способов предотвращения развития КРР является не только исключение из пищи продуктов, обладающих выраженной канцерогенностью, но и использование определенных способов приготовления (рис. 1). В частности, представляет опасность использование посуды, покрытой политетрафторэтиленом (тефлоном), который при воздействии температуры, особенно выше 330 °С, подвергается деполимеризации с выделением тетрафторэтилена [17]. Об этом свидетельствуют крупномасштабные исследования рабочих, подвергавшихся воздействию тетрафторэтилена. Эксперименты на крысах и мышках подтвердили повышенный риск развития злокачественных новообразований под влиянием тетрафторэтилена [18]. Образующиеся при жарке мяса ПЦАУ вызывают не только образование ДНК-аддуктов, но также подвергаются метаболизму до орто-хинонов, генерируя активные формы кислорода (АФК), повреждающие ДНК [19]. Трансжирные кислоты, которые производятся путем частичной гидрогенизации растительных масел, также повышают риск КРР. Основными источниками трансжиров являются торты, печенье, крекеры, маргарин, жареный картофель, картофельные чипсы, попкорн, мясо и молочные продукты [20]. Механизм канцерогенного влияния трансжирных кислот связан с провоспалительным и иммуномодулирующим действием [21].

Эффективность вегетарианской диеты в предотвращении развития КРР [5] обусловлена не только исключением канцерогенных веществ, содержащихся в мясе и образующихся при его приготовлении, но также содержанием в растительных продуктах компонентов, обладающих противоопухолевым действием на клетки КРР.

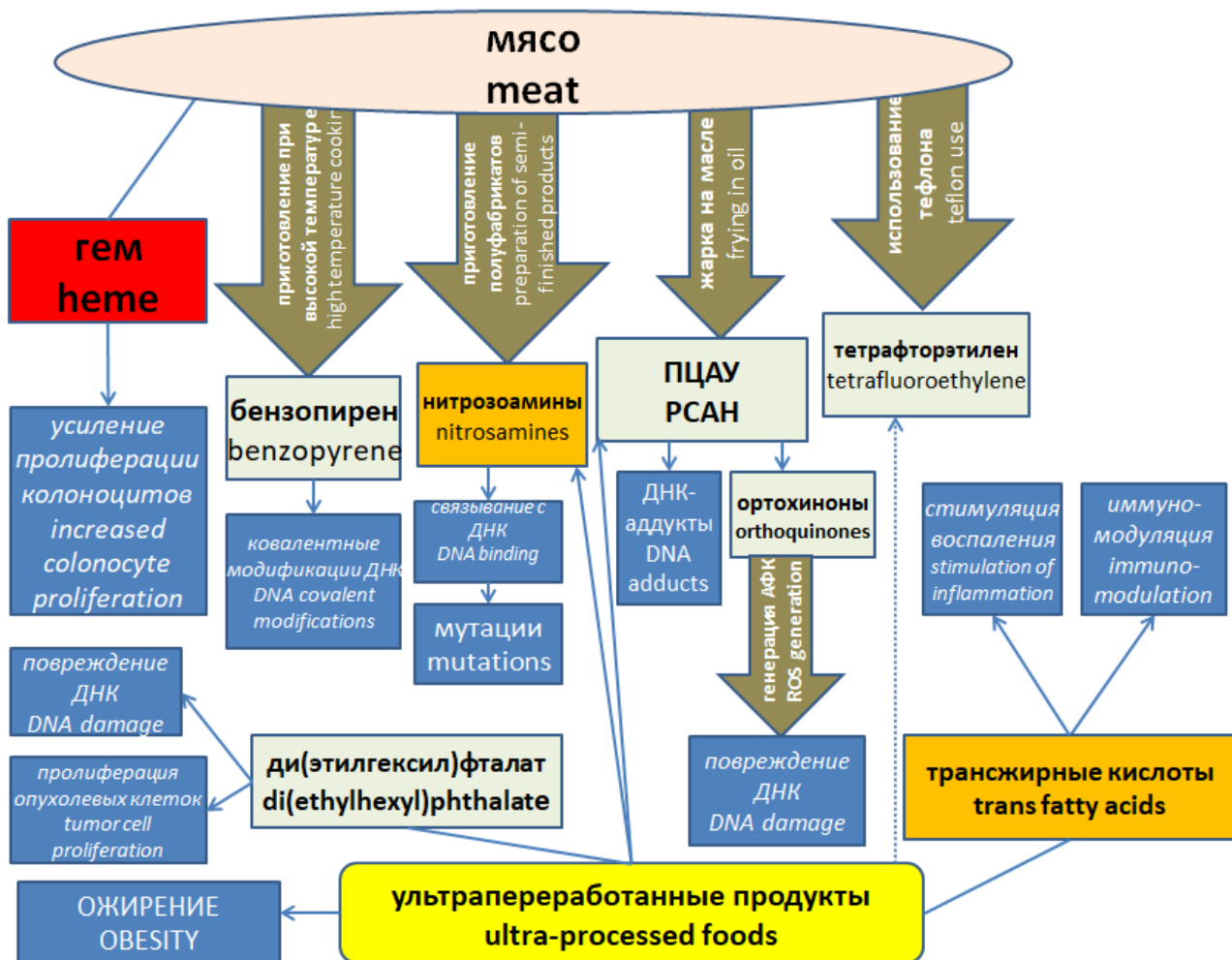


Рис. 1. Пищевые источники повышенного риска развития колоректального рака. ПЦАУ — полициклические ароматические углеводороды

Fig. 1. Food sources associated with an increased risk of colorectal cancer. ПСАУ, polycyclic aromatic hydrocarbons

Отмечен противоопухолевый эффект в отношении КРР бета-каротина (предшественник витамина А, содержащийся в овощах и фруктах желтого, оранжевого и зеленого цвета) [22, 23], ликопина (содержится в помидорах) [6], ингибиторов Боумана-Бирка (в составе сои, чечевицы, нута, гороха) [24], бета-глюкана овса [25], генистеина (изофлавоноид соевых бобов) [26], растворимых и нерастворимых пищевых волокон в составе растительных продуктов [27], сульфорафана (содержится в капусте, особенно в брокколи) [28], куркумина (компонент куркумы) [29], ресвератрола (содержится в орехах, ягодах, винограде) [30], 5-диметилнобилетина [31] и гесперидина цитрусовых [32], кверцетина (источники — укроп, фенхель, лук, перец чили, шпинат, ягоды) [33], сезамина кунжута [34, 35]. Представляет интерес более подробное изучение влияния компонентов пищевых продуктов на развитие КРР для формирования рекомендаций их использования в комплексном лечении больных КРР, а также лицам с наследственной предрасположенностью к заболеванию.

### Механизмы действия компонентов пищевых продуктов на развитие колоректального рака

Исследование роли компонентов пищевых продуктов, помимо статистических анализов влияния особенностей питания на риск развития КРР [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], проводятся в экспериментах на клеточных линиях КРР (таких как НСТ-116 [29] Сасо-2, НТ29 [36], DLD-1, КМ12, SNU-1040, SW620 [28]), и лабораторных животных (в основном на крысах и мышах) с индуцированным азоксиметаном КРР [25] или с трансплантированными им клетками КРР [23]. Так, на клеточных линиях НСТ-116 показана способность куркумина вызывать р53- и р21-независимую остановку клеточного цикла и апоптоз, индуцировать деградацию Е-кадгерина, бета-катенина, нарушая сигнальные пути Wnt и пути межклеточной адгезии [29]. Рекombинантная форма ингибитора Боумана-Бирка оказывала отрицательное влияние на рост клеток рака толстой кишки человека *in vitro* за счет проти-

вовоспалительного и антипролиферативного эффекта [24]. Рутин является активным флавоноидом гречихи, черного чая, яблок и овощей. В экспериментах на клетках Caco-2 и HT29 подавлял их жизнеспособность, ослаблял выработку супероксида, ингибировал адгезию и миграцию [36]. На линии клеток HCT116, HT-29 показана способность бета-каротина ингибировать их способность к самообновлению, подавлять экспрессию маркеров D44, CD133, ALDH1A1, NOTCH1, Sox2 и бета-катенина. У мышей с ксенотрансплантатами HCT116 бета-каротин замедлял время и развитие KPP с влиянием на пути Wnt/бета-катенина [23]. Также показана способность бета-каротина ингибировать поляризацию M2 макрофагов и активировать фибробласты в тканях KPP на моделях мышей [22].

В экспериментах на крысах с индуцированным азоксиметаном (АОМ) KPP введение в корм бета-глюкана овса повышало общий антиоксидантный статус со снижением активности супероксиддисмутазы и уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, СРБ) и повышением продукции противовоспалительного IL-10 [25]. Фитоэстрогенный изофлавоноид, изолированный из соевых бобов, генистеин воздействует на циклинзависимые киназы (CDK) и ингибирует сигналинг Nf- $\kappa$ B, стимулируя проапоптотические каспазу-3 и каспазу-9 и способствуя апоптозу клеток KPP [37]. Генистеин значительно снижает жизнеспособность клеток KPP, усиливая экспрессию маркеров ферроптоза и сигнальный путь FoxO3/SLC7A11/GPX4 [38]. Входящий в состав крестоцветных овощей (капуста, особенно брокколи) 4-метил-сульфинил-бутил-изотиоцианат (сульфорафан) в клетках Caco-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 индуцирует апоптоз, усиливая активность каспазы-3 и опосредуя расщепление поли(АДФ-рибоза)полимеразы, важной для восстановления ошибочно спаренных оснований ДНК. Также сульфорафан способствует экспрессии проапоптотической Bax, снижая уровни антиапоптотической Bcl-2. Во многих типах клеток KPP МСБИ вызывает остановку клеточного цикла путем активации p21, p38, JNK. Ингибирование ангиогенеза под влиянием МСБИ происходит за счет влияния на HIF-1 $\alpha$  и VEGF [28].

Ресвератрол (транс-3,4',5-тригидроксистерилбен), содержащийся в ягодах, орехах, кожуре красного винограда [28], ингибировал пентозофосфатный путь с подавлением комплекса фокальной адгезии, подавляя пролиферацию и стимулируя апоптоз клеток HT-29 [30]. Противоопухолевый эффект ресвератрола на клетки KPP обусловлен воздействием на TGF- $\beta$ , подавление экспрессии E-кадгерина и эпителиально-мезенхимального перехода [39]. Ресвератрол умень-

шал ядерную транслокацию NF- $\kappa$ B субъединицы p65, снижал активность NF- $\kappa$ B и фосфорилирование I $\kappa$ B $\alpha$  [40], активировал экспрессию генов супрессоров опухолей p53 и ATM за счет стимуляции двойных разрывов ДНК опухолевых клеток [41]. Действие ликопина помидор на развитие KPP обусловлено мощным антиоксидантным эффектом и нейтрализацией свободных радикалов, смягчением окислительного стресса [6]. В экспериментах на мышцах с индуцированным АОМ и на линии клеток KPP показано протективное действие входящего в состав цитрусовых 5-диметилнобилетина, оказывающего проапоптотическое, противовоспалительное и антипролиферативное действие [31]. У крыс с индуцированным диметилгидразином KPP введение гесперидина усиливало экспрессию белка активина A и Smad4, оказывая противоопухолевое действие [32].

Кверцетин оказывает противоопухолевое действие на KPP за счет модулирования сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -катенина, PI3K/AKT, MAPK/Erk, JNK, or p38, p53, and NF- $\kappa$ B [33]. На линии клеток HCT116 показана способность сезамина снижать экспрессию циклина D1, запускать апоптоз путем активации Bax, ингибирования антиапоптотического Bcl-2 и расщепления каспазы-3 и PARP-1 [34]. Также на мышцах, моделированных по KPP, определено подавление сигналинга NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA под влиянием сезамина [35]. В зеленом чае содержится эпигаллокатехин-3-галлат, который индуцировал иммуногенную клеточную смерть клеток KPP путем активации экспрессии ими белков теплового шока 70 (HSP70), кальретикулина (CRT), группы высокой подвижности (HMGB1) [42]. Витамин D, содержащийся в жирной рыбе, грибах, яйцах и молочных продуктах, вызывает остановку роста и апоптоз клеток KPP, модулируя сигналинг Wnt, репарацию ДНК и работу иммунной системы [9].

Использование пищевых продуктов и их компонентов перспективно для снижения риска развития KPP, а также для повышения эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Однако помимо статистических сравнительных анализов частоты встречаемости KPP у лиц, употребляющих специфические продукты [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], выявленные в экспериментах эффекты нуждаются в клинических исследованиях, позволяющих подтвердить механизмы действия компонентов пищевых продуктов. Так, у пациентов с KPP пероральный прием 1 грамма куркумина в день снижал уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, но повышал экспрессию p53 [43]. Во 2а фазе клинических испытаний у людей с аберрантными очагами в криптах толстой кишки прием 4 грамм куркумина вызывал 40 %-ное

**Таблица. Противоопухолевые механизмы действия компонентов пищи на колоректальный рак**  
**Table. Antitumor mechanisms of dietary components in colorectal cancer**

Название субстрата (пищевой продукт — источник) Substrate name (food product — source)	Механизм противоопухолевого действия Antitumor Mechanism(s)	Объекты исследования Objects of research
Куркумин (куркума) Curcumin (turmeric)	p53- и p21-независимая остановка клеточного цикла, индукция апоптоза и ингибирование сигнальных путей Wnt p53- and p21-independent cell cycle arrest, apoptosis induction, inhibition of Wnt signaling.	Линии клеток HCT-116 [29] HCT-116 cell lines [29]
Ингибиторы Боумана-Бирка (соя, чечевица, нут, горох) Bowman-Birk inhibitors (soy, lentils, chickpeas, peas)	Противовоспалительный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффект Anti-inflammatory, immunomodulatory and antiproliferative effects	Линии клеток KPP [24] CRC cell lines [24]
Рутин (гречиха, овощи, Черный чай, яблоки) Rutin (buckwheat, vegetables, black tea, apples)	Подавление выработки супероксида, адгезии и миграции Suppression of superoxide production, cell adhesion, and migration	Линии клеток Caco-2 и HT29 [36] Caco-2 и HT29 cell lines [36]
Бета-каротин (овощи и фрукты) Beta-carotene (vegetables and fruits)	Ингибирование сигнальных путей Wnt/бета-катенина Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways	Линии клеток HCT116, HT-29 [22, 23] HCT116, HT-29 cell lines [22, 23]
Бета-глюкан (овес) Beta glucan (oats)	Снижение активности супероксиддисмутазы и уровней IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, СРБ, стимуляция экспрессии IL-10 Reduces superoxide dismutase activity and levels of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, CRP; stimulates IL-10 expression	Крысы [25] Rats [25]
Генистеин (соевые бобы) Genistein (soybeans)	Подавление CDK и сигналинга Nf- $\kappa$ B, стимуляция проапоптотических каспазы-3 и -9, способствуя апоптозу и ферроптозу Inhibits CDK and Nf- $\kappa$ B signaling; stimulates proapoptotic caspase-3 and -9; promotes apoptosis and ferroptosis	Линии клеток KPP [37, 38] CRC cell lines [37, 38]
Сульфорофан (капуста) Sulforaphane (cruciferous vegetables)	Индукция апоптоза за счет усиления активности каспазы-3 и через расщепление поли (АДФ-рибоза) полимеразы, снижение уровня Bcl-2 и стимуляция Bax, p21, p38, JNK Induces apoptosis via caspase-3 activation and poly(ADP-ribose) polymerase cleavage; decreases Bcl-2; stimulates Bax, p21, p38, JNK	Линии клеток Caco-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 [28] Caco-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 cell lines [28]
Ресвератрол (орехи, виноград, ягоды) Resveratrol (nuts, grapes, berries)	Подавление комплекса фокальной адгезии и пролиферации, стимуляция апоптоза, ингибирование TGF- $\beta$ , E-кадгерина и эпителиально-мезенхимального перехода, ядерной транслокации NF- $\kappa$ B, p65, фосфорилирования I $\kappa$ B $\alpha$ , активация p53 и ATM Suppresses focal adhesion complex and proliferation; stimulates apoptosis; inhibits TGF- $\beta$ , E-cadherin, EMT; blocks NF- $\kappa$ B/p65 nuclear translocation; activates p53 and ATM	Линии клеток HT-29 [30, 39-41] HT-cell lines [30, 39-41]
Ликопин (томаты) Lycopene (tomatoes)	Антиоксидантный эффект и нейтрализация свободных радикалов Antioxidant effect, neutralization of free radicals	Клинические исследования [6] Clinical trials [6]
5-диметилнобилетин (цитрусовые фрукты) 5-dimethylnobetine (citrus fruits)	Проапоптотическое, противовоспалительное и антипролиферативное действие Pro-apoptotic, anti-inflammatory and anti-proliferative effects	Мыши и на линии клеток KPP [31] Mice and CRC cell line [31]
Гесперидин (цитрусовые фрукты) Hesperidin (citrus fruits)	Усиление экспрессии белка активина A и Smad4 Increases expression of activin A and Smad4 proteins	Крысы [32] Rats [32]
Кверцетин (укроп, фенхель, лук, перец чили, шпинат, ягоды) Quercetin (dill, fennel, onion, chili pepper, spinach, berries)	Модулирование сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -катенина, PI3K/АКТ, MAPK/Erk, JNK, p38, p53 и NF- $\kappa$ B Modulates Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/AKT, MAPK/Erk, JNK, p38, p53 and NF- $\kappa$ B signaling pathways	Мыши и на линии клеток KPP [33] Mice and CRC cell line [33]
Сезамин (кунжут) Sesame (sesame)	Снижение экспрессии циклина D1, запуск апоптоза путем активации Bax, ингибирования антиапоптотического Bcl-2 и расщепления каспазы-3 и PARP-1, подавление сигналинга NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA Reduces cyclin D1; induces apoptosis via Bax activation, Bcl-2 inhibition, caspase-3/PARP-1 cleavage; suppresses NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA signaling	Линии клеток HCT116 [34], мыши [35] HCT116 cell lines [34], mice [35]
Эпигаллокатехин-3-галлат (зеленый чай) Epigallocatechin-3-gallate (green tea)	Индукция иммуногенной клеточной смерти путем активации экспрессии HSP70 Induces immunogenic cell death by activating HSP70 expression	Линии клеток KPP и мыши [42] KRR cell lines and mice [42]
Витамин D (рыба, грибы, яйца, молочные продукты) Vitamin D (fish, mushrooms, eggs, dairy)	Остановка роста и апоптоза клеток KPP, модулирование сигналинга Wnt, репарации ДНК и работы иммунной системы Inhibits CRC cell growth, induces apoptosis; modulates Wnt signaling, DNA repair, and immune function	Метаанализ клинических исследований [9] Meta-analysis of clinical studies [9]

снижение общего количества очагов в криптах [44]. Согласно метаанализу клинических исследований, витамин D увеличивает долгосрочную выживаемость больных КРР [9]. В табл. представлены основные механизмы влияния компонентов пищевых продуктов на КРР. Представляет интерес влияние компонентов пищевых продуктов на эпигенетические механизмы канцерогенеза КРР для разработки новых способов таргетной терапии болезни.

### Эпигенетические эффекты пищевых продуктов на колоректальный рак

Для КРР характерны глобальные изменения эпигенетического ландшафта клеток с гиперметилированием и «молчанием» генов супрессоров опухолей, развитием хромосомной и микросателлитной нестабильности. В связи с этим в настоящее время разрабатываются терапевтические стратегии КРР с ингибированием деацетилаз гистонов HDAC (белинонат, воринонат, доматинонат, ресминонат, панобинонат) и ДНК-метилтрансфераз (азацитидин, децитабин или 5-аза-2-дезоксцитидин, зебуларин) [45]. Средиземноморская диета снижает риск раз-

вития КРР за счет изменения метилирования CpG сайтов гена транскрипционного фактора *RUNX3* [46]. Сульфорафан останавливает клеточный цикл КРР путем снижения активности HDAC с повышением количества ацетилированных гистонов H3, H4, тубулина и p21 [28], а также стимулировал экспрессию гена *Nrf2*, деметилируя его промоторную область за счет ингибирования DNMT [47]. Определена способность куркумина изменять метилирование ДНК в подгруппе частично метилированных генов клеток КРР, тем самым активируя гены супрессоры опухолей [48]. Сероорганическое соединение чеснока, диаллилдисульфид, индуцирует ацетилирование гистонов H4 и H3 в области промоторов генов супрессоров опухолей *CDKN1A* и *p21WAF1*, повышая их экспрессию в клетках Caco-1 и HT-29, тем самым предотвращая пролиферацию клеток и вызывая остановку клеточного цикла [49]. Содержащийся в брокколи 3,3'-дииндолметан подавляет экспрессию HDAC класса 1, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [50]. Терпеноид плодов тыквы кукурбитацин В снижает уровни ДНК-метилтрансфераз DNMT3b, DNMT3a, DNMT1 на клеточных линиях SW480

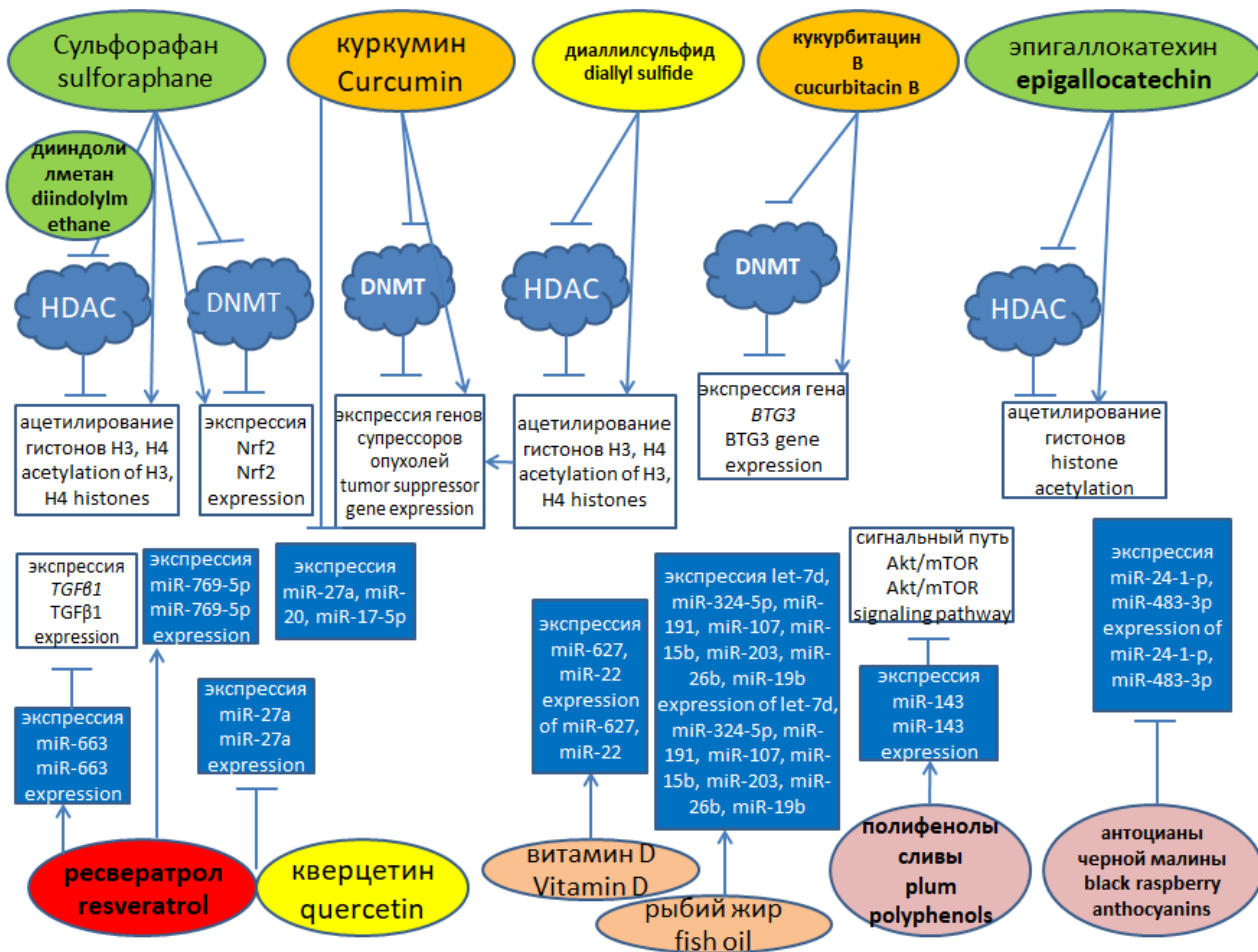


Рис. 2. Схема влияния компонентов пищевых продуктов на развитие колоректального рака  
Fig. 2. Proposed mechanisms of action for dietary components in colorectal carcinogenesis

и Сасо-2, индуцируя экспрессию гена *BTG3* за счет деметилирования ДНК [51]. Эпигаллокатехин оказывает ингибирующий эффект на КРР, останавливая клеточный цикл путем стимуляции DNMT3b и ингибирования HDAC3 [52].

Важное значение в развитии и прогрессировании КРР имеет изменение экспрессии специфических микроРНК, регулирующих множество функциональных генов. Сравнительный анализ генома тканей нормальной толстой кишки и КРР показал гиперметилирование miR124-2, miR129-2, miR124-3, miR137, miR34C, miR34B, miR548G, miR9-3, miR762 и гипометилирование miR1204, miR17HG, miR17, miR18A, miR19A, miR19B1, miR548F5, miR20A, miR548I4. Многие из этих микроРНК принимают участие в метастазировании КРР [53]. Различные компоненты пищевых продуктов способны оказывать воздействие на экспрессию специфических микроРНК в клетках КРР. Так, куркумин снижает экспрессию онкогенных miR-27a, miR-20a и miR-17-5p, препятствуя развитию клеток КРР [54]. Ресвератрол активирует транскрипцию генов miR-769-5p в клетках LoVo, NCM460, SW480 и в экспериментах на мышах, моделированных по КРР [55]. Также ресвератрол на клетках SW480 ингибировал *TGFβ1* за счет активации экспрессии онкосупрессорной miR-663 [56]. На клетках HT-29 определена способность комбинации ресвератрола с кверцетином ингибировать онкогенную miR-27a, активируя таким образом выработку белка цинковых пальцев ZBTB10, подавляющего канцерогенез КРР [57]. Содержащийся в рыбе витамин D усиливает экспрессию онкосупрессорной miR-22, мишенями которой являются гены *NFAT5*, *RERE*, *HNRPH1*, *OGN*, *NELL2* [58]. Воздействуя на метилазу гистонов JMJD1A, витамин D активирует транскрипцию онкосупрессорной miR-627 в клетках КРР [59]. На крысах, моделированных по КРР, рыбий жир подавлял канцерогенез за счет повышения экспрессии miR-324-5p, miR-191, miR-107, miR-15b, let-7d [60] и miR-203, miR-26b, miR-19b [61]. На моделях мышей с КРР грецкие орехи подавляли рост КРР путем повышения уровней miR-297a и снижения — miR-3068, miR-467c, miR-1903 [62]. Полифенолы сливы ингибируют развитие КРР за счет усиления экспрессии miR-143, которая подавляет сигнальный путь Akt/mTOR [63]. Антоцианы черной малины влияют на клетки КРР путем подавления экспрессии miR-483-3p [64] и miR-24-1-p [65], влияющих на сигнальные пути Wnt/бета-катенина. Описанные механизмы влияния компонентов пищевых продуктов на эпигенетические механизмы канцерогенеза могут стать основой для разработки новых способов таргетной терапии КРР (рис. 2).

### Усиление эффективности химиотерапии колоректального рака пищевыми продуктами

Исследование роли компонентов пищи может стать основой для рекомендаций пациентам использования специфической диеты для повышения эффективности лечения. Для этого необходимы клинические исследования, подтверждающие полученные в экспериментах данные. Так, на клеточных линиях HCT-116 куркумин снижал резистентность к 5-фторурацилу путем подавления экспрессии циклина D1, COX-2, АКТ и рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 [66]. На резистентных к оксалиплатину клетках HCT116 куркумин усиливал цитотоксичность препарата и повышал чувствительность HCT116 к лекарству. In vivo на мышах куркумин повышал эффективность оксалиплатина в ингибировании КРР [67]. Ресвератрол и его метаболиты вызывали сенсбилизацию клеток SW620 к оксалиплатину за счет индукции повреждений ДНК и апоптоза [68]. Совместное применение оксалиплатина с сульфорафаном показало повышение противоопухолевой активности в отношении клеток Сасо-2 [69]. Также сульфорафан усиливал эффект PR-104A на клеточные линии HT-29 [70].

Содержащийся в брокколи и цветной капусте дииндолилметан, метаболит индол-3-карбинола, синергетически действовал с 5-фторурацилом, усиливая его ингибирующий эффект на клеточные линии КРР, а также на моделированных по КРР лабораторных животных [50]. Генистеин оказывал синергетическое проапоптотическое действие с 5-фторурацилом за счет усиления экспрессии DR5, образования АФК, с повышением активности каспазы-8 и -9 и подавлением митохондриального мембранного потенциала [37]. Определена способность генистеина усиливать цитотоксический эффект энтиноста (ингибитор деацетилазы гистонов HDAC) в клетках КРР HCT-116 и HT-29, снижая экспрессию CDC25A [26]. Показана способность кверцетина повышать цитотоксичность доксорубина на клетки SW620 за счет ингибирования активности гликопротеина-P, повышая концентрацию доксорубина. Также кверцетин снижает экспрессию SLC1A5 (белок переносчик), что приводит к устранению множественной лекарственной устойчивости клеток SW620 за счет блокирования метаболизма D-глутамата [71]. Омега-3 жирные кислоты, согласно проведенному систематическому обзору, усиливают эффективность и улучшают переносимость химиотерапии КРР [72]. В экспериментах на моделированных по КРР мышах эпигаллокатехин-3-галлат усиливал противоопухолевое дей-

ствие иммунотерапии антителом к CTLA4 за счет стимуляции созревания дендритных клеток и усиления эффекторной функции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов для ремоделирования иммунного микроокружения КРР [42].

### Заключение

В данной обзорной статье описаны компоненты пищевых продуктов, оказывающие противоопухолевое действие на клетки КРР. Поэтому можно рекомендовать больным КРР употреблять больше фруктов и овощей, томатов, кунжута, укропа и лука, цитрусовых, орехов, винограда, куркумы, капусты, овса и сои, в состав которых входят активные компоненты, ингибирующие развитие клеток КРР, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз. Перспективно использование сульфорафана, куркумина, диаллилдиисульфида чеснока, дииндолилметана капусты брокколи, кукурбитацина В тыквы, эпигаллокатехина чая, влияющих на ДНК-метилтрансферазу и деацетилазы гистонов, а также куркумина, ресвератрола, кверцетина, витамина D, рыбьего жира, грецких орехов, полифенолов сливы и антоцианов черной малины, воздействующих на специфические микроРНК в развитии КРР для разработки более эффективных методов лечения, поскольку эпигенетические факторы обратимы. Более того, для куркумина, ресвератрола, сульфорафана, дииндолилметана, генистеина, кверцетина, омега-3 жирных кислот и эпигаллокатехина определена способность устранять химиорезистентность КРР и повышать эффективность противоопухолевой терапии.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morgan E., Arnold M., Gini A., et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72(2): 338-344.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>.
- Amintas S., Dupin C., Boutin J., et al. Bioactive food components for colorectal cancer prevention and treatment: A good match. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(23): 6615-6629.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2036095>.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 8(4): 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52>.
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(4): 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52> (In Rus)].
- Zhong Y., Zhu Y., Li Q., et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(6): 1214-1225.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa083>.
- Parra-Soto S., Ahumada D., Petermann-Rocha F., et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med*. 2022; 20(1): 79.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02257-9>.
- Jiang Z., Chen H., Li M., et al. Associations between colorectal cancer risk and dietary intake of tomato, tomato products, and lycopene: evidence from a prospective study of 101,680 US adults. *Front Oncol*. 2023; 13: 1220270.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1220270>.
- Arayici M.E., Mert-Ozuek N., Yalcin F., et al. Soluble and insoluble dietary fiber consumption and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2022; 74(7): 2412-2425.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2008990>.
- Kyro C., Skeie G., Loft S., et al. Intake of whole grains from different cereal and food sources and incidence of colorectal cancer in the Scandinavian HELGA cohort. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 1363-1374.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0215-z>.
- Xu Y., Qian M., Hong J., et al. The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(7): 1329-1344.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03879-w>.
- Zhou X., Qian H., Zhang D., Zeng L. Garlic intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(1): e18575.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018575>.
- Watling C.Z., Schmidt J.A., Dunneram Y., et al. Risk of cancer in regular and low meat-eaters, fish-eaters, and vegetarians: a prospective analysis of UK Biobank participants. *BMC Med*. 2022; 20(1): 73.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02256-w>.
- de Vogel J., Jonker-Termont D.S., van Lieshout E.M., et al. Green vegetables, red meat and colon cancer: chlorophyll prevents the cytotoxic and hyperproliferative effects of haem in rat colon. *Carcinogenesis*. 2005; 26(2): 387-93.-DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh331>.
- Chiavarini M., Bertarelli G., Minelli L., Fabiani R. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017; 9(5): 514.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9050514>.
- Seyyed-salehi M.S., Mohebbi E., Tourang F., et al. Association of dietary nitrate, nitrite, and n-nitroso compounds intake and gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Toxics*. 2023; 11(2): 190.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11020190>.
- Isaksen I.M., Dankel S.N. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2023; 42(6): 919-928.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018>.
- Kliemann N., Al Nahas A., Vamos E.P., et al. Ultra-processed foods and cancer risk: from global food systems to individual

- exposures and mechanisms. *Br J Cancer*. 2022; 127(1): 14-20.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01749-y>.
17. Bruk M.A., Spirin A.V., Khatipov S.A., Kozlova N.V. Radiation-enhanced thermal depolymerization of polytetrafluoroethylene. *High Energy Chemistry*. 2004; 38(4): 239-245.-DOI: <https://doi.org/10.1023/b:hiiec.0000035411.02865.e8>.
  18. Consonni D., Straif K., Symons J.M., et al. Cancer risk among tetrafluoroethylene synthesis and polymerization workers. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(3): 350-358.-DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kws588>.
  19. Gamboa-Loira B., López-Carrillo L., Mar-Sánchez Y., et al. Epidemiologic evidence of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. 2022; 290: 133237.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133237>
  20. Michels N., Specht I.O., Heitmann B.L., et al. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021; 79(7): 758-776.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa061>.
  21. McGee E.E., Kim C.H., Wang M., et al. Erythrocyte membrane fatty acids and breast cancer risk by tumor tissue expression of immuno-inflammatory markers and fatty acid synthase: a nested case-control study. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 78.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01316-4>.
  22. Lee N.Y., Kim Y., Kim Y.S., et al.  $\beta$ -Carotene exerts anti-colon cancer effects by regulating M2 macrophages and activated fibroblasts. *J Nutr Biochem.* 2020; 82: 108402.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108402>.
  23. Lee K.E., Kwon M., Kim Y.S., et al.  $\beta$ -carotene regulates cancer stemness in colon cancer *in vivo* and *in vitro*. *Nutr Res Pract.* 2022; 16(2): 161-172.-DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.2.161>.
  24. Clemente A., Carmen Marín-Manzano M., Jiménez E., et al. The anti-proliferative effect of TI1B, a major Bowman-Birk isoinhibitor from pea (*Pisum sativum* L.), on HT29 colon cancer cells is mediated through protease inhibition. *Br J Nutr.* 2012; 108(1): S135-44.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S000711451200075X>.
  25. Wilczak J., Prostek A., Dziendzikowska K., et al. Oat beta-glucan as a metabolic regulator in early stage of colorectal cancer-a model study on azoxymethane-treated rats. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(9): 4635.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094635>.
  26. Alqalalwah N.A., Abbas M.M., Abbas M.A., et al. Genistein potentiated the cytotoxic effect of entinostat in colorectal cancer cell lines. *Res Pharm Sci.* 2025; 20(3): 408-415.-DOI: [https://doi.org/10.4103/RPS.RPS\\_59\\_24](https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_59_24).
  27. Arayici M.E., Basbınar Y., Ellidokuz H. High and low dietary fiber consumption and cancer risk: a comprehensive umbrella review with meta-meta-analysis involving meta-analyses of observational epidemiological studies. *Crit. Rev Food Sci Nutr.* 2023; 28: 1-14.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2298772>.
  28. Yin T.F., Wang M., Qing Y., et al. Research progress on chemopreventive effects of phytochemicals on colorectal cancer and their mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(31): 7058-68.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7058>.
  29. Jaiswal A.S., Marlow B.P., Gupta N., Narayan S. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene.* 2002; 21(55): 8414-27.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205947>.
  30. Vanamala J., Radhakrishnan S., Reddivari L., et al. Resveratrol suppresses human colon cancer cell proliferation and induces apoptosis via targeting the pentose phosphate and the talin-FAK signaling pathways-A proteomic approach. *Proteome Sci.* 2011; 9(1): 49.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-5956-9-49>.
  31. Song M., Lan Y., Wu X., et al. The chemopreventive effect of 5-demethylnobiletin, a unique citrus flavonoid, on colitis-driven colorectal carcinogenesis in mice is associated with its colonic metabolites. *Food Funct.* 2020; 11(6): 4940-4952.-DOI: <https://doi.org/10.1039/d0fo00616e>.
  32. El-Deek S.E.M., Abd-Elghaffar S.K.H., Hna R.S., et al. Effect of hesperidin against induced colon cancer in rats: Impact of smad4 and activin a signaling pathway. *Nutr Cancer.* 2022; 74(2): 697-714.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1907424>.
  33. Neamtu A.A., Maghiar T.A., Alaya A., et al. A comprehensive view on the quercetin impact on colorectal cancer. *Molecules.* 2022; 27(6): 1873.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27061873>.
  34. Wang X., Qiao J., Zou C., et al. Sesamin induces cell cycle arrest and apoptosis through p38/C-Jun N-terminal kinase mitogen-activated protein kinase pathways in human colorectal cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2021; 32(3): 248-256.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001031>.
  35. Huang Y., Liu Z., Li L., et al. Sesamin inhibits hypoxia-stimulated angiogenesis via the NF- $\kappa$ B p65/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA signaling pathway in human colorectal cancer. *Food Funct.* 2022; 13(17): 8989-8997.-DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo00345g>.
  36. Ben Sghaier M., Pagano A., Mousslim M., et al. Rutin inhibits proliferation, attenuates superoxide production and decreases adhesion and migration of human cancerous cells. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 1972-1978.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.001>.
  37. Cal Dogan T., Aydın Dilsiz S., Canpınar H., Ündeğer Bucurgat Ü. Genistein enhances TRAIL-mediated apoptosis through the inhibition of XIAP and DcR1 in colon carcinoma cells treated with 5-fluorouracil. *Turk J Pharm Sci.* 2024; 21(1): 7-24.-DOI: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2023.60543>.
  38. Liu L., Qiu Y., Peng Z., et al. Genistein induces ferroptosis in colorectal cancer cells via FoxO3/SLC7A11/GPX4 signaling pathway. *J Cancer.* 2024; 15(20): 6741-6753.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.95775>.
  39. Ji Q., Liu X., Han Z., et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF $\beta$ 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer.* 2015; 15: 97.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1119-y>.
  40. Wang Z., Zhang L., Ni Z., et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF- $\kappa$ B signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity. *Tumour Biol.* 2015; 36(12): 9499-510.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3636-3>.
  41. Demoulin B., Hermant M., Castrogiovanni C., et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53-dependent apoptosis. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29(5): 1156-65.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.04.015>.
  42. Lei J., Chen J., Chen J., et al. Epigallocatechin-3-gallate induces immunogenic cell death and enhances cancer immunotherapy in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Com-*

- mun. 2024; 736: 150907.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.150907>.
43. He Z.Y., Shi C.B., Wen H., et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest.* 2011; 29(3): 208-13.-DOI: <https://doi.org/10.3109/07357907.2010.550592>.
  44. Carroll R.E., Benya R.V., Turgeon D.K., et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(3): 354-64.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0098>.
  45. Roy S., Deka D., Kondaveeti S.B., et al. An overview of potential of natural compounds to regulate epigenetic modifications in colorectal cancer: a recent update. *Epigenetics*. 2025; 20(1): 2491316.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2025.2491316>.
  46. Fasanelli F., Giraud M.T., Vineis P., et al. DNA methylation, colon cancer and Mediterranean diet: results from the EPIC-Italy cohort. *Epigenetics*. 2019; 14(10): 977-988.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1629230>.
  47. Zhou J.W., Wang M., Sun N.X., et al. Sulforaphane-induced epigenetic regulation of Nrf2 expression by DNA methyltransferase in human caco-2 cells. *Oncol Lett.* 2019; 18(3): 2639-2647.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10569>.
  48. Link A., Balaguer F., Shen Y., et al. Curcumin modulates DNA methylation in colorectal cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57709.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057709>.
  49. Shoaib S., Ansari M.A., Ghazwani M., et al. Prospective epigenetic actions of organo-sulfur compounds against cancer: perspectives and molecular mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 697.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030697>.
  50. Zhang J., Zou S., Zhang Y., et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances fluorouracil sensitivity via inhibition of pyrimidine metabolism in colorectal cancer. *Metabolites*. 2022; 12(5): 410.-DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12050410>.
  51. Mao D., Liu A.H., Wang Z.P., et al. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in colorectal cancer by modulating methylation status of BTG3. *Neoplasma*. 2019; 66(4): 593-602.-DOI: [https://doi.org/10.4149/neo\\_2018\\_180929N729](https://doi.org/10.4149/neo_2018_180929N729).
  52. Cabang A.B., Fang Y., Morris J., et al. Epigallocatechin gallate inhibits colon cancer cell proliferation by modulating epigenetic enzymes (DNMTs, HDACs, and HATs). *Cancer Res*. 2014; 74: 410-410.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-410>.
  53. Patil N., Abba M.L., Zhou C., et al. Changes in methylation across structural and MicroRNA genes relevant for progression and metastasis in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(23): 5951.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13235951>.
  54. Predecka-Wróbel M., Pigoń-Zajac D., Sondej D., et al. Can dietary actives affect mirnas and alter the course or prevent colorectal cancer? *Int J Mol Sci*. 2023; 24(12): 10142.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241210142>.
  55. Liu H., Zhang L., Hao L., Fan D. Resveratrol inhibits colorectal cancer cell tumor property by activating the miR-769-5p/MSI1 pathway. *Mol Biotechnol*. 2025; 67(5): 1893-1907.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01167-w>.
  56. Tili E., Michaille J.J., Alder H., et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGFβ signaling pathway in SW480 cells. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 2057-2065.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.003>.
  57. Del Follo-Martinez A., Banerjee N., Li X., et al. Resveratrol and quercetin in combination have anticancer activity in colon cancer cells and repress oncogenic microRNA-27a. *Nutr Cancer*. 2013; 65(3): 494-504.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.725194>.
  58. Alvarez-Díaz S., Valle N., Ferrer-Mayorga G., et al. MicroRNA-22 is induced by vitamin D and contributes to its antiproliferative, antimigratory and gene regulatory effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(10): 2157-65.-DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds031>.
  59. Padi S.K.R., Zhang Q., Rustum Y.M. et al. MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology*. 2013; 145: 437-446.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.012>.
  60. Davidson L.A., Wang N., Shah M.S., et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids modulate carcinogen-directed non-coding microRNA signatures in rat colon. *Carcinogenesis*. 2009; 30: 2077-2084.-DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp245>.
  61. Shah M.S., Schwartz S.L., Zhao C., et al. Integrated microRNA and mRNA expression profiling in a rat colon carcinogenesis model: Effect of a chemo-protective diet. *Physiol. Genom.* 2011; 43: 640-654.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00213.2010>.
  62. Tsoukas M.A., Ko B.J., Witte T.R., et al. Dietary walnut suppression of colorectal cancer in mice: Mediation by miRNA patterns and fatty acid incorporation. *J Nutr Biochem*. 2015; 26: 776-783.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.02.009>.
  63. Banerjee N., Kim H., Talcott S.T., et al. Plum polyphenols inhibit colorectal aberrant crypt foci formation in rats: Potential role of the miR-143/protein kinase B/mammalian target of rapamycin axis. *Nutr Res*. 2016; 36: 1105-1113.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.008>.
  64. Guo J., Yang Z., Zhou H., et al. Upregulation of DKK3 by miR-483-3p plays an important role in the chemoprevention of colorectal cancer mediated by black raspberry anthocyanins. *Mol Carcinog*. 2020; 59(2): 168-178.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23138>.
  65. Zhang H., Guo J., Mao L., et al. Up-regulation of miR-24-1-5p is involved in the chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins. *Br J Nutr*. 2019; 122(5): 518-526.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114518003136>.
  66. Patel B.B., Gupta D., Elliott A.A., et al. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res*. 2010; 30(2): 319-25.
  67. Howells L.M., Sale S., Sriramareddy S.N., et al. Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2011; 129(2): 476-86.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25670>.
  68. Aires V., Limagne E., Cotte A.K., et al. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Molec Nutr Food Res*. 2013; 57: 1170-1181.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200766>.
  69. Kaminski B.M., Weigert A., Brüne B., et al. Sulforaphane potentiates oxaliplatin-induced cell growth inhibition in colorectal cancer cells via induction of different modes of cell death. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(5): 1167-78.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1413-y>.
  70. Erzinger M.M., Bovet C., Hecht K.M., et al. Sulforaphane preconditioning sensitizes human colon cancer cells towards

- the bioreductive anticancer prodrug PR-104A. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150219.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150219>.
71. Zhou Y., Zhang J., Wang K., et al. Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter. *Eur J Pharmacol*. 2020; 881: 178185.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173185>.
72. Volpato M., Hull M.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37(2-3): 545-555.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9744-y>.
- Поступила в редакцию / Received / 26.08.2025  
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.09.2025  
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рустам Наилевич Мустафин / Rustam N. Mustafin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;  
eLibrary SPIN: 4810-2534; Researcher ID (WOS): S-2194-2018, Autor ID (Scopus): 56603137500.

