

О. М. Пуськов, М. А. Мунько, Т. А. Карацуба

Вплив антикоагулянтів непрямой дії на процеси метастазування

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: метастазування,
антикоагулянти непрямой дії, похідні
кумарину

Метастатична дисемінація пухлин через кровотік є найважливішою перешкодою для ефективного лікування злоякісних захворювань і основною причиною смерті більшості пацієнтів [1]. Метастазування злоякісних новоутворень дуже часто супроводжується гіперкоагуляцією крові. Завадити цьому процесу можуть антикоагулянти прямої та непрямой дії.

Аналізу даних літератури щодо впливу антикоагулянтів прямої дії на процеси метастазування ми присвятили окрему роботу [2]. Сьогодні багато досліджень демонструють, що деякі антикоагулянти непрямой дії також впливають на метастазування [1, 3–6].

Серед антикоагулянтів непрямой дії нині широко використовуються похідні кумарину (кумарини), похідні дикумарину (дикумарини) та похідні індандіону.

Мета дослідження – аналіз й узагальнення даних літератури щодо антиметастатичної активності антикоагулянтів непрямой дії (групи кумарину).

Загалом кумарини виявляють широкий спектр біологічних ефектів, а саме: протизапальні [7–11], антикоагулянтні, антигіпертензивні, антиоксидантні [8, 10], протисудомні [8,

11], антидіабетичні [8, 10, 12], протівірусні [8, 13–15], протимікробні [8, 10, 15], протигрибкові [8, 15] та нейропротекторні [8].

Крім того, кумарини демонструють значне інгібування різних видів пухлин людини, а саме: рак молочної залози [16–19], рак шийки матки [20], рак товстої кишки, рак шлунка, рак підшлункової залози [19, 21], рак легенів, рак сечового міхура, лейкемію, рак простати, рак яєчників і деякі ін. [19].

Доклінічні дослідження антиметастатичної активності антикоагулянтів непрямой дії (групи кумарину)

Сьогодні серед кумаринових антикоагулянтів непрямой дії застосовуються такі препарати, як варфарин, аценокумарол і фенпрокумон.

Варфарин. Препарат запобігає зсіданню крові шляхом інгібування C_1 -субодиниці ферменту епоксидредуктази вітаміну К, що, як наслідок, пригнічує синтез протромбіну, факторів коагуляції X, VII, IX, протеїнів C і S [9, 22].

У терапевтичних дозах варфарин знижує швидкість синтезу факторів зсідання крові, які залежать від вітаміну К, приблизно на 30–50 % [23]. S-варфарин проявляє антикоагулянтні властивості в 3–5 разів сильніше, ніж R-варфарин [24].

Варфарин пригнічує метастазування на різних моделях метастазуючих пухлин у тварин [4, 25–29]. G. F. Smith та співавт. виявлено кореляцію

антикоагулянтної, антитромботичної й антиметастатичної ефективності варфарину *in vivo* на моделі аденокарциноми простати РА-III у щурів [5].

Дослідженнями *in vitro* показано значну інгібуючу дію варфарину та тінзапарину, що є низькомолекулярним гепарином (НМГ), на основний фактор росту фібробластів bFGF (індуктор ангиогенезу) [30]. А ангиогенез, як загальновідомо, відіграє значну роль у пухлинній прогресії та метастазуванні.

На додаток, V. Bobek та співавт. продемонстровано більший антиадгезивний вплив варфарину на ракові клітини, ніж у гепаринів [6]. Цей вплив може бути одним із механізмів їхньої антиметастатичної активності.

Аценокумарол. Це – синтетичний препарат, один із найбільш широко використовуваних пероральних антикоагулянтів. Механізм його антикоагулянтної дії такий самий як у варфарину. S-аценокумарол менш ефективний *in vivo* як антикоагулянт, ніж R-аценокумарол [31]. Є також суттєва різниця в фармакокінетиці та фармакодинаміці енантіомерів аценокумаролу [32].

Антиметастатичну активність аценокумаролу продемонстрував M. Lawiński та співавт. у щурів із саркомою Йошида [33].

Крім того, ця дослідницька група вивчила вплив аценокумаролу на систему зсідання крові в щурів [34], а також на частоту метастазів і виживання в щурів з імплантованою та потім видаленою саркомою Йошида [35].

Фенпрокумон. Цей засіб є пероральним антикоагулянтом тривалої дії. Механізм його антикоагулянтної активності, як у варфарину й аценокумаролу, пов'язаний із блокадою вітамін К-залежного синтезу факторів зсідання крові.

Фенпрокумон має більший період напіввиведення порівняно з аценокумаролом [36].

Що стосується антиметастатичної дії, то спочатку її показано B. Nagmar і співавт. на метастазуючій у легені рабдіоміосаркомі в мишей [37]. Потім антиметастатичну активність фенпрокумону продемонстрував P. Hilgard і співавт. щодо спонтанно метастазуючої мишачої моделі 3LL [38]. До того ж вони запропонували один із механізмів такої дії [39].

Отже, усі три представники цієї групи демонструють антиметастатичну дію в досліджах на тваринах. Варфарин виявився найвивченішим препаратом щодо антиметастатичної активності серед кумаринових антикоагулянтів.

Доклінічне вивчення інших похідних кумарину з антиметастатичною активністю

Натепер виявлено понад 1300 кумаринів у рослинах, бактеріях і грибах [15]. В останні десять років показано антиметастатичну активність 4-фторфенілацетамід-ацетилкумарину [40] і похідних ізоксазоло- та тіазолокумарину [41].

Водночас як протипухлинні й антиметастатичні засоби заслуговують на увагу похідні сульфаніламідів кумарину [42] і похідні бензилсульфону кумарину [43], а також деякі природні кумарини [44].

Одним із перспективних напрямів досліджень є конструювання гібридів, в яких кумарин використовується як каркас для інших біологічно активних речовин [10, 45].

Останнім часом увага дослідників прикута до таких похідних кумарину, як ескулетин (викликає апоптоз пухлинних клітин різного гістогенезу [46, 47] і має антиметастатичні властивості [48]) і фраксетин [48], а

також до 6, 7-гетероциклічних гібридів кумарину [49].

Крім того, S. Prateetongkum та співавт. продемонстрували антипроліферативну активність нещодавно синтезованих дигідрооксепінокумаринів [50]. Можливо, серед них будуть виявлені речовини з антиметастатичною дією.

Таким чином, цілий ряд природних і синтетичних похідних кумарину проявляє антиметастатичні властивості, що потребує подальшого вивчення.

Клінічні дослідження щодо ефективності застосування антикоагулянтів непрямої дії (групи кумарину) в онкохворих

Протягом останніх років у науковій літературі обговорюються питання щодо ефективності застосування антикоагулянтної терапії, зокрема, антикоагулянтами непрямої дії в лікуванні онкологічних хворих із метою збільшення тривалості їхнього життя, впливу антитромботичних засобів на ріст і метастазування пухлин [51–53].

Чи позитивний ефект від тривалого прийому антагоністів вітаміну К у кінцевому підсумку вплине на смертність, пов'язану з раком, або лікування просто відкладає клінічну картину раку, і згодом буде спостерігатися негативний вплив – це питання, яке може бути вирішене тільки у великих рандомізованих дослідженнях із тривалими періодами спостереження [54].

Щодо впливу варфарину на виживання онкологічних хворих, то такі дослідження були проведені. У проспективному клінічному дослідженні 1981 року повідомлялося, що терапія варфарином покращує виживання пацієнтів із дрібноклітинним раком легенів [55]. Але цей висновок так і не був підтверджений.

Подальші дослідження, які було зосереджено на колоректальному та метастатичному раку молочної залози, не показали значної дії варфарину на загальне виживання [56, 57].

Клінічне вивчення впливу аценокумаролу та варфарину порівняно з НМГ дальтепарином в онкохворих із венозною тромбоемболією в дослідженні A. Y. Y. Lee та співавт. [58] також не дало вагомих результатів.

У популяційному дослідженні (2021 р.), що включало понад 9700 пацієнтів [59], застосування варфарину було пов'язане з деяким покращанням загального виживання порівняно з НМГ серед онкологічних пацієнтів із діагностованою венозною тромбоемболією.

Як підсумок, клінічні дослідження щодо ефективності застосування кумаринових антикоагулянтів в онкохворих, зокрема й за метастазування, були зосереджені на використанні варфарину та, у меншій мірі, аценокумаролу, і не продемонстрували переконливих результатів (окрім дослідження 1981 року).

Основні механізми антиметастатичної активності похідних кумарину

Цей розділ присвячений узагальненню даних літератури щодо першорядних механізмів антиметастатичної дії кумаринів.

Гальмування ангиогенезу. Ураховуючи велику роль ангиогенезу в прогресуванні злоякісних новоутворень і метастазуванні, дослідження нових і потенційних антиангіогенних сполук має важливе значення для боротьби з ними [60].

І такі сполуки знайдені серед представників групи кумаринів антикоагулянтів непрямої дії. Так, дослідження *in vitro* продемонстрували

значний інгібуючий ефект варфарину та НМГ тінзапарину на bFGF [30]. А bFGF, як відомо, є індуктором ангіогенезу.

Крім того, деякі природні та синтетичні кумарини показують *in vitro* пригнічення ангіогенезу [61, 62]. Антиангіогенну активність також виявлено в трифенілетилен-кумаринового гібрида ТСН-5с [63].

Модуляція шляху PI3K/AKT/mTOR. Шлях PI3K/AKT/mTOR відіграє вирішальну роль у модуляції клітинного циклу, життєздатності клітин, проліферації, диференціації та метастазуванні [64, 65].

Відома різниця ролі AKT1 і AKT2 у регуляції міграції клітин [66]. Наприклад, надмірна експресія AKT2/протеїнкінази B β призводить до підвищення регуляції β_1 -інтегринів, збільшення інвазії та метастазування клітин раку молочної залози та яєчників людини [67]. З іншого боку, надмірна експресія активованого AKT1 у трансгенних пухлинах молочної залози мишей ErbB2 знижує їхній метастатичний потенціал, але посилює проліферацію [68].

Останнім часом показано, що синтетичне похідне кумарину (4-фторфенілацетамід-ацетилкумарин) перешкоджає клітинному циклу на стадії G0/G1, індукує апоптоз і пригнічує метастазування через ROS-опосередковані сигнальні шляхи p53 і AKT у клітинах A549 [40].

Інгібування карбоангідраз. Карбоангідрази (КФ 4.2.1.1) – це сімейство металоферментів, що містять цинк. Вони відповідають за каталіз реакції між вуглекислим газом і водою з утворенням вугільної кислоти, бікарбонату та іонів водню [21]. Встановлено, що карбоангідрази присутні в клітинах прокаріотів та еукаріотів [69].

Добре відомо, що карбоангідрази відіграють вагомий роль у рості та метастатичному поширенні первинних пухлин, а також у розвитку резистентності до хіміотерапії [70–72].

Перше повідомлення про те, що природний кумарин діє як інгібітор карбоангідрази, надійшло в 2008 році [73]. Натепер показано, що кумарини діють як інгібітори α -карбоангідрази ссавців, а також пригнічують бактеріальні α -карбоангідрази [74].

Пригнічення диференціації пухлинно-асоційованих макрофагів (TAMs) у мікрооточенні пухлини. Сьогодні визнано роль TAMs у прогресуванні раку, хіміорезистентності, ангіогенезу та метастазуванні [75, 76]. Багато досліджень свідчить про те, що TAMs є промоторами метастазування в мікрооточенні пухлини [77].

Показано, що похідні кумаринів ескулетин і фраксетин та деякі ін. викликають інгібування диференціації TAMs у мікрооточенні пухлини [48, 78].

Останні дослідження цього напрямку виявили ефективні флуоресцентні інгібітори на основі кумарину, що викликають пригнічення диференціації TAMs. Так, F. Ren та співавт. [79] показали, що флуоресцентна сполука RF-7 перетворює TAMs M₂-типу на імуночутливі макрофаги M₁-типу.

Висновки

На моделях метастазуючих пухлин у тварин препарати групи кумарину антикоагулянтів непрямої дії зменшують ріст і метастазування первинної пухлини та збільшують тривалість життя.

Клінічні дослідження щодо застосування антикоагулянтів непрямої дії в онкохворих, зокрема й за метастазування, виявились недостатньо переконливими.

Щодо механізмів антиметастатичної активності антикоагулянтів непрямой дії групи кумаринів, то найсуттєвішими ми вважаємо наступні: гальмування ангиогенезу, модуля-

цію шляху РІЗК/АКТ/мTOR, інгібування карбоангідраз і пригнічення диференціації ТАМs у мікрооточенні пухлини.

1. McCulloch P., George W. D. Warfarin inhibition of metastasis: the role of anticoagulation. *Br. J. Surg.* 1987. V. 74, No. 10. P. 879–883.
2. Пуськов О. М., Мунько М. А., Карацуба Т. А. Вплив антикоагулянтів прямої дії на процеси метастазування. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 1. С. 43–52.
3. Hejna M., Raderer M., Zielinski C. C. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. V. 91, No. 1. P. 22–36.
4. Vitamin K-dependent procoagulant in cancer cells: a potential target for the antimetastatic effect of warfarin? M. B. Donati, M. C. Roncaglioni, A. Falanga et al. *Haemostasis*. 1986. V. 16, No. 3–4. P. 288–294.
5. Correlation of the in vivo anticoagulant, antithrombotic, and antimetastatic efficacy of warfarin in the rat. G. F. Smith, B. L. Neubauer, J. L. Sundboom et al. *Thromb. Res.* 1988. V. 50, No. 1. P. 163–174.
6. Bobek V., Kovařík J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed. Pharmacother.* 2004. V. 58, No. 4. P. 213–219.
7. Han H. J., Hyun C. G. Acenocoumarol exerts anti-inflammatory activity via the suppression of NF- κ B and MAPK pathways in RAW 264.7 cells. *Molecules*. 2023. V. 28, No. 5. P. 2075.
8. Venugopala K. N., Rashmi V., Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed. Res. Int.* 2013. V. 2013, No. 1. P. 963248.
9. Marine biological macromolecules and chemically modified macromolecules; potential anticoagulants. P. Chandika, P. Tennakoon, T. H. Kim et al. *Mar. Drugs*. 2022. V. 20, No. 10. P. 654.
10. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for therapeutic coumarin hybrids. H. Singh, J. V. Singh, K. Bhagat et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2019. V. 27, No. 16. P. 3477–3510.
11. Synthesis and investigation of anti-inflammatory and anticonvulsant activities of novel coumarin-diacetylated hydrazide derivatives. O. Tapanyigit, O. Demirkol, E. Güler et al. *Arab. J. Chem.* 2020. V. 13, No. 12. P. 9105–9117.
12. Li H., Yao Y., Li L. Coumarins as potential antidiabetic agents. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017. V. 69, No. 10. P. 1253–1264.
13. Plant coumarins with anti-HIV activity: isolation and mechanisms of action. A. D. Sharapov, R. F. Fatykhov, I. A. Khalymbadza et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24, No. 3. P. 2839.
14. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. M. Z. Hassan, H. Osman, M. A. Ali, M. J. Ahsan. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. V. 123. P. 236–255.
15. Tsvileva O. M., Koftin O. V., Evseeva N. V. Coumarins as fungal metabolites with potential medicinal properties. *Antibiotics*. 2022. V. 11, No. 9. P. 1156.
16. Inclusion of a 5-fluorouracil moiety in nitrogenous bases derivatives as human carbonic anhydrase IX and XII inhibitors produced a targeted action against MDA-MB-231 and T47D breast cancer cells. A. Petreni, A. Bonardi, C. Lomelino et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. V. 190. P. 112.
17. VEGFR-2 inhibiting effect and molecular modeling of newly synthesized coumarin derivatives as anti-breast cancer agents. E. Y. Ahmed, N. A. A. Latif, M. F. El-Mansy et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2020. V. 28, No. 5. P. 115328.
18. Musa M. A., Cooperwood J. S., Khan M. O. F. A review of coumarin derivatives in pharmacotherapy of breast cancer. *Curr. Med. Chem.* 2008. V. 15, No. 26. P. 2664–2679.
19. Khursheed A., Jain V. Medicinal research progress of natural coumarin and its derivatives. *The Natural Products Journal*. 2021. V. 11, No. 5. P. 648–662.
20. Discovering the structure–activity relationships of different O-prenylated coumarin derivatives as effective anticancer agents in human cervical cancer cells. E. H. Maleki, A. R. Bahrami, H. Sadeghian, M. M. Matin. *Toxicol. In Vitro*. 2020. V. 63. P. 104745.
21. Coumarins and gastrointestinal cancer: a new therapeutic option? Z. Banikazemi, S. M. Mirazimi, F. Dashti et al. *Front. Oncol.* 2021. V. 11. P. 752784.
22. Warfarin and vitamin K epoxide reductase: a molecular accounting for observed inhibition. S. Wu, X. Chen, D. Y. Jin et al. *Blood*. 2018. V. 132, No. 6. P. 647–657.
23. Horton J. D., Bushwick B. M. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am. Fam. Physician*. 1999. V. 59, No. 3. P. 635–646.

-
24. Решетняк Т. М. Варфарин в терапии антифосфолипидного синдрома. *Современная ревматология*. 2008. № 2. С. 20–31.
 25. Brown J. M. A study of the mechanism by which anticoagulation with warfarin inhibits blood-borne metastases. *Cancer Res.* 1973. V. 33, No. 6. P. 1217–1224.
 26. Frischkorn R., Rath W., Doench K. The influencing of rat-tail tumors with and without irradiation. *Strahlentherapie*. 1976. V. 151, No. 3. P. 214–221.
 27. Rationale and experimental design for the VA cooperative study of anticoagulation (warfarin) in the treatment of cancer. L. R. Zacharski, W. G. Henderson, F. R. Rickles et al. *Cancer*. 1979. V. 44, No. 2. P. 732–741.
 28. Williamson R. C., Lyndon P. J., Tudway A. J. Effects of anticoagulation and ileal resection on the development and spread of experimental intestinal carcinomas. *Br. J. Cancer*. 1980. V. 42, No. 1. P. 85–94.
 29. Maat B. Selective macrophage inhibition abolishes warfarin-induced reduction of metastasis. *Br. J. Cancer*. 1980. V. 41, No. 2. P. 313.
 30. Mousa S. A. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002. V. 28, No. 1. P. 45–52.
 31. Anticoagulant activity of the enantiomers of acenocoumarol. T. Meinertz, W. Kasper, C. Kahl et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1978. V. 5, No. 2. P. 187–188.
 32. Thijssen H. H., Baars L. G., Driitij-Reijnders M. J. Stereoselective aspects in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acenocoumarol and its amino and acetamido derivatives in the rat. *Drug Metab. Dispos.* 1985. V. 13, No. 5. P. 593–597.
 33. The influence of Yoshida sarcoma, ε-aminocaproic acid and sintrom on the blood clotting system in rats. M. Kotschy, M. Grzebieluch, J. Szacki, M. Lawiński. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 1971. V. 19, No. 4. P. 515–522.
 34. The influence of prolonged administration of ε-aminocaproic acid and sintrom on metastases of Yoshida sarcoma to the lungs in rats. M. Lawiński, J. Szacki, M. Grzebieluch, M. Kotschy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 1971. V. 19, No. 4. P. 523–532.
 35. Szacki J., Lawiński M., Grzebieluch M. Survival and frequency of pulmonary metastases in rats with implanted and removed primary Yoshida sarcoma after treatment with ε-aminocaproic acid and sintrom. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 1973. V. 21, No. 5. P. 763–766.
 36. Галстян Г. М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематология и трансфузиология*. 2012. Т. 57, № 2. С. 7–21.
 37. Hagmar B., Boeryd B. Effect of heparin, epsilon-aminocaproic acid and protamine on spontaneous metastasis formation from resectable tail-tumours. *Pathol. Eur.* 1968. V. 3, No. 4. P. 509–520.
 38. Oral anticoagulation in the treatment of a spontaneously metastasising murine tumour (3LL). P. Hilgard, H. Schulte, G. Wetzig et al. *Br. J. Cancer*. 1977. V. 35, No. 1. P. 78–85.
 39. Hilgard P., Maat B. Mechanism of lung tumour colony reduction caused by coumarin anticoagulation. *Eur. J. Cancer*. 1979. V. 15, No. 2. P. 183–187.
 40. A synthetic coumarin derivative (4-fluorophenylacetamide-acetyl coumarin) impedes cell cycle at G0/G1 stage, induces apoptosis, and inhibits metastasis via ROS-mediated p53 and AKT signaling pathways in A549 cells. S. Umar, R. Soni, S. D. Durgapal et al. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020. V. 34, No. 10. P. e22553.
 41. Potential antiproliferative effect of isoxazolo- and thiazolo coumarin derivatives on breast cancer mediated bone and lung metastases. L. Ballazhi, E. Popovski, A. Jashari et al. *Acta Pharm.* 2015. V. 65, No. 1. P. 53–63.
 42. Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis. X. Y. Lu, Z. C. Wang, S. Z. Ren et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26, No. 15. P. 3491–3498.
 43. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of benzylsulfone coumarin derivatives as anti-cancer agents. T. Wang, T. Peng, X. Wen et al. *Molecules*. 2019. V. 24, No. 22. P. 4034.
 44. Natural coumarins: exploring the pharmacological complexity and underlying molecular mechanisms. J. Sharifi-Rad, N. Cruz-Martins, P. López-Jornet et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. V. 2021, No. 1. P. 6492346.
 45. Coumarin: a natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds. A. Stefanachi, F. Leonetti, L. Pisani et al. *Molecules*. 2018. V. 23, No. 2. P. 250.
 46. Apoptosis in leukemic cells induced by anti-proliferative coumarin isolated from the stem bark of *Fraxinus rhynchophylla*. B. Z. Lee, I. S. Lee, C. H. Pham et al. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020. V. 30, No. 8. P. 1214–1221.
 47. Antitumor effects of esculetin, a natural coumarin derivative, against canine mammary gland tumor cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis. J. Choi, M. J. Yoo, S. Y. Park, J. W. Seol. *Vet. Sci.* 2023. V. 10, No. 2. P. 84.
 48. Kimura Y., Sumiyoshi M. Antitumor and antimetastatic actions of dihydroxycoumarins (esculetin or fraxetin) through the inhibition of M2 macrophage differentiation in tumor-associated macrophages and/or G1 arrest in tumor cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2015. V. 746. P. 115–125.
 49. Zeki N. M., Mustafa Y. F. 6, 7-Coumarin-heterocyclic hybrids: a comprehensive review of their natural sources, synthetic approaches, and bioactivity. *J. Mol. Struct.* 2024. P. 137601.
-

50. Prateeptongkum S., Mahavorasirikul W., Duangdee N. Synthesis and anti-proliferative activity of novel oxepin-annulated coumarins. *Arkivoc*. 2018. V. 2018, No. 7. P. 73–85.
51. Шилова А. Н. Методы медикаментозной профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных, их влияние на рост и метастазирование опухолей, на выживаемость больных (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2012. № 2. С. 79–83.
52. Моисеев С. В. Венозные тромбозы и злокачественные опухоли. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. Т. 14, № 3. С. 27–32.
53. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. А. П. Трашков, А. Г. Васильев, Н. В. Цыган и др. *Педиатр*. 2012. Т. 3, № 2. С. 3–19.
54. Schulman S., Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2000. V. 342, No. 26. P. 1953–1958.
55. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung: Veterans Administration Study No. 75. L. R. Zacharski, W. G. Henderson, F. R. Rickles et al. *Jama*. 1981. V. 245, No. 8. P. 831–835.
56. Daly L. The first international urokinase/warfarin trial in colorectal cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 1991. V. 9, No. 1. P. 3–11.
57. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. M. Levine, J. Hirsh, M. Gent et al. *Lancet*. 1994. V. 343, No. 8902. P. 886–889.
58. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. A. Y. Y. Lee, F. R. Rickles, J. A. Julian et al. *J. Clin. Oncol*. 2005. V. 23, No. 10. P. 2123–2129.
59. Overall survival with warfarin vs. low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis. T. Chiasakul, R. Redd, R. Patell et al. *J. Thromb. Haemost*. 2021. V. 19, No. 11. P. 2825–2834.
60. Antiangiogenic effects of coumarins against cancer: from chemistry to medicine. M. B. Majnooni, S. Fakhri, A. Smeriglio et al. *Molecules*. 2019. V. 24, No. 23. P. 4278.
61. Synthesis and tumor inhibitory activity of novel coumarin analogs targeting angiogenesis and apoptosis. B. R. V. Avin, P. Thirusangu, V. L. Ranganatha et al. *Eur. J. Med. Chem*. 2014. V. 75. P. 211–221.
62. Thakur A., Singla R., Jaitak V. Coumarins as anticancer agents: a review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur. J. Med. Chem*. 2015. V. 101. P. 476–495.
63. Triphenylethylene-coumarin hybrid TCH-5c suppresses tumorigenic progression in breast cancer mainly through the inhibition of angiogenesis. N. Cui, D. D. Lin, Y. Shen et al. *Anticancer Agents Med. Chem*. 2019. V. 19, No. 10. P. 1253–1261.
64. Yu J. S. L., Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development*. 2016. V. 143, No. 17. P. 3050–3060.
65. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*. 2017. V. 9, No. 5. P. 52.
66. Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial–mesenchymal transition. H. Y. Irie, R. V. Pearline, D. Grueneberg et al. *J. Cell Biol*. 2005. V. 171, No. 6. P. 1023–1034.
67. Overexpression of AKT2/protein kinase B β leads to up-regulation of β 1 integrins, increased invasion, and metastasis of human breast and ovarian cancer cells. M. J. Arboleda, J. F. Lyons, F. F. Kabbinarav et al. *Cancer Res*. 2003. V. 63, No. 1. P. 196–206.
68. Activation of Akt-1 (PKB- α) can accelerate ErbB-2-mediated mammary tumorigenesis but suppresses tumor invasion. J. N. Hutchinson, J. Jin, R. D. Cardiff et al. *Cancer Res*. 2004. V. 64, No. 9. P. 3171–3178.
69. Jakubowski M., Szahidewicz-Krupska E., Doroszko A. The human carbonic anhydrase II in platelets: an underestimated field of its activity. *Biomed. Res. Int*. 2018. V. 2018, No. 1. P. 4548353.
70. Neri D., Supuran C. T. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2011. V. 10, No. 10. P. 767–777.
71. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibition and the management of hypoxic tumors. *Metabolites*. 2017. V. 7, No. 3. P. 48.
72. Daunys S., Petrikaitė V. The roles of carbonic anhydrases IX and XII in cancer cell adhesion, migration, invasion and metastasis. *Biol. Cell*. 2020. V. 112, No. 12. P. 383–397.
73. Vu H., Pham N. B., Quinn R. J. Direct screening of natural product extracts using mass spectrometry. *J. Biomol. Screen*. 2008. V. 13, No. 4. P. 265–275.
74. Coumarins effectively inhibit bacterial α -carbonic anhydrases. S. Giovannuzzi, C. S. Hewitt, A. Nocentini et al. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2022. V. 37, No. 1. P. 333–338.
75. Lin Y., Xu J., Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J. Hematol. Oncol*. 2019. V. 12, No. 1. P. 76.
76. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis - current status. S. Dallavalasa, N. M. Beeraka, C. G. Basavaraju et al. *Curr. Med. Chem*. 2021. V. 28, No. 39. P. 8203–8236.
77. Ruffell B., Coussens L. M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015. V. 27, No. 4. P. 462.
78. Grigore A. Targeting tumor-associated macrophages by plant compounds. A. Grigore. *Macrophages*. Eds. by H. Prakash. London : IntechOpen, 2020. Ch. 2.
79. Coumarin-based fluorescent inhibitors for photocontrollable bioactivation. F. Ren, W. Zhu, S. Yang et al. *Mol. Pharm*. 2023. V. 20, No. 6. P. 3223–3233.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

О. М. Пуськов, М. А. Мунько, Т. А. Карацуба

Вплив антикоагулянтів непрямої дії на процеси метастазування

В огляді розглянуто антиметастатичні ефекти антикоагулянтів непрямої дії, зокрема варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, наведено основні механізми цих ефектів. Окремо проаналізовано доклінічне вивчення нових похідних кумарину з антиметастатичною активністю. Багато уваги приділено клінічним дослідженням щодо протипухлинної й антиметастатичної активності вищеперерахованих антикоагулянтів.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення даних літератури щодо антиметастатичної активності антикоагулянтів непрямої дії (групи кумарину).

На моделях метастазуючих пухлин у тварин препарати групи кумарину антикоагулянтів непрямої дії зменшують ріст і метастазування первинної пухлини та збільшують тривалість життя.

Клінічні дослідження щодо застосування антикоагулянтів непрямої дії в онкохворих, зокрема й за метастазування, виявились недостатньо переконливими.

Щодо механізмів антиметастатичної активності антикоагулянтів непрямої дії групи кумаринів, то найсуттєвішими ми вважаємо гальмування ангіогенезу, модуляцію шляху PI3K/АКТ/mTOR, інгібування карбоангідраз і пригнічення диференціації пухлино-асоційованих макрофагів (TAMs) у мікроочередній пухлини.

Крім того, як протипухлинні та антиметастатичні засоби заслуговують на увагу похідні сульфаніламідів кумарину та похідні бензилсульфону кумарину, а також деякі природні кумарини. Одним із перспективних напрямів досліджень є конструювання гібридів, в яких кумарин використовується як каркас для інших біологічно активних речовин.

Ключові слова: метастазування, антикоагулянти непрямої дії, похідні кумарину

О. М. Puskov, M. A. Munko, T. A. Karatsuba

The influence of non-direct-acting anticoagulants on the metastatic processes

The review considers the antimetastatic effects of non-direct-acting anticoagulants, in particular, warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon, and presents the main mechanisms of these effects. Separate analysis is given to preclinical studies of new coumarin derivatives with antimetastatic activity. Much attention is paid to clinical studies on the antitumor and antimetastatic activity of the above anticoagulants.

The aim of the study is to analyze and summarize the literature data on the antimetastatic activity of non-direct-acting anticoagulants (coumarin group).

In animal models of metastatic tumors, coumarin group non-direct-acting anticoagulants reduce primary tumor growth and metastasis and increase survival.

Clinical studies on the use of non-direct-acting anticoagulants in cancer patients, including those with metastases, have not been sufficiently convincing.

Regarding the mechanisms of antimetastatic activity of non-direct-acting anticoagulants of the coumarin group, we consider the most significant to be inhibition of angiogenesis, modulation of the PI3K/АКТ/mTOR pathway, carbonic anhydrases inhibition and suppression of tumor-associated macrophages (TAMs) differentiation in the tumor microenvironment.

In addition, coumarin sulfonamide derivatives and coumarin benzylsulfon derivatives, as well as some natural coumarins, deserve attention as antitumor and antimetastatic agents. One promising area of research is the design of hybrids in which coumarin is used as a scaffold for other biologically active substances.

Key words: metastasis, non-direct-acting anticoagulants, coumarin derivatives

ORCID ID авторів:

Пуськов О. М. (ORCID ID 0009-0009-7249-3637);

Мунько М. А. (ORCID ID 0000-0001-7784-9625);

Карацуба Т. А. (ORCID ID 0000-0003-4913-5953).

Надійшла: 01 вересня 2025 р.

Прийнята до друку: 18 листопада 2025 р.

Контактна особа: Пуськов Олексій Миколайович, кандидат медичних наук, лабораторія онкофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 94 65. Електронна пошта: puskov@ipht.org.ua