



МУТАГЕНЕЗ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

© Р.И. Гончарова,
Т.Д. Кужир
Институт генетики и цитологии
НАН Беларуси, Минск

✿ Представлен обзор современных данных по механизмам действия природных и синтетических антимутагенов, которые обосновывают целесообразность и перспективность их применения в качестве антиканцерогенов. Кратко охарактеризован канцерогенез, оценена роль наиболее важных для каждой из его стадий биологических процессов и выделены возможные молекулярные мишени терапевтического воздействия. Эффекты антимутагенов на те или иные молекулярные мишени суммированы в таблице. Наряду с данными об антимутагенах растительного происхождения, рассмотрены некоторые экспериментальные результаты и возможные молекулярные механизмы действия синтетических производных 1,4-дигидропиридина.

✿ **Ключевые слова:** антимутагены; антиканцерогены; биотрансформация ксенобиотиков; репарация ДНК; воспаление; апоптоз; ангиогенез; сигнальная трансдукция; природные и синтетические антиоксиданты; производные 1,4-дигидропиридина

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМУТАГЕНОВ В КАЧЕСТВЕ АНТИКАНЦЕРОГЕНОВ

ВВЕДЕНИЕ

Генетическая безопасность и состояние здоровья населения тесно связаны с экологическими проблемами. По данным Международного агентства по исследованию рака в 2000 году было зарегистрировано 10 млн случаев заболевания злокачественными опухолями, а через 20 лет их число достигнет 16 млн. Очевидно, что рак теснит другой бич стареющего населения — сердечно-сосудистые заболевания, стремясь занять первое место среди причин общей смертности от болезней [14, 18]. Вследствие столь серьезного положения и неутешительного прогноза на будущее повышается актуальность научных исследований, совершенствующих методы профилактики, диагностики и лечения рака.

Канцерогенез представляет собой сложный, генетически детерминированный процесс, одной из причин которого является усиление мутагенеза в окружающей среде. Поэтому антимутагены привлекают пристальное внимание, и их антиканцерогенные свойства изучаются в различных тест-системах. В настоящее время скрининг антимутагенов/антиканцерогенов в основном сосредоточен на соединениях растительного происхождения. Начало этому направлению положили японские ученые, обнаружившие антимутагенные свойства экстрактов из зеленых овощей [74]. В 1990-х годах многочисленными эпидемиологическими исследованиями показано, что диета, богатая антиоксидантами и растительными волокнами, имеет определяющее значение для предотвращения рака кишечника и других форм опухолей [51, 52, 120]. Именно антиоксидантам (как естественным, так и синтетическим) сейчас отдается предпочтение среди средств, претендующих на использование для профилактики рака. В этом обзоре будут рассмотрены молекулярные механизмы действия антимутагенов, которые могли бы сыграть положительную роль не только в предотвращении, но и подавлении канцерогенеза на разных его стадиях.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Для понимания механизмов предотвращения и подавления канцерогенеза необходимо кратко охарактеризовать принципиально важные события, исходя из общепринятой модели инициации → промоции → прогрессии рака. Канцерогенез является результатом воздействия на человека экзогенных и эндогенных факторов. К первым относятся факторы окружающей среды и образ жизни, ко вторым — генетические, иммунологические и гормональные свойства организма [14]. На стадии инициации огромное значение имеют экзогенные факторы. Хорошо известно, что ионизирующая радиация и химические агенты, включая мутагены прямого и непрямого действия, а также негеноотоксичные канцерогены вызывают

опухоли. Критическим событием этой стадии является образование аддуктов ДНК [25], среди которых особый интерес представляют окислительные повреждения, и в частности, 8-оксигуанин. Эти повреждения возникают как спонтанно (в результате нормального метаболизма), так и под влиянием многих мутагенных факторов среды, и вносят существенный вклад в канцерогенез [34]. Модифицированная ДНК подвергается репарации, а нерепарированные повреждения трансформируются в мутации и структурные повреждения хромосом. Аддукты ДНК и хромосомные повреждения в виде микроядер, обменов сестринских хроматид и хромосомных aberrаций расцениваются как ранние маркеры канцерогенеза, тогда как мутации приводят к отдаленным последствиям, например, к активации проонкогенов либо подавлению их супрессоров, что проявляется на поздних стадиях [14, 28].

Однако еще до взаимодействия с ДНК, вещества, попадающие в организм, подвергаются биотрансформации, в которой участвуют как ферменты цитохрома Р-450, активирующие промутагены/проканцерогены, так и ферменты конъюгации, обеспечивающие детоксикацию электрофильных метаболитов [22, 23, 77, 117]. Значимость процессов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК для канцерогенеза подтверждается данными эпидемиологических исследований и молекулярного анализа. Известно, что население полиморфно по генам, вовлеченным в эти жизненно важные процессы. Например, наличие маркера CYP1A1, одной из изоформ цитохрома-450, которая активирует полициклические ароматические углеводороды, коррелирует с риском возникновения рака легкого у его носителей; такой же эффект имеет нулевой фенотип по гену GSTM1, кодирующему глутатион-S-трансферазу M1 [14]. Структурно-функциональные нарушения в локусе GSTM1 повышают риск онкологических и некоторых других заболеваний [75, 92]. Дефекты в системах репарации также вносят существенный вклад в канцерогенез. Так, установлено, что 0,5% популяции человека гетерозиготна по мутациям в гене hMSH2, который участвует в репарации неспаренных оснований (*mismatch repair*), и эти мутации связаны с высокой степенью риска рака толстой кишки [137]. Накапливаются доказательства, что наследственный непוליпозный колоректальный рак обусловлен мутациями в этом и других сопряженных генах: hMSH2 (2p16), hMLH1 (3p21), hPMS1 и hPMS2 (2q31, 7q11) [1, 103]. Таким образом, на первой стадии канцерогенеза главными мишенями для действия антимутагенов являются системы биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК, модификация которых может уменьшить как количество аддуктов ДНК, так и фиксированных мутационных событий.

Ускоренный мутационный процесс, с которым не справляются системы репарации ДНК, приводит к на-

коплению мутаций и нарушений хромосом, что вызывает дестабилизацию генома и инициирует пролиферацию и малигнизацию клеток. Следует уточнить, что повышенный уровень мутационных событий и сбой в репарации ДНК сопровождают все стадии канцерогенеза. Но, если для предупреждения рака необходимо подавлять мутагенез и повышать точность репарации, то в опухолевых клетках эти изменения становятся «полезными». Многие известные цитостатики вызывают сшивки ДНК и хромосомные поломки, приводя, в итоге, к гибели опухолевых клеток. Очень часто их лечебное действие опосредовано влиянием на репарацию и репликацию ДНК. Например, один из методов химиотерапии основан на применении хлорэтилирующих агентов, вызывающих истощение O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы. Их комбинация со стрептозотицином усиливает эффект последнего [39]. Недавно рассмотрена роль эксцизионной репарации оснований (BER) и нуклеотидов (NER) в качестве потенциальных мишеней антиканцерогенеза [44, 68]. Предложены новые пути повышения эффективности лечения рака за счет подавления репарационных процессов в опухолевых клетках, резистентных к химио- и радиотерапии, и увеличения устойчивости нормальных клеток к повреждениям ДНК вследствие повышенной экспрессии генов безошибочной репарации [44].

Одним из важнейших защитных механизмов, устраняющих поврежденные и трансформированные клетки, является апоптоз, который также представляет объект терапевтического воздействия [97]. В индукции и регуляции апоптоза задействованы различные сигнальные пути, в том числе каспазы, цитокины типа фактора некроза опухолей (TNF- α) [105], специфическая протеинкиназа — *death associated protein (DAP) kinase* [95], транскрипционный фактор NF-kB, обладающий антиапоптозной функцией [84]. Установлено также, что медиаторами TNF- α -индуцированного апоптоза служат реактивные радикалы кислорода (PPK) [57], а фактор NF-kB участвует в регуляции этого процесса [105]. Наиболее изученной молекулярной мишенью является продукт гена *p53* — супрессор опухолевого роста [63], который также регулирует клеточный цикл [91]. Роль этого гена в канцерогенезе подтверждается данными о том, что обе его аллели содержат мутации или полностью утрачены у половины пробандов различных опухолей [64]; такие же изменения наблюдаются почти во всех клетках карциномы кожи, индуцированной УФ-лучами [143]. Супрессор *p53* напрямую активирует апоптоз, одной из его функций является арест клеточного цикла на стадии G₁ для более успешного прохождения репарации ДНК [95, 97]. Предполагается также, что этот продукт участвует в «апоптозной тканевой репарации», которая специфична для многоклеточных организмов и безошибочно устраняет поврежденные клет-

ки, предохраняя ткани от малигнизации, чем, по-видимому, объясняется столь долгое (иногда в течение десятилетий) развитие рака от момента действия канцерогенов до его проявления [83].

Стадия промоции тесно связана с генерацией РРК и сопутствующей острой воспалительной реакцией, которая характеризуется повышенной экспрессией и освобождением про-воспалительных цитокинов, включая **TNF- α** [123], простагландинов (гормоно-подобных эндогенных медиаторов воспаления) и про-воспалительных энзимов, прежде всего, циклооксигеназы-2 (**COX-2**) [112]. Характерно, что этот энзим не образуется в норме, а индуцируется цитокинами, митогенами, ростовыми факторами и промоторами рака, являясь маркером патологического состояния. Эпидемиологические исследования показывают, что COX-2 экспрессирована в 71 % случаев рака толстой кишки и 81 % случаев рака молочной железы [94]. Известно также об участии циклооксигеназы в активации многих проканцерогенов, например, они окисляют дигидродиол бензпирена до генотоксичного эпоксида и активируют ароматические амины [121]. Имеются доказательства, что регуляция экспрессии COX-2 осуществляется с помощью транскрипционного фактора NF- κ B [125, 140]. Кроме того, он является редокс-чувствительным [105], что предполагает связь между NF- κ B-зависимой активацией воспалительного процесса и окислительно-восстановительным потенциалом, указывая на посредническую роль РРК в этом сигнальном каскаде. Таким образом, РРК не только инициируют рак, но и служат медиаторами сигнальных путей, задействованных в апоптозе и воспалении. Можно ожидать, что подавление окислительного стресса и воспалительной реакции окажет антиканцерогенный эффект, поэтому NF- κ B и COX-2 рассматриваются в качестве перспективных мишеней как для предотвращения, так и терапии рака [38, 42, 132].

В *опухолевой прогрессии* важную роль играет ангиогенез — возникновение новой сосудистой сети, обеспечивающей питание опухоли и способствующей метастазированию. Формирование такой сети при физиологических условиях регулируется специальными активаторами и ингибиторами, баланс между которыми резко нарушается при канцерогенезе. Так, повышенная продукция простагландинов стимулирует не только клеточную пролиферацию, но и ангиогенез [58]; подобным эффектом обладает и COX-2 [130]. Эндо- β -D-глюкуронидаза, известная как гепараназа, разрушает важнейшие компоненты внеклеточного матрикса и сосудистых мембран [129], поэтому она может ускорять метастазирование. И, действительно, показано, что, в отличие от нормальных тканей, экспрессия фермента значительно повышается при воспалении, ангиогенезе и злокачественной трансформации [55].

Необходимо учитывать, что в реакцию организма на канцерогенез вносят вклад защитные системы общего порядка, такие, как система белков теплового шока, осуществляющая генерализованный ответ на все виды стресса. Показано, что в опухолях шапероны семейства hsp70, выполняя доставку опухолевых антигенов, вызывают системный противоопухолевый иммунитет [107, 118], а транскрипционный фактор HSP3, взаимодействуя с p53, участвует в регуляции клеточного цикла и апоптоза [126].

Таким образом, опираясь на важнейшие механизмы, способствующие или препятствующие канцерогенезу на всех стадиях его развития, формируется современная стратегия борьбы со злокачественными болезнями, и последние исследования, выполненные на молекулярном уровне, показывают, что антимутагены могут найти свое место в этой системе.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМУТАГЕНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

Изученные нами производные 1,4-дигидропиридина (**1,4-ДГП**) синтезированы в Латвийском Институте органического синтеза в лаборатории профессора Г.Я. Дубура, которому авторы выражают искреннюю благодарность за многолетнее плодотворное сотрудничество. Эти соединения являются аналогами дигидроникотинамида, что предопределяет их участие в перехвате свободных радикалов, окислительно-восстановительных реакциях и перекисном окислении липидов (**ПОЛ**) — важнейших процессах живой клетки [12]. Следует подчеркнуть их низкую токсичность, антиоксидантные и мембраноактивные свойства [12, 100, 127]. Кроме того, установлены иммунно-протекторные и нейромодулирующие эффекты препаратов нового поколения (глутапирона, цереброкраста) [82, 93]; цереброкраст также проявляет противовоспалительную активность [81]. Кроме того, новые производные 1,4-ДГП могут служить средствами доставки ДНК [71].

Среди группы производных 1,4-ДГП нами обнаружено шесть эффективных антимутагенов, которые снижали уровень спонтанных мутаций в половых клетках дрозофилы на 50–85% [10, 15]. В связи с этой уникальной находкой уместно упомянуть, что в экспериментальных моделях на животных спектры аддуктов ДНК существенно не различаются при спорадическом опухолеобразовании и индуцированном канцерогенезе [66], что позволяет предполагать роль «фонового» мутационного процесса в инициации рака. Эффективность антимутагенного действия изученных соединений определялась их антиоксидантной и электронодонорной активностью, что объясняло эффекты соединений против спонтанных мутаций и предполагало их защитное дей-

ствие против ионизирующей радиации, так как и в том, и другом случае велик вклад реактивных радикалов кислорода. Однако дальнейшие исследования в различных тест-системах, включая млекопитающих, показали, что антимутагены этой группы, в частности, натрий 3,5-бис-этоксикарбонил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксилат (ДГП), дилудин (Д) и глутапирон (ГП), существенно снижают уровень химического мутагенеза, индуцированного алкилирующим агентом этилметансульфонатом (ЭМС) [9, 11, 60, 62].

Чтобы установить связь антимутагенного действия производных 1,4-дигидропиридина с процессом репарации ДНК в половых клетках дрозофилы, использовали известные подходы, а именно: 1) учитывали эффект материнской репарации, 2) изучали чувствительность к антимутагенам различных стадий сперматогенеза, 3) сравнивали чувствительность к антимутагенам особей с полноценной и дефектной репарацией ДНК. Во всех опытах обработке ЭМС подвергались взрослые самцы, тогда как способы применения антимутагенов

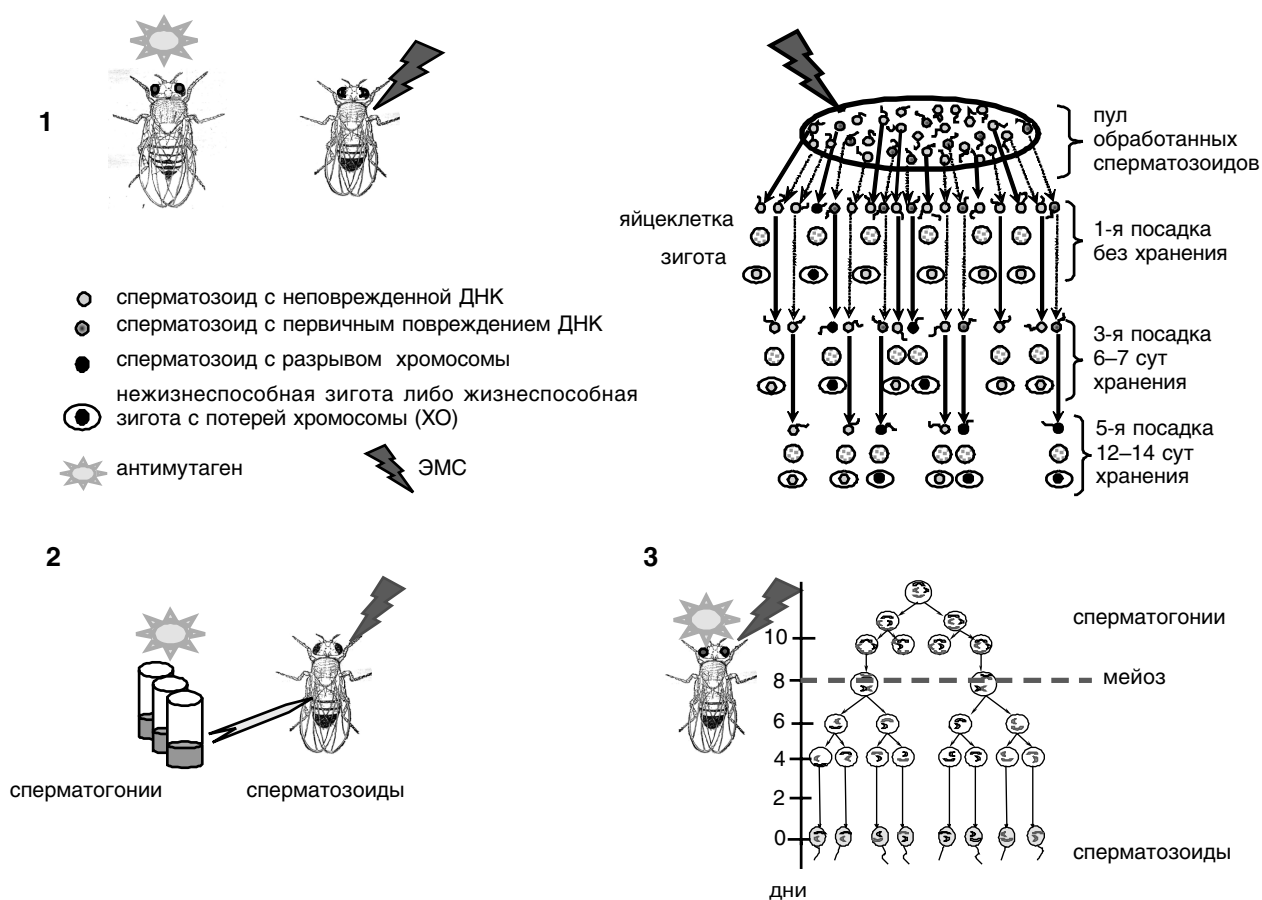


Рис. 1. Способы обработки дрозофилы антимутагенами и мутагеном в зависимости от целей эксперимента:

1. — Кормление самок антимутагеном (48 час) и скрещивание их с самцами, обработанными ЭМС, для изучения эффекта материнской репарации. Учитывали разрывы хромосом, приводящие к эмбриональной (ЭЛ) и постэмбриональной (ПЭЛ) летальности в F_1 . Для полной реализации кластогенного эффекта ЭМС сперматозоиды хранили в семяприемниках самок (схема). В некоторых опытах учитывали рецессивные сцепленные с полом летальные мутации (РСПЛМ) в F_2 .

2. — Добавление антимутагенов в среду культивирования личинок и обработка вылетевших самцов ЭМС. Антимутагенному воздействию подвергались премейотические стадии сперматогенеза, тогда как ЭМС-индуцированные мутационные события регистрировались в зрелых сперматозоидах. Анализировали частоты разрывов хромосом, приводящих к ЭЛ, ПЭЛ и потерям половых хромосом (ППХ). ППХ определяли по появлению в F_1 самцов исключительного фенотипа. Кроме того, изучали мутабельность половых клеток по частоте РСПЛМ.

3. — Взрослые самцы подвергались последовательному воздействию антимутагена (48 час) и мутагена (12 час). Проводили фракционирование половых клеток, обработанных на разных стадиях сперматогенеза, с помощью последовательных перебросок обработанного самца к новым виргинным самкам (схема). Получали 5 двухсуточных посадок. Возникшие мутации (РСПЛМ) учитывали в сперматозоидах (1-я посадка) и премейотических клетках (4–5-я посадки).

Во всех экспериментах сравнивали чувствительность к антимутагенам особей, различающихся по репарационной способности. Используемые подходы и методы описаны ранее [15], результаты частично опубликованы [11, 15, 16, 85].

зависели от целей исследования (рис. 1). Полученные результаты кратко сводятся к следующему:

- «Антимутагенная» обработка самок способствовала снижению ЭМС-индуцированных событий в сперматозоидах самцов. Антимутагенный эффект относился как к точковым мутациям, так и летальным разрывам хромосом. В последнем случае он наблюдался в течение 14-ти дней хранения спермы у самок. Дефекты репарации, обусловленные мутациями *mei-9* и *mei-41*, уменьшали чувствительность ооцитов к антимутагенам.

- «Антимутагенная» обработка личинок дрозофилы, которая в основном затрагивала премейотические стадии сперматогенеза, уменьшала уровень ЭМС-индуцированных летальных и нелетальных разрывов хромосом, а также точковых мутаций в сперматозоидах взрослых самцов. Дефекты в системах репарации снижали чувствительность мужских половых клеток к антимутагенам.

- «Антимутагенная» предобработка взрослых самцов не влияла на химический мутагенез в сперматозоидах, но снижала его уровень в премейотических клетках. Дефект эксцизионной репарации также препятствовал реализации антимутагенного действия на этой стадии сперматогенеза.

Характерно, что антимутагенный потенциал изученных соединений проявлялся на фоне активизации репарационных процессов в половых клетках репарационно-компетентных особей, указывая на то, что производные 1,4-ДГП способны модулировать репарацию ДНК. Кроме того, антимутагены обладали пролонгированным действием в различных тест-системах, которое касалось не только антимутагенной, но и радиозащитной активности некоторых препаратов этой серии [61]. Все выявленные особенности подтверждали триггерный механизм действия производных 1,4-ДГП, что соответствовало гипотезе, высказанной Р.И. Гончаровой еще в начале 90-х гг., о влиянии антимутагенов на экспрессию генов, связанных с репарацией ДНК и другими защитными системами [8]. В развитие данной гипотезы обнаружено, что ДГП при определенной концентрации индуцирует пuffs в локусах 3-й хромосомы слюнных желез дрозофилы, которые идентичны локализации *hsp* генов, ответственных за систему белков теплового шока [37].

Как известно, регуляция экспрессии генов происходит на уровне транскрипции, однако на этот процесс может оказывать влияние пост-трансляционная модификация ДНК и ряда ключевых ферментов, которую осуществляет поли-(ADP-рибозо)-полимераза (PARP). Доказана роль PARP в репликации и репарации ДНК и поддержании целостности генома [36, 70]; установлено также, что геномная нестабильность, наблюдаемая в клетках животных и человека с нехваткой PARP, обусловлена нарушениями в системе экс-

цизионной репарации оснований (BER) [115]. Ранее высказано предположение о возможном вмешательстве антимутагенов дигидропиридинового ряда в энергетические процессы и поли-ADP-рибозилирование [15]; последнее недавно получило экспериментальное подтверждение. Методом гель-электрофореза единичных клеток установлено радиозащитное действие одного из препаратов этой серии в лимфоцитах человека, которое обусловлено его влиянием на репарацию ДНК [110]. Основная часть повреждений ДНК устранялась за первые 15–60 мин после индукции, что соответствовало скорости BER в облученных клетках [43]. С помощью иммуноцитохимического анализа удалось показать, что этот же препарат изменяет содержание поли-ADP-рибозы в клетках [111]. Вероятно, таким путем могла бы происходить регуляция экспрессии не только генов репарации, но и *hsp* генов, так как недавно обнаружено, что в результате стимуляции этой защитной системы PARP быстро накапливается в соответствующих локусах политенных хромосом дрозофилы [106, 131].

По-видимому, полифункциональная биологическая активность изученных производных 1,4-ДГП обусловлена их аналогией дигидроникотинамиду, активному центру NAD (NADP) [12]. Известно, что NAD отвечает за биоэнергетику и антиоксидантный статус клеток и организма, а никотинамид регулирует его синтез [2]. По современным представлениям, внутриклеточный баланс никотинамида и NAD⁺ играет важнейшую роль в поддержании целостности генома и устойчивости клеток к стрессовым факторам среды, его сдвиг в ту или другую сторону влияет на метаболизм PARP [142]. В свою очередь, ферментативное расщепление PARP, также как ее неферментативная деградация запускает апоптоз [136], а накопление в клетках субъединицы 89 cD (C-терминального фрагмента PARP) расценивается как ранний маркер этого процесса [114]. Никотинамид служит эффективным ингибитором PARP [119]. Предположительно, производные 1,4-ДГП, выступая, как и никотинамид, в качестве конкурентного субстрата, могут подавлять связывание PARP с NAD⁺, препятствуя ее синтезу. Следовательно, можно ожидать, что препараты этой серии при определенных условиях будут индуцировать апоптоз. В этом отношении интересны данные, полученные в опытах на дрозофиле с использованием линии *mei-41* с нарушенной рекомбинационной репарацией [29], явными дефектами системы восстановления двунитевых разрывов ДНК [113], и некоторых сигнальных путей, участвующих в регуляции клеточного цикла [83, 88]. На фоне этих нарушений у самок *mei-41* препараты дигидропиридинового ряда, как правило, потенцировали кластогенное действие ЭМС (Гончарова и др., в печати). Кроме того, проапоптотная активность одного из них обнару-

Таблица

Некоторые молекулярные механизмы действия антимуtagens

Биохимические и молекулярные мишени	Соединение	Механизм действия, биологические эффекты	Ссылка
1	2	3	4
Перекисное окисление липидов (ПОЛ), окисление оснований ДНК			
Свободные радикалы кислорода	Витамин С; Эпигаллокатехингаллат (EGCG); Элаговая кислота; Кверцетин; Пироксикам; Куркумин; Резвератрол	Абсорбция пероксид- и гидроксил-радикалов. Выделенные препараты по своей антирадикальной активности (ORAC) сходны с Trolox — водорастворимым витамином Е. (ORAC измеряется в условных единицах относительно стандарта).	58
	Витамин С; Витамин Е; Кверцетин	Абсорбция свободных радикалов кислорода (ORAC) <i>in vitro</i> : 0,95; 0,54 6,5.	24
2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH [•])	Витамин С; Витамин Е; Ванилин	Антирадикальная активность по реакции со стабильным радикалом в растворе метанола: 3,7; 4; 0,05.	24
Метаболическая активация ксенобиотиков			
Семейство энзимов цитохрома P450 1A1, 1A2	Кверцетин	Снижение частоты одонитевых разрывов ДНК и аддуктов 2-амино-3-метилимидазо[4,5-f]-хинолина в клетках китайского хомячка линии V79r1A2-NH, экспрессирующей CYP1A2 крыс.	89
	Апигенин; Хризин	Снижение частоты одонитевых разрывов ДНК и аддуктов, индуцированных бензпиреном в клетках линии V79 h1A1-MZ, экспрессирующей CYP1A1 человека.	
	Экстракты из шпината, киви, зеленого и черного чая, брокколи и других овощей и фруктов	Подавление генотоксичности 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-b] пиридина (PhIP) и ацетиламинофлуорена в клетках V79-rCYP1A2-rSULT1C1, экспрессирующих CYP1A 2 и сульфотрансферазу IC1 крыс.	48, 76
	Куркумин; Генистеин; Кверцетин; Резвератрол; Силимарин	Подавление активности P450 1A1. Кверцетин по своим показателям близок к известному ингибитору этого энзима α-нафтофлавану.	58
P450 1B1	Резвератрол; α-Нафтофлавон; Метоксипроизводное стильбена	Значительное снижение активности P450 1B1.	65
Детоксикация ксенобиотиков, антиоксидантная защита			
Глутатион-S-трансфераза (GST)	Антиканцерогенные компоненты пищи	Индукция GST и глутатиона в клетках печени и тонкого кишечника.	96
	Флавоноид хризин	Активация ряда детоксифицирующих ферментов, включая GST; антикластогенные эффекты в клетках линии HepG2.	76
Глутатион-пероксидаза	Селенит натрия	Индукция фермента в клетках китайского хомячка V79 при отсутствии его активности в контроле.	30
Супероксиддисмутаза (SOD)	Витамины А и Е	Индукция SOD в клетках дрожжей.	31

Продолжение таблицы

Биохимические и молекулярные мишени	Соединение	Механизм действия, биологические эффекты	Ссылка
1	2	3	4
Гены, ответственные за ферменты цитохрома P450, детоксикацию и антиоксидантную защиту	Полифенолы красного вина	Влияние на экспрессию 40 генов (1,05% от количества исследованных), в том числе понижение экспрессии генов цитохрома P450 4 F1 и 8b1 (<i>метод DNA microarray</i>) при обогащении диеты крыс.	45
	Органоселен и его глутатион -производное	Подавление экспрессии генов, связанных с цитохромом P450, и усиление экспрессии генов, ответственных за детоксикацию, что предотвращает образование аддуктов диметилбензантрацена с ДНК (<i>метод RT-PCR</i>).	50
	Фенолы и флавоноиды из мавританских растений	Сродство с промоторами антиоксидантных ферментов, в частности Cu, Zn-SOD в клетках COS7 с встроенным вектором pGL3-Basic (<i>метод иммуноцитохимии</i>).	128
	Флавоноиды вытяжки из яблок	Увеличение экспрессии 17 из 96 проанализированных генов, включая ответственные за GST, в опухолевых клетках HT29 (толстой кишки) и LT97 (аденомы) при существенном подавлении клеточного роста.	135
Гены, ответственные за антиоксидантную защиту	N-ацетилцистеин (NAC)	Повышение экспрессии трех генов из 746 исследованных, в том числе 2-х генов GST при применении самкам мышей во время беременности; подавление активности сверх-экспрессированных генов под влиянием сигаретного дыма; ослабление повышенной экспрессии генов, связанных с окислительным стрессом у новорожденных животных.	72, 73
Транскрипционный фактор Nrf2 — регулятор генов антиоксидантной защиты	Олтипраз (dithiolethione)	Увеличение экспрессии генов антиоксидантной защиты через Nrf2-зависимый путь регуляции, обеспечивающий детоксикацию токсинов и продукцию эндогенного глутатиона. (<i>метод DNA microarray</i> в клетках мышей, дефектных по фактору Nrf2, по сравнению с диким типом).	86
Репарация ДНК			
Гены recA, lexA, rec F, polA1	Пара-аминобензойная кислота	Значительное снижение мутагенных эффектов ряда алкилирующих агентов в зависимости от функций генов, связанных с репарацией и репликацией ДНК. Предположительно, витамин стабилизирует геном, подавляя склонный к ошибкам путь репарации у <i>E.coli</i> .	134
Репарация ДНК	Ванилин	Снижение частоты мутаций, индуцированных в локусе CD59 гибридной линии A _L H ₂ O ₂ , МННГ и митомицином С при отсутствии влияния на эффекты γ-облучения. Предположительно, ванилин модулирует репарацию неспаренных оснований, эксцизионную репарацию, либо подавляет пострепликативную репарацию ДНК.	67
NHEJ — система воссоединения концов негомологичной ДНК, участвует в репарации двунитевых разрывов (DSB)		Подавление активности ДНК-протеинкиназы — важнейшего компонента системы NHEJ. Предполагается, что таким путем изменяется баланс между системой репарации DSB и гомологичной рекомбинацией ДНК.	47
PARP	EGCG	Стимуляция образования поли-ADP-рибозы в лимфоцитах человека.	26
Гены репарации ДНК		Изменение экспрессии 15 из 140 исследованных генов в лимфобластоидных клетках человека.	139
Апоптоз, воспаление			
p53; регулируемые внеклеточным сигналом протеинкиназы (ERKs); p38-киназа	Изотиоцианаты — компоненты крестоцветных овощей	Влияние на регуляцию клеточного цикла путем активации некоторых циклинов и циклин-зависимых киназ. Индукция апоптоза независимо от экспрессии p53.	53
	Резвератрол	Активация p53 через сигнальную трансдукцию.	46



Продолжение таблицы

Биохимические и молекулярные мишени	Соединение	Механизм действия, биологические эффекты	Ссылка
1	2	3	4
PARP	Ксанторизол (из лекарственного растения <i>Curcuma xanthorrhiza</i>)	Расщепление PARP, активация митохондриального пути апоптоза.	79
	Сульфорафан; Фенетил-изотиоцианат; (PEITC)	Расщепление PARP, активация каспазы 9, индукция митохондриального пути апоптоза (<i>метод Вестерн-блоттинга</i>).	101
Связанные с апоптозом протеины (PARP, p21, циклин B1); Каспазы 3 и 8; Киназы cdk2, cdk4; Протеин-киназы A и C; МАР-киназа (митоген - активированная протеинкиназа); Транскрипционные факторы NFkB, AP-1; Фактор роста (EGF)	Генистеин	Подавление киназных активностей и арест клеточного цикла на G ₂ /M стадии. Снижение мутагенных и кластогенных эффектов афлатоксина B1, бензпирена и других мутагенов в тест-системах <i>S. typhimurium</i> и <i>D. melanogaster</i> . Индукция апоптоза путем расщепления PARP, усиления экспрессии p21 и уменьшения экспрессии циклина B1 (<i>метод поликлональных антител</i>).	33 102 141
		Арест клеточного цикла на стадии G ₀ /G ₁ и активация p53; влияние на сигнальную трансдукцию, вовлеченную в апоптоз; подавление МАР-киназы и транскрипционных факторов, приводящее к прекращению клеточного роста.	87
		Зависимое от дозы увеличение активности каспаз, в большей степени, каспазы 3; параллельное подавление роста трансформированных клеток К-562; уменьшение частоты микроядер и повреждений ДНК, индуцированных перекисью водорода и МННГ в клетках китайского хомячка V79.	109
	EGCG		
COX-1	Противовоспалительные препараты (в том числе roxicam); Кверцетин; Резвератрол	Подавление циклооксигеназы-1.	58
COX-2	Противовоспалительные препараты нестероидного типа (celecoxib, sulindac и др.)	Снижение активности COX-2, подавление ангиогенеза, индукция апоптоза.	116, 121
		Снижение риска развития рака толстой кишки и молочной железы на 40–50 % при приеме с пищей препаратов в течение 5 лет; уменьшение размера первичной опухоли и количества пораженных лимфоузлов (<i>клинические и эпидемиологические исследования</i>).	94
COX-2; Транскрипционный фактор NF-kB	Rg ₃ (компонент женьшеня)	Нейтрализация COX-2 в стимулированных тетрадеcanoил-форболацетатом (ТРА) клетках кожи мышей и подавление активации фактора NF-kB в этих же клетках и лейкоцитарных клетках человека (HL-60).	78
	Сульфорафан; PEITC	Противовоспалительные эффекты, опосредованные влиянием на транскрипционный фактор NF-kB.	58, 69
Фактор некроза опухолей TNF-α	EGCG	Подавление активности фактора некроза опухолей TNF-α.	124
Гены, ответственные за промоцию и прогрессию рака	EGCG	Увеличение экспрессии гена рецептора ретиноевой кислоты α1 (RARα1); подавление экспрессии генов NIK-, DAPK 1-, SKY- протеинкиназ в клетках PC-9 рака легкого человека. Синергизм EGCG с тамоксифеном и сулиндаком. Экспрессия генов при их совместном применении, которая не характерна для действия каждого препарата по отдельности.	56, 98

Окончание таблицы

Биохимические и молекулярные мишени	Соединение	Механизм действия, биологические эффекты	Ссылка
1	2	3	4
Другие сигнальные пути			
β -катенин/Tcf или β -катенин/Arc сигнальный путь	Хлорофилл; Хлорофиллин (водорастворимое производное хлорофилла)	Влияние на мутации в локусе β -катенина, индуцированные канцерогенами IQ и DMH в клетках кишечника у крыс. Предполагается зависимое от экспозиционной дозы супрессирующее влияние препаратов на β -катенин/Tcf сигнальный путь.	27
	EGCG (совместно с сулиндаком)	Подавление неоплазии тонкого кишечника путем прямого или непрямого влияния на β -катенин/Arc сигнальный путь.	99
RAR, RXR-рецепторы (транскрипционные факторы собственных и других генов)	Витамин А	Разнонаправленная регуляция экспрессии ядерных рецепторов (в т.ч. активируемых пролифераторами пероксисом и ретиноевой кислотой) в клетках крыс при обогащении диеты витамином А.	41
Ангиогенез, метастазирование			
Ангиогенез	Генистеин	Подавление ангиогенеза и метастазирования меланомных клеток.	54, 108
Эндо- β -D-глюкоронидаза		Активность фермента высокая в опухолевых клетках независимо от их обработки генистеином. Биотрансформация генистеина изменяется в опухолевых клетках по сравнению с контрольными.	141
VEGF (фактор роста васкулярного эндотелия)	Сульфорафан	Подавление роста клеток HMEC-1 микроваскулярного эндотелия человека. Зависимое от дозы и времени влияние на экспрессию фактора роста (VEGF) и некоторых протеинов, включая COX-2 (метод RT-PCR).	59
	Ксанторизол	Подавление индуцированной фактором VEGF пролиферации эндотелиальных клеток из пупочной вены человека.	80
Мультиплексный сигнальный путь (COX-2, MMP-9, ERK)	Ксанторизол	Снижение количества метастазов в легких мышей за счет ослабления повышенного уровня экспрессии перечисленных сигнальных молекул.	32
Гены, связанные с ангиогенезом	NAC	Влияние на экспрессию 28 генов, ассоциированных с ангиогенезом (метод RT-PCR).	104

жена в лимфоцитах человека [110]. Наряду с подавлением PARP, никотинамид активирует синтез NAD^+ , который в свою очередь, является источником ADP-рибозы, необходимой для синтеза этой полимеразы [36, 70, 142]. Возможно, что вмешательство изученных соединений в NAD -зависимые процессы способствует переключению с одного молекулярного пути клеточной защиты на другой, о чем свидетельствуют данные об индукции поли-ADP-рибозы [111], модуляции репарации ДНК [15, 110] и стимуляции апоптоза [110].

Таким образом, установленные нами и другими авторами многообразные биологические эффекты некоторых синтетических производных 1,4-ДГП, в первую очередь, их антиоксидантные, антимутагенные, репаро-

генные, противовоспалительные свойства, а также способность модулировать поли-ADP-рибозилирование и апоптоз, позволяют рекомендовать их дальнейшее изучение в качестве перспективных антиканцерогенов.

ВЛИЯНИЕ АНТИМУТАГЕНОВ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ, КРИТИЧЕСКИЕ ДЛЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Исследование влияния антимутагенов на молекулярно-биохимические процессы, критические для канцерогенеза, а тем более на экспрессию соответствующих генов, начато сравнительно недавно. Последние достижения в этой области обобщены в таблице. Видно,



что антимутагены выступают в роли перехватчиков свободных радикалов; подавляют систему метаболической активации ксенобиотиков и стимулируют их детоксикацию; модулируют репарацию ДНК; влияют на транскрипционные факторы и сигнальные пути, вовлеченные в апоптоз и регуляцию клеточного цикла; подавляют воспаление и ангиогенез. В некоторых работах показано, что биологические эффекты антимутагенов опосредованы изменениями в экспрессии генов, ответственных за те или иные защитные системы. Характерной особенностью является полифункциональность антимутагенов, наиболее ярко проявляющаяся на примере фенольного компонента зеленого чая эпигаллокатехингаллата, изотиоцианатов из крестоцветных овощей (сульфорафана и фенетил-изотиоцианата), полисахарида генистеина, полифенола красного вина резвератрола. Это же в полной мере относится к производным 1,4-ДГП. Множественные механизмы, также как и специфичность действия природных и синтетических антиоксидантов, приводящая к варьированию профиля биологической активности от антимутагенности до комутагенности, подробно обсуждались ранее [8, 15, 40, 122, 138]. Эти проблемы не теряют своей актуальности и применительно к антиканцерогенам [90]. По-видимому, наблюдаемые *in vitro*, и особенно *in vivo*, закономерности можно объяснить триггерным типом действия многих антимутагенов, а также с точки зрения «интерференции генных сетей» [20]. Так, генная сеть редокс-регуляции, обеспечивающая адаптацию организма к окислительному стрессу, объединяет через ключевые транскрипционные факторы (в том числе, задействованные в канцерогенезе) локальные генные сети антиоксидантной защиты, регуляции клеточного цикла, апоптоза, ответа на тепловой шок, иммунного ответа. То есть, сигнал, единожды полученный через систему рецепторов, может распространяться в пределах одной или нескольких сетей.

Другим очень важным, и не менее интригующим моментом, является полимодальная зависимость биологических эффектов антиоксидантов от дозы согласно гипотезе, развиваемой Е.Б. Бурлаковой [3, 4]. Предполагается и экспериментально доказано, что как естественные, так и синтетические антиоксиданты активны в широком диапазоне доз (от 10^{-18} до 10^{-2} М). Однако в каждом интервале концентраций реализуются собственные механизмы, включая: 1) обменные реакции ингибиторов со свободными радикалами; 2) взаимодействие с клеточными рецепторами; 3) влияние на мембраны; 4) влияние на активность ферментов. Переход от одного механизма к другому определяет немонотонную зависимость доза—эффект. Известно также, что при определенных условиях (при высоких концентрациях или в присутствии катионов металлов) антиоксиданты способствуют продукции РРК [7, 21, 35, 133]. Про-

оксидантная активность свойственна также и низким дозам антиоксидантов [49, 138], что, по-видимому, вызывает запуск индуцибельных механизмов антиоксидантной и нуклеофильной защиты по типу адаптивного ответа. На такую возможность указывает «обратная» зависимость от дозы, обнаруженная при стимуляции антиоксидантных ферментов витаминами А и Е [31], а также при индукции поли-ADP-рибозы производным 1,4-ДГП и EGCG [26, 111], когда эффективными оказываются малые дозы, не вызывающие повреждений ДНК. Проблема сверхнизких доз биологически активных веществ находится в центре внимания ученых разных специальностей [5, 6, 13]. Весьма показательны положительные эффекты таких доз: например, цитостатик доксорубин значительно подавляет рост опухолей у мышей *in vivo* [19], а феназепам снижает количество продуктов ПОЛ в клеточных мембранах [17]. Перечисленные наблюдения представляют не только научный, но и практический интерес, так как открывают перспективы для целенаправленного применения антиоксидантов в сверхнизких дозах, в том числе и в онкологии.

Обзор современных данных, включая результаты молекулярных исследований, убедительно показывает, что имеются все основания, для успешного использования природных и синтетических антимутагенов/антиоксидантов в качестве средств предотвращения канцерогенеза и коррекции терапии рака на всех стадиях его развития. Однако это не исключает дальнейшего детального изучения их молекулярных механизмов и условий применения, оптимизирующих эффекты в нормальных и трансформированных клетках.

Литература

1. Белев Н.Ф. Роль генетических факторов в этиопатогенезе рака толстой кишки // Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть I. Минск, 25–28 мая, 2004. — Минск: ОДО «Тонпик», 2004. — С. 64–68.
2. Бурда В.А., Великий Н.Н., Биронт Н.В. и др. Никотинамид в регуляции антиоксидантной системы организма // Биоантиоксидант: Тез. докл. V межд. конф., Москва, 18–20 ноября 1998 г. — М., 1998. — С. 116.
3. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра ... // Биоантиоксидант: Тез. докл. V межд. конф., Москва, 18–20 ноября 1998 г. — М., 1998. — С. 1–2.
4. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты: новые горизонты // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI межд. конф., Москва, 16–19 апреля 2002 г. — М., 2002. — С. 69–70.
5. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Рос. хим. журн. — 1999. — Т. XLIII, № 5. — С. 3–11.
6. Бурлакова Е.Б., Кондрадов А.А., Мальцева Е.Л. Суперслабые эффекты химических веществ и физических факторов на биологические системы // Биофизика. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 517–522.
7. Вартамян Л.С., Гуревич С.М. Влияние высоких доз ионора на метаболизм супероксидных радикалов в печени мышей // Биоантиоксидант: докл. V межд. конф., Москва, 18–20 ноября 1998 г. — М., 1998. — С. 30.
8. Гончарова Р.И. Антимутагенез как генетический процесс // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 26–33.

9. Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д. и др. Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефталата в микроядерном тесте и пути ее модификации // Цитология и генетика. — 2002. — № 1. — С. 14–25.
10. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д., Дубур Г.Я., Улдрикус Я.Р. Сравнительное изучение антимутогенного действия соединений дигидропиридинового ряда в связи с их антиоксидантной активностью // Докл. АН СССР. — 1980. — Т. 255, № 6. — С. 1483–1486.
11. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д., Даливеля О.В. и др. Производные 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты (1,4-ДГИНК) — ингибиторы химического мутагенеза // Вестн. РАМН. — 1995. — № 1. — С. 9–20.
12. Дубур Г.-Э.Я. 1,4-дигидропиридины, их реакционная способность и биологические свойства: Автореф. дис... д-ра хим. наук: 02.00.10. — Рига, 1979. — 52 с.
13. Зайцев С.В., Ефанов А.М., Сазанов Л.А. Общие закономерности и возможные механизмы действия биологически активных веществ в сверхмалых дозах // Рос. хим. журн. — 1999. — Т. XLIII, № 5. — С. 28–33.
14. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть I. Минск, 25–28 мая, 2004. — Минск: ОДО «Тонпик», 2004 — С. 31–36.
15. Кужир Т.Д. Антимутагены и химический мутагенез в системах высших эукариот. — Минск: Технология, 1999. — 267 с.
16. Кужир Т.Д., Даливеля О.В. Влияние антиоксидантов на формирование индуцированных этилметансульфонатом разрывов хромосом в зависимости от систем материнской репарации у *Drosophila melanogaster* // Вестн. РАМН. — 1993. — № 1. — С. 56–64.
17. Молочкина Е.М., Озерова И.Б., Буракова Е.Б. Терапевтические и сверхмалые дозы феназепама: влияние на уровень продуктов ПОЛ и активность ацетилхолинэстеразы мембран головного мозга мышей *in vitro* // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2002. — Прилож. 4. — С. 46–48.
18. Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные новообразования // Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть I. Минск, 25–28 мая, 2004. — Минск: ОДО «Тонпик», 2004. — С. 15–30.
19. Островская Л.А., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М. и др. Сверхмалые дозы доксорубицина: ингибирование опухолевого роста в эксперименте // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2002. — Прилож. 4. — С. 52–53.
20. Степаненко И.Л. Регуляция генных сетей стрессового ответа активными формами кислорода // Экол. генет. — 2004. — Т. II, № 1. — С. 4–12.
21. Тирзит Г.Д., Казуш Э.Я., Дубур Г.Я. Влияние производных 1,4-дигидропиридина на генерирование гидроксильного радикала // Химия гетероцикл. соед. — 1992. — № 4. — С. 519–521.
22. Худoley В.В. Гены и ферменты метаболической активации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе // Экол. генет. — 2003. — Т. I, спец. вып. — С. 30–35.
23. Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage // Mutat. Res. — 1996. — Vol. 350, N 1. — P. 103–108.
24. Aruoma O.I. Methodological considerations for characterizing potential antioxidant actions of bioactive components in plant foods // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 9–20.
25. Basu A.K., Essigmann J.M. DNA damage: structural and functional consequences // DNA Repair Mechanisms. Impact on Human Diseases and Cancer / by ed. Jean-Michel H. Vos. — N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer-Verlag, 1995. — P. 1–24.
26. Bertram B., Bollow U., Rajae-Bebhani N., et al. Induction of poly(ADP-ribosylation) and DNA damage in human peripheral lymphocytes after treatment with (–)-epigallocatechin gallate // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 534. — P. 77–84.
27. Blum C.A., Xu M., Orner G.A., et al. Promotion versus suppression of rat colon carcinogenesis by chlorophyllin and chlorophyll: modulation of apoptosis, cell proliferation, and β -catenin/Tcf signaling // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 217–223.
28. Bonassi S., Hagmar L., Strömberg U., et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 1619–1625.
29. Boyd J.B., Setlow R.B. Characterization of postreplication repair in mutagen-sensitive strains of *Drosophila melanogaster* // Genetics. — 1976. — Vol. 84. — P. 507–526.
30. Bronzetti G., Cini M., Caltavuturo L., et al. Antimutagenicity of sodium selenite in Chinese hamster V79 cells exposed to azoxymethane, methylmethanesulfonate and hydrogen peroxide // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 21–32.
31. Bronzetti G., Poi G., Frassinetti S., et al. Prevention of mutagenesis induced by free radicals // Proceedings of ICMAA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 17.
32. Choi M.-A., Kim S.H., Chung W.-Y., et al. Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid from *Curcuma xanthorrhiza*, has an antimetastatic potential in experimental mouse lung metastasis model // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 326. — P. 210–217.
33. Choi Y.H., Lee W.H., Park K.-Y., Zhang L. The p53-independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B₁ and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells // Jpn. J. Cancer Res. — 2000. — Vol. 91. — P. 164–173.
34. Clayton D.B., Mehta R., Iverson F. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. Oxidative DNA damage — the effects of certain genotoxic and operationally non-genotoxic carcinogens // Mutat. Res. — 1994. — Vol. 317, N 1. — P. 25–42.
35. Colin C., Narbonne J.F., Migaud M.L., et al. Lipid peroxidation and benz(a)pyrene activation to mutagenic metabolites: in vivo influence of vitamins A, E and C and glutathione in both dietary vitamin A sufficiency and deficiency // Mutat. Res. — 1991. — Vol. 246. — P. 159–168.
36. D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G.G. Poly(ADP-ribosylation) reactions in the regulation of nuclear functions // Biochem. J. — 1999. — Vol. 342. — P. 249–268.
37. Dalivelya O.V., Dudaladava V.A. Effects of the antimutagen of the 1,4-dihydropyridine series on heat-shock puffing and chromosome disjunction in meiosis in *Drosophila* assays // Proceedings of ICMAA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 29.
38. Dannenberg A.J., Altorki N.K., Boyle J.O., et al. Cyclo-oxygenase-2: a pharmacological target for prevention of cancer // Lancet Oncol. — 2001. — Vol. 2. — P. 544–551.
39. Day R.S.III, Sibghat-Ullah, Rasouli-Nia A. Damage reversal in human cells: cellular response to O⁶-methylguanine // DNA Repair Mechanisms. Impact on Human Diseases and Cancer / by ed. Jean-Michel H. Vos. — N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer-Verlag, 1995. — P. 67–97.
40. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview // Mutat. Res. — 1988. — Vol. 202, N 2. — P. 285–306.
41. Delage B., Groubet R., Pallet V., et al. Vitamin A prevents high fat diet-induced ACF development and modifies the pattern of expression of peroxisome proliferator and retinoic acid receptor m-RNA // Nutr. Cancer. — 2004. — Vol. 48. — P. 28–36.
42. Dempke W., Rie C., Grothey A., Schmoll H.-J. Cyclo-oxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 127. — P. 411–417.
43. Dianov G., Bischoff C., Piotrowski J., Bohr V.A. Repair pathways for processing of 8-oxoguanine in DNA by mammalian cell extracts // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 33811–33816.
44. Dizdargolu M. Substrate specificities of DNA glycosylases involved in base-excision repair of oxidative DNA damage // Proceedings of ICMAA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 37.

45. Dolara P., Caderni G., Luceri C., Femia A.P. Chemoprevention of colon tumors by dietary agents // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 38.
46. Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 145–150.
47. Durant S., Karran P. Vanillines — a novel family of DNA-PK inhibitors // Nucleic Acids Res. — 2003. — Vol. 31. — P. 5501–5512.
48. Edenharder R., Sager J.W., Glatt H., et al. Protection by beverages, fruits, herbs, and flavonoids against genotoxicity of 2-acetylaminofluorene and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in metabolically competent V79 cells // Mutat. Res. — 2002. — Vol. 521. — P. 57–72.
49. Ehrenberg L., Harms-Ringdahl M., Granath F. Kinetics of the copper- and iron-catalysed oxidation of cysteine by dioxygen // Acta Chem. Scand. — 1989. — Vol. 43. — P. 177–187.
50. El-Bayoumy K., Sinha R. Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds // Mutat. Res. — 2004. — Vol. 551. — P. 181–197.
51. Ferguson L.R. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet // Mutat. Res. — 1994. — Vol. 307, N 1. — P. 395–410.
52. Ferguson L.R., Harris P.J. Studies on the role of specific dietary fibres in protection against colorectal cancer // Mutat. Res. — 1996. — Vol. 350, N 1. — P. 173–184.
53. Fimognari C., Sangiorgi L., Capponcelli S., et al. A mutated *p53* status did not prevent the induction of apoptosis by sulforaphane, a promising anti-cancer drug // Invest. New Drugs. — 2005. — Vol. 23. — P. 195–203.
54. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H., et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 2690–2694.
55. Friedmann Y., Vlodavsky I., Aingorn H., et al. Expression of heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma. Evidence for its role in colonic tumorigenesis // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 157. — P. 1167–1175.
56. Fujiki H., Suganuma M., Kurusu M., et al. New TNF- α releasing inhibitors as cancer preventive agents from traditional herbal medicine and combination cancer prevention study with EGCG and sulindac or tamoxifen // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 119–125.
57. Garg A.K., Aggarwal B.B. Reactive oxygen intermediates in TNF signaling // Mol. Immunol. — 2002. — Vol. 39. — P. 509–517.
58. Gerhäuser C., Klimo K., Heiss E., et al. Mechanism-based in vitro screening of potential cancer chemopreventive agents // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 163–172.
59. Gerhäuser C., Bertl E., Pappa G., et al. Novel mechanisms of sulforaphane-mediated cancer chemoprevention // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 52.
60. Goncharova R.I., Kuzhir T.D. A comparative study of the antimutagenic effects of antioxidants on chemical mutagenesis in *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. — 1989. — Vol. 214 — P. 257–265.
61. Goncharova R., Slukvin A., Duburs G., et al. Promising antimutagen for improving reproductive indices of striped fishes and the quality of their progeny // EAS Special Publication. — 2002. — N 31. — P. 63–70.
62. Goncharova R., Zabrejko S., Dalivelya O., Kuzhir T. Anticlastogenicity of two derivatives of 1,4-dihydroisonicotinic acid in mouse micronucleus test // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 496. — P. 129–135.
63. Gottlieb T.M., Oren M. *p53* and apoptosis // Semin Cancer Biol. — 1998. — Vol. 8. — P. 359–368.
64. Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C. Mutations in the *p53* tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 4855–4878.
65. Guengerich F.P., Chun Y.-J., Kim D., et al. Cytochrome P450 1B1: a target for inhibition in anticarcinogenesis strategies // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 173–182.
66. Gupta R.C., Lutz W.K. Background DNA damage from endogenous and unavoidable exogenous carcinogens: a basis for spontaneous cancer incidence? // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 424. — P. 1–8.
67. Gustafson D.L., Franz H.R., Ueno A.M., et al. Vanillin (3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde) inhibits mutation induced by hydrogen peroxide, *N*-methyl-*N*-nitrosoguanidine and mitomycin C but not ¹³⁷Cs γ -radiation at the *CD59* locus in human–hamster hybrid A₁ cells // Mutagenesis. — 2000. — Vol. 15. — P. 207–213.
68. Hanawalt P. C., Ford J.M., Lloyd D.R. Functional characterization of global genomic DNA repair and its implications for cancer // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 544. — P. 107–114.
69. Heiss E., Herhaus C., Klimo K., et al. Nuclear factor- κ B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 32008–32015.
70. Hecceg Z., Wang Z.-Q. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 477. — P. 97–110.
71. Hyöönen Z., Plotniece A., Reine I., et al. Novel cationic amphiphilic 1,4-dihydropyridine derivatives for DNA delivery // Biochim. Biophys. Acta — 2000. — Vol. 1509. — P. 451–466.
72. Izzotti A., Balansky R.M., Cartiglia C., et al. Genomic and transcriptional alterations in mouse fetus liver after transplacental exposure to cigarette smoke // FASEB. — 2003. — Vol. 17. — P. 1127–1129.
73. Izzotti A., Balansky R.M., Camoirano A., et al. Birth-related genomic and transcriptional changes in mouse lung. Modulation by transplacental *N*-acetylcysteine // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 544. — P. 441–449.
74. Kada T., Morita K., Inoue T. Anti-mutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate // Mutat. Res. — 1978. — Vol. 53, N 3. — P. 351–353.
75. Karahalil B., Sardas S., Kocabas N.A., et al. Chromosomal aberrations under basal conditions and after treatment with X-ray in human lymphocytes as related to the GSTM1 genotype // Mutat. Res. — 2002. — Vol. 515, N1–2. — P. 135–140.
76. Kassie F., Sundermann V.M., Edenharder R., et al. Development and application of test methods for the detection of dietary constituents which protect against heterocyclic aromatic amines // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 183–192.
77. Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis // Mutat. Res. — 1988. — Vol. 202, N 2. — P. 343–361.
78. Keum Y.-S., Han S.S., Chun K.-S., et al. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg₃ on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF- κ B activation and tumor promotion // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 75–85.
79. Kim H.-J., Chung W.-Y., Hwang J.-K., Park K.-K. The apoptosis-inducing capability of xanthorrhizol in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 70.
80. Kim M.-J., Chung W.-Y., Hwang J.-K., Park K.-K. Inhibition of VEGF (vascular endothelial growth factor)-induced angiogenesis by xanthorrhizol, a sesquiterpene isolated from *Curcuma xanthorrhiza* // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 72.
81. Klegeris A., Liutkevicius E., Mikalauskienė G., et al. Anti-inflammatory effects of cerebrocrast in a model of rat paw edema and on mononuclear THP-1 cells // Europ. J. Pharmac. — 2002. — Vol. 441. — P. 203–208.
82. Kluša V., Duburs G. Cognition enhancers (nootropic drugs) // Acta Medica Baltica. — 1996. — Vol. 3. — P. 104–114.
83. Kondo S. Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of *p53* gene // Mutat. Res. — 1998. — Vol. 402. — P. 311–319.
84. Kucharczyk J., Simmons M.J., Fan Y., Gelinas C. To be, or not to be: NF- κ B is the answer — role of Rel/NF- κ B in the regulation of apoptosis // Oncogene. — 2003. — Vol. 22. — P. 8961–8982.

85. Kuzhir T.D., Goncharova R.I. Some effects of 1,4-dihydro-isonicotinic acid derivatives on repair pathways involved in chemical mutagenesis // Biochem. Society Transactions. — 1997. — Vol. 25. — P. 139.
86. K̄wark M.K., Wakabayashi N., Kensler T.W. Chemoprevention through Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers // Mutat. Res. — 2004. — Vol. 555. — P. 133–148.
87. Lambert J.D., Yang C.S. Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 201–208.
88. Laurençon A., Purdy A., Sekelsky J., et al. Phenotypic analysis of separation-of-function alleles of MEI-41, *Drosophila* ATM/ATR // Genetics. — 2003. — Vol. 164. — P. 589–601.
89. Lautraite S., Musonda A.C., Doehmer J., et al. Flavonoids inhibit genetic toxicity produced by carcinogens in cells expressing CYP1A2 and CYP1A1 // Mutagenesis. — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. 45–53.
90. Lee B.M., Park K.-K. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 265–278.
91. Lundberg A.S., Weinberg R.A. Control of the cell cycle and apoptosis // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 531–539.
92. Marcon F., Andreoli C., Rossi S., et al. Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation and DNA repair efficiency in a healthy population // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 541. — P. 1–8.
93. Misane I., Kluša V., Dambrova M., et al. «Atypical» neuromodulatory profile of glutapyrone, a representative of a novel 'class' of amino acid-containing dipeptide-mimicking 1,4-dihydropyridine (DHP) compounds: *in vitro* and *in vivo* studies // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1998. — Vol. 8. — P. 329–347.
94. Moran E.M. Epidemiological and clinical aspects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 193–201.
95. Ng M.H.-L. Death associated protein kinase: From regulation of apoptosis to tumor suppressive functions and B cell malignancies // Apoptosis. — 2002. — Vol. 7, N 3. — P. 261–270.
96. Nijhoff W.A., Groen G.M., Peters W.H.M. Induction of rat hepatic and intestinal glutathione-S-transferases and glutathione by dietary naturally-occurring anticarcinogens // Int. J. Oncol. — 1993. — Vol. 3. — P. 1131–1139.
97. Noteborn M.H.M., Zhang Y-H, van der Eb A.J. Apoptin specifically causes apoptosis in tumor cells and after UV-treatment in untransformed cells from cancer-prone individuals: a review // Mutat. Res. — 1998. — Vol. 400. — P. 447–455.
98. Okabe S., Fujimoto N., Sueoka N., et al. Modulation of gene expression by (–)-epigallocatechin gallate in PC-9 cells using a cDNA expression array // Biol. Pharmacol. Bull. — 2001. — Vol. 24. — P. 883–886.
99. Orner G.A., Dashwood W.M., Blum C.A., et al. Suppression of tumorigenesis in the Apc(min) mouse: down-regulation of beta-catenin signaling by a combination of tea plus sulindac // Carcinogenesis. — 2003. — Vol. 24. — P. 263–267.
100. Páňek J., Rēblová Z., Kocirková L., et al. Antioxidant activity of dihydropyridine derivatives // Czech. J. Food Sci. — 2000. — Vol. 18. — P. 144–145.
101. Pappa G., Iori R., Barillari J., et al. Isothiocyanates and indole derivatives derived from *Brassica* vegetables induce apoptosis in colon adenocarcinoma cell lines // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 112.
102. Park K.-Y., Jung K.-O., Rhee S.-H., Choi Y.H. Antimutagenic effects of *doenjang* (Korean fermented soy paste) and its active compounds // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 43–53.
103. Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 488. — P. 77–85.
104. Pfeffer U., Ferrari N., Dell'Eva R., et al. N-Acetylcysteine and (–)-epigallocatechin-3-gallate squelch the inflammation background of endothelial cells // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 118.
105. Pham C.G., Bubici C., Zazzeroni F., et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF-κB inhibits TNFα-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species // Cell. — 2004. — Vol. 119. — P. 529–542.
106. Pirrota V. Puffing with PARP // Science. — 2003. — Vol. 299. — P. 528–529.
107. Rafiee M., Kanwar J.R., Berg R.W., et al. Induction of systemic antitumor immunity by gene transfer of mammalian heat shock protein 70.1 into tumors *in situ* // Cancer Gene Therapy. — 2001. — Vol. 8, N 12. — P. 974–981.
108. Rauth S., Kichina J., Green A. Inhibition of growth and induction of differentiation of metastatic melanoma cells *in vitro* by genistein: chemosensitivity is regulated by cellular *p53* // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75. — P. 1559–1566.
109. Roy M., Chakrabarty S., Sinha D., et al. Anticlastogenic, anti-genotoxic and apoptotic activity of epigallocatechin gallate: a green tea polyphenol // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 33–41.
110. Ryabokon N.I., Nikitchenko N.V., Rzeszowska-Wolny J., et al. Cancer preventive and radioprotective effects of a 1,4-dihydropyridine derivative in human cells // Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003. — P. 121.
111. Ryabokon N.I., Goncharova R.I., Duburs G.J., Rzeszowska-Wolny J. The 1,4-dihydropyridine derivative promotes DNA repair through stimulation of poly(ADP-ribosylation) // Abstracts of Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, Poland, November, 19–20. — 2004. — P. 62.
112. Sano H., Kawahito Y., Wilder R.L., et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 3785–3789.
113. Schweizer P. M. A cell-cycle stage-related chromosomal X-ray hypersensitivity in larval neuroblasts of *Drosophila mei-9* and *mei-41* mutants suggesting defective DNA double-strand break repair // Mutat. Res. — 1989. — Vol. 211, N 1. — P. 111–124.
114. Shah G.M., Desnoyers S., Duriez P., et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP): functional mapping of ICE-family and protease cleavage sites // Abs. of Workshop on Processing of DNA Damage: Molecular Mechanisms and Biological Effects. — Noordwijkerhout, The Netherlands, April 20–25, 1996 / Med. Gen. Centre South-West Netherlands, 1996. — P. 68.
115. Shall S., de Murcia G. Poly(ADP-ribose) polymerase-1: what have we learned from the deficient mouse model? // Mutat. Res. — 2000. — Vol. 460. — P. 1–15.
116. Shiff S.J., Koutsos M.I., Qiao L., Rigas B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis // Exp. Cell Res. — 1996. — Vol. 222. — P. 179–188.
117. Shimada T., Oda Y., Gillam E.M.J., et al. Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons and their dihydrodiol derivatives and other procarcinogens by cytochrome P450 1A1 and 1B1 allelic variants and other human cytochrome P450 enzymes in *Salmonella typhimurium* NM2009 // Drug Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29. — P. 1176–1182.
118. Singh-Jasuja H., Hilf N., Arnold-Schild D., et al. The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system // Biol. Chem. — 2001. — Vol. 382. — P. 629–636.
119. Southan G.J., Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors // Curr. Med. Chem. — 2003. — Vol. 10. — P. 321–340.
120. Stavric B. Antimutagens and anticarcinogens in foods // Food Chem. Toxicol. — 1994. — Vol. 32, N 1. — P. 79–90.
121. Steele V.E., Hawk E.T., Viner J.L., Lubet R.A. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523–524. — P. 137–144.
122. Stich H.F. The beneficial and hazardous effects of simple phenolic compounds // Mutat. Res. — 1991. — Vol. 259, N 3/4. — P. 307–324.

123. Suganuma M., Okabe S., Kurusu M., et al. Discrete roles of cytokines, TNF- α , IL-1, IL-6 in tumor promotion and cell transformation // *Int. J. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 131–136.
124. Suganuma M., Sueoka E., Sueoka N., et al. Mechanisms of cancer prevention by tea polyphenols based on inhibition of TNF- α expression // *Biofactors.* — 2000. — Vol. 13. — P. 67–72.
125. Surh Y.-J., Chun K.-S., Cha H.-H., et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol. 480/481. — P. 243–268.
126. Tanikawa J., Ichikawa-Iwata E., Kanei-Ishii C., et al. p53 suppresses the c-Myb-induced activation of heat shock transcription factor3 // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 15578–15585.
127. Tirzitis G., Kirule I., Duburs G. Antioxidation activity of 3,5-dicarbonyl derivatives of 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine // *Fat Sci. Technol.* — 1988. — Vol. 90. — P. 411–413.
128. Toyokuni S., Tanaka T., Kawaguchi W., et al. Effects of the phenolic contents of Mauritian endemic plant extracts on promoter activities of antioxidant enzymes // *Free Radic. Res.* — 2003. — Vol. 37, N 11. — P. 1215–1224.
129. Toyoshima M., Nakajima M. Human heparanase: purification, characterization, cloning, and expression // *J. Bio. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 24153–24160.
130. Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells // *Cell.* — 1998. — Vol. 93. — P. 705–716.
131. Tulin A., Spradling A. Chromatin loosening by poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) at *Drosophila* puff loci // *Science.* — 2003. — Vol. 299. — P. 560–562.
132. Turini M.E., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — Vol. 53. — P. 35–57.
133. Tyrsina E.G., Rossikhina O.G., Abilev S.K., Tyrsin Y.A. Inhibition of the bacterial mutagenicity of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine by ascorbic acid and ascorbyl palmitate // *Mutat. Res.* — 1994. — Vol. 321, N 1–2. — P. 81–87.
134. Vasilieva S. Para-aminobenzoic acid inhibits a set of SOS functions in *Escherichia coli* K12 // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol. 496. — P. 89–95.
135. Veeriah S., Kautenburger T., Dietrich H., et al. Apple flavonoids inhibit growth of the human colon cancer cell line HT-29 and modulate expression of genes involved in biotransformation of xenobiotics // *Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003.* — P. 147.
136. Wachsmann J.T. The beneficial effects of dietary restriction: reduced oxidative damage and enhanced apoptosis // *Mutat. Res.* — 1996. — Vol. 350, N 1. — P. 25–34.
137. Wagner R., Radman M. Mismatch repair and human disease // In: *DNA Repair Mechanisms. Impact on Human Diseases and Cancer* / by ed. Jean-Michel H. Vos. — N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer-Verlag, 1995. — P. 151–159.
138. Waters M.D., Stack H.F., Jackson M.A., et al. Activity profiles of antimutagens: *in vitro* and *in vivo* data // *Mutat. Res.* — 1996. — Vol. 350, N 1. — P. 109–129.
139. Werle-Schneider G., Hümmerich J., Bertram B., et al. Expression profiles of DNA repair genes in human lympho-blastoid cells exposed to (–)-epigallocatechin gallate // *Proceedings of ICMMA-VIII, Pisa, Italy, 4–8 October, 2003.* — P. 157.
140. Yamamoto K., Arakawa T., Ueda N., Yamamoto S. Transcriptional roles of nuclear factor kappa B and nuclear factor-interleukin-6 in the tumor necrosis factor alpha-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 31315–31320.
141. Yuan L., Wagatsuma C., Yoshida M., et al. Inhibition of human breast cancer growth by GCPTM (genistein combined polysaccharide) in xenogeneic athymic mice: involvement of genistein biotransformation by β -glucuronidase from tumor tissues // *Mutat. Res.* — 2003. — Vol. 523–524. — P. 55–62.
142. Zhang J. Are poly(ADP-ribosyl)ation by PARP-1 and deacetylation by Sir2 linked? // *BioEssays.* — 2003. — Vol. 25. — P. 1–7.
143. Ziegler A., Jonason A.S., Leffell D.J., et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 773–776.

Molecular basis of applying antimutagens as anticarcinogens

Goncharova R.I., Kuzhir T.D.

Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus

✿ **SUMMARY:** The paper presents a review of current data on mechanisms of natural and synthetic antimutagen action underlying the expediency and availability of their application as anticarcinogens. Previously, some molecular processes involved in carcinogenesis as well as some therapeutic targets are considered. The effects of antimutagens on those or other molecular targets have been summarized in table. Along with the literature data on plant antimutagens, some experimental results and supposed mechanisms of the 1,4-dihydropyridine derivatives have been analyzed.

✿ **KEY WORDS:** antimutagens; anticarcinogens; xenobiotic biotransformation; DNA repair; inflammation; angiogenesis; apoptosis; signaling transduction; natural and synthetic antioxidants; 1,4-dihydropyridine derivatives