



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ СРЕДЫ

© А. Д. Дурнев, А. С. Лапицкая

УДК 575.224.46.044:615.322

ФГБУ «НИИ фармакологии
имени В. В. Закусова» РАМН

✿ **Обобщены экспериментальные данные, полученные при изучении генотоксичности соединений растительного происхождения. Выделены соединения с доказанной и/или предполагаемой генотоксической активностью. Это — аллилизотиоцианаты, антрахиноны, аристолохиевые кислоты, гидразины, пропенилбензолы, пирролизидиновые алкалоиды, отдельные флавоноиды и др. Проведен критический анализ данных, сделано заключение, что большинство результатов требует подтверждения, поскольку получены в недостаточно информативных тест-системах. Определены актуальные направления и алгоритмы исследований в области генотоксикологии соединений растительного происхождения.**

✿ **Ключевые слова:** генотоксичность; мутагенность; соединения растительного происхождения.

ГЕНОТОКСИКОЛОГИЯ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Исследования по выявлению генотоксикантов в среде (генотоксический скрининг), предупреждающие их контакт с человеком рассматриваются как важнейшие мероприятия профилактики отдаленных последствий генотоксических воздействий на соматические и зародышевые клетки (табл. 1) (Дурнев А. Д., Середенин С. Б. 1998; Бочков Н. П., Дурнев А. Д., 2011; Bridges B. A. et al., 1990; Nair J. et al, 2007; Ferguson L. R., 2009).

Основное внимание сосредоточено на оценке ксенобиотиков; лекарств, пестицидов, производственных токсикантов и др. Внедрены и успешно применяются специальные исследовательские программы, позволяющие надежно выявлять генотоксиканты среди этих групп химических соединений (Дурнев А. Д., Середенин С. Б., 1998; Дурнев А. Д., 2011; Snyder R. D., 2010).

Соединения растительного происхождения также привлекают внимание, но их исследования не носят системного характера и часто не находят поддержки вследствие стойкого убеждения о безусловной полезности всего природного в противовес всему антропогенному. Это не так, человечество потребляет большое количество вредных соединений природного происхождения. Один из наиболее ярких примеров — генотоксичный канцероген птаквилазид. Содержание этого гликозида максимально в молодых побегах и верхушечных частях стебля широко распространенного папоротника орляк (*Pteridium aquilinum*). Доказано, что употребление этих частей растения в пищу приводит к возникновению злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря у жителей Японии и Кореи (Shahin M., Smith B. L., Prakash A. S., 1999; Vetter J., 2009).

Данные о генотоксических эффектах природных химических соединений имеют существенное значение для фармации и фармакологии, нутрициологии, гигиены, санитарии, а также медико-генетической службы и других отраслей профилактической медицины (Бочков Н. П., Рослова Т. А., Якушина И. И., 2006).

Целью настоящей работы является анализ сведений о генотоксикантах растительного происхождения и определение актуальных направлений дальнейших исследований в этой области генотоксикологии.

1. АРИСТОЛОХИЕВЫЕ КИСЛОТЫ

Эти кислоты (структуры этих и некоторых других соединений представлены на рис. 1) содержатся в растениях рода аристолохии (*Aristolochia*) семейства Кирказоновые (*Aristolochiaceae*), могут присутствовать в фитотерапевтических и пищевых продуктах. Недавно они были классифицированы в IARC как канцерогены для человека. Генотоксические исследования показали активность кислот в микробиологических тестах, в тестах на дрозифиле, культурах клеток млекопитающих. Механизм реализации эффекта опосредован образованием специфических ДНК-аддуктов. У пациентов со злокачественными опухолями, предположительно индуци-

Поступила в редакцию 06.06.2012
Принята к публикации 07.08.2012

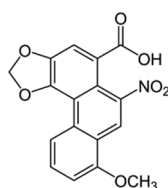
Таблица 1

Медицинские последствия генотоксических поражений

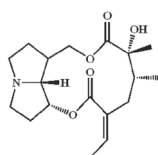
Индукция	Место воздействия	Последствия
1. Мутаций	1.1. В зародышевых клетках	Наследственные болезни, бесплодие, злокачественные новообразования, преждевременное старение, нарушение иммунитета, врожденные пороки развития, спонтанные аборт
	1.2. В соматических клетках	Злокачественные новообразования, преждевременное старение, нарушение иммунитета
	1.3. В эмбриональных клетках	Врожденные пороки развития, спонтанные аборт, заболевания, обусловленные соматическим мозаицизмом
2. ДНК-повреждений		Канцерогенез, мутагенез, тератогенез, цитотоксичность

рованными воздействием этих кислот, выявляются А-Т мутации на TP53 гене-супрессоре. Дозовые зависимости генотоксических эффектов *in vivo* не исследованы

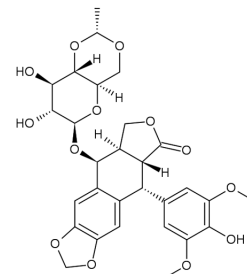
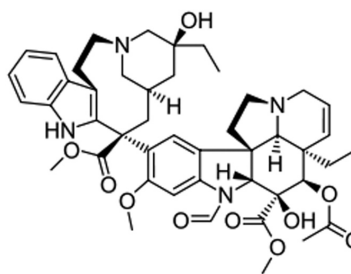
(Arlt V.M. at al., 2007; Attaluri S. at al., 2010; Bertram B., Hemm I., Tang W., 2001; Schmeiser H.H., Stiborová M., Arlt V.M., 2009).



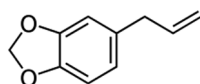
Аristolohиевые кислоты
Аristolohиевая кислота I,
у аristolohиевой кислоты II
вместо радикала $-\text{OCH}_3$ имеется
радикал $-\text{H}$



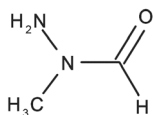
**Пирролизидиновые
алкалоиды**
(общая формула)



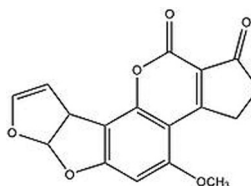
Алкалоиды с противоопухолевой активностью
слева Винкристин, справа Этопозид



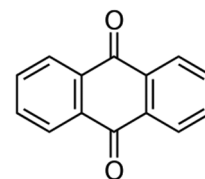
**Пропенилбензолы
(фенилпропаноиды)**
Сафрол — широко
известный представитель
группы фенилпропаноидов



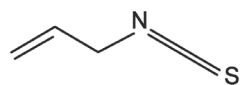
Гидразины
N-метил-N-формилгидразин,
генотоксичный канцероген
группы гидразинов



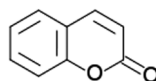
Микотоксины
Афлатоксин B_1 — мутаген,
канцероген, тератоген



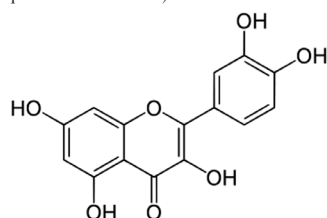
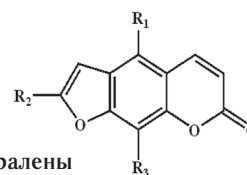
**Антрахиноны
и их производные**
(общая формула)



Аллилизотиоцианаты
Аллилизотиоцианат
(2-пропенилизотиоцианат,
аллилгорчичное масло)



Кумарин и псоралены
(общая формула)



Флавоноиды

слева флавонол кверцетин, предполагаемый мутаген
из группы флавоноидов; справа изофлавонон генистеин,
предполагаемый мутаген из группы флавоноидов

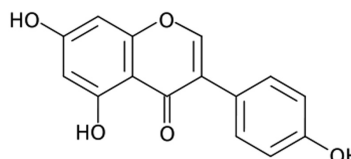


Рис. 1. Структуры соединений растительного происхождения с выявленной генотоксической активностью

2. АЛКАЛОИДЫ

Эта обширная и разнородная группа объединяет азотсодержащие органические, преимущественно гетероциклические, соединения. Классификация алкалоидов затруднена в связи с широким разнообразием их структур и активностей, сегодня описано более 10 000 алкалоидов различной структуры, выделенных из разнообразных высших растений.

Среди алкалоидов легко вычленили две группы соединений, обладающих генотоксической активностью.

2.1. Пирролизидиновые алкалоиды

Более 200 пирролизидиновых алкалоидов обнаружено и выделено из более, чем 6 000 видов покрытосеменных растений (*Magnoliophyta*). Они широко распространены в растениях, относящихся к семействам Астровые (*Asteraceae*), Бобовые (*Fabaceae*), Бурачниковые (*Boraginaceae*). Их содержание часто весьма высоко и достигает до 5 % от сухого веса. Соединения этой группы представлены в ряде лекарственных растений: окопник лекарственный (*Symphytum officinale* L.), воловик лекарственный (*Anchusa officinalis* L.), огуречная трава (*Borago officinalis* L.) — семейство Бурачниковые (*Boraginaceae*); солодка или лакричник, виды (*Glycyrrhiza* L.) — семейство Бобовые; белокопытник, виды (*Petasites* Hill.), мать-и-мачеха (*Tussilago farfara* L.) — семейство Астровые (*Asteraceae*). Соединения, продуцируемые этими растениями, могут встречаться в продуктах пчеловодства (Bertram B., Hemm I., Tang W., 2001; Coulombe R. A., 2000; Prakash A. S. et al., 1999).

Особого упоминания заслуживает окопник лекарственный — семейство Бурачковые (*Boraginaceae*). Его значимость определяется широким распространением и продолжительностью, около 2000 лет, применения в народной медицине. В состав этого растения входят 14 пирролизидиновых алкалоидов, расцениваемых как генотоксичные соединения. Наиболее известные среди них: симфитин, 7-ацетилликопсамин, 7-ацетилинтермедин и интермедин. Большинство свидетельств в пользу генотоксичности окопника и соединений, входящих в его состав, получены *in vitro*. Данные *in vivo* единичны и получены в мало распространенных тест-системах, в частности, показано, что упомянутые соединения вызывают высокие уровни трансверсий G: C-T: A и tandemных замен оснований у трансгенных крыс Big Blue (Sohni Y. R., Mutangadura-Mhlanga T., Kale P. G., 1994).

В целом генотоксические, а также канцерогенные, тератогенные и гепатотоксические свойства пирролизидиновых алкалоидов хорошо исследованы. Они способны индуцировать различные типы повреждений ДНК, генные мутации, СХО, микроядра, хромосомные мутации *in vitro* и *in vivo* (Chen T., Mei N., Fu P. P., 2010). В качестве типичных генотоксикантов/канцерогенов рассматривают ридделлиин, симфитин, сенкиркин, лазиокарпин, гелио-

трин и другие. Характеристики дозовых зависимостей проявления генотоксических эффектов пирролизидиновых алкалоидов исследованы слабо, не оценены генотоксические свойства фитотерапевтических препаратов из растений-продуцентов этих соединений.

2.2. Алкалоиды с противоопухолевой активностью

Широко известны алкалоиды и их полусинтетические аналоги из барвинка розового (*Vinca rosea* L.) семейства Кутровые (*Apocynaceae*) — винбластин, винкристин; безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.) семейства Лилейных (*Liliaceae*) — демекольцин (колхамин) и колхицин; подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.) семейства Барбарисовые (*Berberidaceae*) — этопозид, тенипозид; тиса ягодного (*Taxus baccata* L.) семейства Тисовые (*Taxaceae*) — таксаны (паклитаксел, доцетаксел).

Винбластин, винкристин, колхицин, колхамин, паклитаксел, доцетаксел, воздействуя на формирование микротрубочек ахроматинового веретена, нарушают деление клеток и характеризуются анеугенным эффектом. Полусинтетические производные подофиллотоксина — этопозид и тенипозид повреждают ДНК за счет ингибирования топоизомеразы II, камптотецины иринотекан и топотекан — полусинтетические производные алкалоида камптотецина (*Camptotheca acuminata* семейства Ниссовые (*Nyssaceae*)) за счет ингибирования топоизомеразы I (Aardema M. J. et al., 1998; Smart D. J., 2008).

Выводы о генотоксических свойствах большинства перечисленных соединений сделаны на основе сведений о присущих им очевидных механизмах мутагенеза, систематические исследования их генотоксической активности *in vivo* не представлены в доступных источниках. Исключения единичны, например, алкалоид пилокарпин, выделяемый из *Pilocarpus pinnatifolius* семейства Рутовые (*Rutaceae*) индуцирует хромосомные aberrации и микроядра в клетках костного мозга мышей (Hegde M. J., Sujatha T. V., 1995).

Генотоксические эффекты алкалоидов, обладающих аддитивной активностью проанализированы ниже в соответствующем разделе.

3. ПРОПЕНИЛБЕНЗОЛЫ (ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ)

Содержание фенилпропаноидов (алкенилбензолов) типично для растений из семейства Лавровые (*Lauraceae*): сассафрас лекарственный (*Sassafras officinale*), кориандр китайский (*Cinnamomum aromaticum* Nees); семейства Айрные (*Acoraceae*): айр обыкновенный (*Acorus calamus* L.); семейства Кирказоновые (*Aristolochiaceae*): копытень (*Asarum europaeum* L.); семейства Мускатниковые (*Myristica*): мускатник душистый (мускатный орех или миристика, *Myristica fragrans* Houtt).

Наиболее исследованным представителем этой группы соединений является сафрол, обладающий канцеро-

генной активностью (Arlt V.M. et al., 2007). Результаты его генотоксических исследований в микробиологических системах достаточно противоречивы, тогда как испытания на эукариотических клетках *in vitro* и *in vivo* демонстрируют дозозависимую способность соединения (62,5–500 мг/кг) образовывать аддукты ДНК, индуцировать СХО и хромосомные aberrации, особенно хорошо выраженную при повторном, пятикратном пероральном введении (Daimon H. et al., 1998). Также высока вероятность наличия генотоксичности у эвгенола и метилэвгенола (Hikiba H. et al., 2005). Эти вещества, а также сафрол, проявляют генотоксические свойства при условии метаболической активации ферментами системы P450 2 A6, 2 C9, 2D6 и сульфотрансферазами, что определяет генотипическую зависимость их эффектов (Rietjens I. M. et al., 2005).

Имеются отдельные сообщения об исследованиях генотоксической активности *in vitro* других соединений этого ряда. Они противоречивы, но содержат указания на мутагенность эстрагола, азоронов, элимицина, миристицина и некоторых других пропенилбензолов (Déciga-Campos M. et al., 2007; JaFarag S. E., Abo-Zeid M., 1997; Tsai R. S. et al., 1994). Исследование, выполненное на мышах в соответствии с принятыми для фармакологических веществ правилами, не выявило мутагенной активности водорастворимых полисахаридов, выделенных из корневищ айра болотного (*Acorus calamus* L.), при внутривенном, однократном (0,5 LD₅₀) и курсовом внутрибрюшинном введении. Исследуемые образцы также не продемонстрировали активности в тесте соматического мозаицизма на *Dr. melanogaster* (Чурин А. А. и др., 2010).

4. ГИДРАЗИНЫ

Гидразины широко представлены в грибах, например в возделываемых и потребляемых человеком: ложный сморчок (*Gyromitra esculenta*), шампиньоны (*Agaricus bisporus*), шиитакэ или черный гриб (*Cortinellus shiitake*) (Coulombe R. A., 2000). В них содержатся N-метил-N-формилгидразин, 4- (гидроксиметил) бензолдиазоат, *p*-гидрозинобензоат, гиромитрин, агаритин, мутагенные и канцерогенные свойства которых широко признаны (Coulombe R. A., 2000; Toth B., 1991). Содержание этих соединений в грибах достаточно высоко, например агаритина до 500 ppm. Расчеты показывают, что человек при потреблении 100 г этих грибов в сутки получает этот гидразин в диапазоне дозировок, в которых он канцерогенен для мышей и хомячков (Coulombe R. A., 2000). Большая часть данных о мутагенных свойствах природных гидразинов получена в микробиологических тестах, особенности проявления их мутагенных эффектов *in vivo* практически не исследованы, тем не менее многие авторы уверенно относят гидразины к группе соединений с генотоксичностью (Walton K. et al., 1997).

5. МИКОТОКСИНЫ

Соединения этой группы продуцируются грибами, но потенциально способны загрязнять растительное сырье, что делает оправданным их упоминание в рамках данного обзора. Тем более что наиболее генотоксичные соединения этой группы афлатоксины и охратоксины в химическом отношении являются производными кумаринов или фурокумаринов.

Афлатоксины — продукты метаболизма плесневых грибов рода *Aspergillus*. Наиболее исследованным соединением этой группы является афлатоксин В₁. Его генотоксические свойства, в первую очередь кластогенная активность, выявлены в исследованиях на самых разных биологических объектах, включая обезьян. Минимальная генотоксическая доза вещества, установленная на китайских хомячках, весьма незначительна — 0,1 мкг/кг. В последние годы показана способность афлатоксина В₁ индуцировать трансверсии GC-TA (Conning D. M., 1991; Smela M. E., et al., 2001).

Охратоксин А — продукт метаболизма плесневых грибов рода *Aspergillus* и *Penicillium*. Обладает выраженными генотоксическими свойствами. В частности, в дозах 2,0–3 мг/кг он проявляет кластогенную и ДНК-повреждающую активность *in vivo* (Pfohl-Leszkowicz A., Manderville R. A., 2007).

Выраженной генотоксичностью также обладают афлатоксины С₁ и М₁, О-метилстеригматоцистин и стеригматоцистин, зеараленон (Дурнев А. Д., Середенин С. Б., 1998), возможно, патулин. Сведения о генотоксичности последнего противоречивы. В собственном исследовании не было выявлено кластогенной активности патулина при его испытании в дозах 10 и 20 мг/кг при пероральном однократном введении самцам мышей C57BL/6.

6. АНТРАХИНОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Антрахиноны присутствуют в ряде растений, в том числе применяющихся в составе фитотерапевтических средств. Это — марена красильная *Rubia tinctorum* L. семейства Мареновые (*Rubiaceae*), ревень *Rheum* L. семейства Гречишные (*Rhéum*), жостер слабительный или крушина слабительная (*Rhamnus cathartica* L.) и крушина Пурша (*Rhamnus purshianus*) семейства Крушиновые (*Rhamnus*), алоэ *Aloe* семейства Асфоделовых (*Asphodelaceae*), сена *Senna* Mill, семейства Бобовые (*Fabaceae*). Все они, за исключением марены, широко применяются в качестве слабительных, в том числе у детей (Урсова Н. И., 2010).

Исследования генотоксической активности антрахинонов не дали однозначных результатов. С одной стороны, в литературе имеются указания, что экстракт марены красильной и содержащиеся в ней антрахиноны луцидин и рубиадин демонстрируют генотоксические свойства в микробных и эукариотических системах *in vitro* (Bertram B.,

Hemm I., Tang W., 2001). С другой стороны, испытания официнальных препаратов, например сенны, в системах *in vitro* и *in vivo*, как правило, не выявляют генотоксического потенциала (Heidemann A., Miltenburger H.G., Mengs U., 1993). Однако в последнее время появились работы, указывающие на мутагенный потенциал метанольных экстрактов сенны крылатой *Senna alata* (L.) Roxb., семейства бобовые (*Fabaceae*) в микробиологических тестах (Basaran A.A. et al., 1996). Вероятно, вопрос о мутагенности антрахинонов растительного происхождения требует специального исследования на основе современных подходов. При этом не следует забывать, что соединения относящиеся к группе противоопухолевых антрахиноновых антибиотиков (блеомицин, актиномицин D, митомицин), получаемые из грибов и микроорганизмов, безусловно генотоксичны и часто используются в качестве стандартных мутагенов.

7. АЛЛИЛИЗОТИОЦИАНАТЫ

Аллилизотиоцианаты содержатся в количествах 50–100 ppm в растениях семейства капустные (*Brassicaceae*). Они широко представлены в продуктах питания, это — редька, брокколи, капуста, хрен, горчица и другие специи (Coulombe R.A., 2000). Мутагенная активность этих соединений выявлялась в отдельных работах на ранних этапах развития генотоксикологических исследований. Была показана их способность индуцировать генные мутации в тесте Эймса (Neudecker T., Henschler D., 1985), хромосомные aberrации и СХО в СНО-клетках млекопитающих *in vitro* (Musk S.R., Johnson I.T., 1993; Musk S.R., Smith T.K., Johnson I.T., 1995). Одновременно имеются работы, указывающие на наличие у этих соединений способности подавлять генотоксичность ксенобиотиков *in vitro* (García A. et al., 2008).

Недостаточность имеющихся сведений и отсутствие данных, полученных *in vivo*, позволяют считать вопрос о генотоксических свойствах аллилизотиоцианатов требующим специального исследования.

8. КУМАРИН И ПСОРАЛЕН

Кумарины в виде гликозидов широко распространены в пищевых (капуста, редис семейства Капустные (*Brassicaceae*), шпинат семейства Амарантовых (*Amaranthaceae*)) и лекарственных растениях (донник лекарственный семейства Бобовых (*Rubiaceae*), ясменник душистый семейства Мареновых (*Rubiaceae*)). Их содержание может достигать 0,2–10 % сухого веса. Многие производные кумарина нашли применение в качестве лекарств-антикоагулянтов, что определило тщательность исследования их генотоксических свойств. Они не генотоксичны (Ari A.M., 2001; Lake B.G., 1999). В буквальном смысле единичное наблюдение указывает на способность одного из кумаринов, скополетина, индуцировать повреждение ДНК в присутствии ионов меди (Ma J.,

Jones S.H., Hecht S.M., 2004), что, вероятно, связано со специфичной генерацией свободно-радикальных продуктов кислорода. В то же время имеются данные, позволяющие предполагать наличие ДНК-повреждающей активности у псораленов, являющихся фототоксичными фурукумарины. С увеличением потребления растительных продуктов, содержащих фурукумарины (цитрусовые, зонтичные — сельдерей, пастернак, тмин; тутовые — инжир), предположительно связывают увеличение заболеваемости меланомой кожи (Sayre R.M., Dowdy J.C., 2008). При этом генотоксические свойства фотоактивированных псораленов или содержащих их лекарственных растений амми зубной (*Ammi visnaga* L.) и борщевика (*Heracleum* L.) *in vivo* не исследованы.

9. ФЛАВОНОИДЫ

В группу флавоноидов (полифенолов) объединяют химические вещества 14 классов, они широко представлены в продуктах питания растительного происхождения и лекарственных растениях. Большой интерес к этим соединениям объясняется устоявшимся, но недостаточно обоснованным мнением об их безусловной полезности в качестве средств первичной и вторичной нутрициологической профилактики онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний (Lambert J.D., Sang S., Yang C.S., 2007; Rietjens I.M. et al., 2005). С точное поступление пищевых флавоноидов в организм человека оценивают в диапазоне от 23 до 1000 мг/день (Stopper H., Schmitt E., Kobras K., 2005).

Одним из наиболее известных и распространенных соединений этого ряда является кверцетин. Это соединение неоднократно демонстрировало генотоксическую активность в микробиологических тестах и тестах *in vitro*, в широком диапазоне дозировок (от 25 до 2500 мг/кг) при разных путях введения индуцировало повреждения ДНК, микроядра и/или хромосомные aberrации в клетках костного мозга и/или полихроматофильных эритроцитах мышей (Зиновьева В.Н., Спасов А.А., 2005; da Silva J. et al., 2002; Stopper H., Schmitt E., Kobras K., 2005; Rietjens I.M. et al., 2005).

Еще более подробно исследована генотоксичность генистеина, сведения по этому вопросу обобщены ранее (Stopper H., Schmitt E., Kobras K., 2005). Примечательно, что эффекты соединения были надежно установлены при регистрации генных и хромосомных мутаций в эукариотических тестах, а также методом «ДНК-комет» на клетках человека в диапазоне концентраций 10–400 мМ, но отсутствовали в тесте Эймса. Специальных оценок генотоксичности генистеина *in vivo* не проводилось, но при исследовании его влияния на мутагенность 7,12-диметилбензо[а]антрацена было показано, что этот изофлавоон в дозе 50 мг/кг увеличивает выход СХО в клетках костного мозга самок мышей ICR (Giri A.K., Lu L.J., 1995).

Сходным образом, т. е. в микробиологических тест-системах или клетках эукариот *in vitro*, исследован еще целый ряд флавоноидов. Генотоксическая активность была отмечена у даидзеина в концентрации 100–400 μM (Anderson D. et al., 1998), галангина (204–277 μM), кемпферола (500 μM), резвиратрола 10,9–87,6 μM , а также антоцианидина цианидинхлорида (300–600 μM), лютеолина (Stopper H., Schmitt E., Kobras K., 2005). *In vivo* генотоксичность подтверждена для даидзеина, который в дозе 50 мг/кг в/б увеличивал выход СХО в клетках костного мозга мышей, и кемпферола (200–800 мг/кг, в/б) (Giri A. K., Lu L. J., 1995), который индуцировал микроядра в костном мозге мышей, остальные соединения не исследованы.

В качестве механизма генотоксичности флавоноидов предполагают влияние на топоизомеразу II и/или образование свободных радикалов кислорода из хинонных производных (MacGregor J. T., 1986; Stopper H., Schmitt E., Kobras K., 2005). Примечательно, что имеются свидетельства в пользу того, что ингибирование активности топоизомеразы II, например под действием кверцетина или физетина в концентрациях 25 μM , может приводить к транслокациям в хромосоме 11q23 и тем увеличивать риск лейкемии у новорожденных (Lambert J. D., Sang S., Yang C. S., 2007).

10. ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ И СОЕДИНЕНИЙ С АДДИКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Курение табака является одной из наиболее вредных и распространенных привычек. В составе табачного дыма содержатся признанные генотоксиканты: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), N-нитрозоамины, ароматические амины и альдегиды (Taioli E., 2008).

Мутагенность конденсатов воздуха с табачным дымом была неоднократно продемонстрирована в тесте Эймса и тест-системах *in vitro*, а также клетках мышей и крыс методами учета хромосомных aberrаций и/или микроядер. Методами анализа поврежденности ДНК и цитогенетическими методами получены убедительные свидетельства о генотоксических эффектах у курящих людей (DeMarini D. M., 2004; Husgafvel-Pursiainen K., 2004). Менее определенная картина складывается в отношении курения конопли, однако на основе анализа недавнего метаобзора можно заключить, что каннабиноиды оказывают мутагенное действие, зависящее от дозы и длительности их потребления (Reese A. S., 2009).

Не вызывает сомнения мутагенный эффект потребления бетелевой жвачки (пан, масала), обусловленный, предположительно, окислительным стрессом, развивающимся под влиянием алкалоида ареколина. Последний содержится в семенах пальмы катеху (*Areca catechu* L.), которые являются составной частью жвачки (Kumpawat K., Deb S., Ray S., Chatterjee A., 2003).

Широко распространенный в некоторых странах хат или кат (*Catha edulis* L.) обладает анеугенным эффектом, проявление которого зависит от дозы и длительности употребления этого психостимулятора (Kassie F. et al., 2001), в том числе имеется сообщение о его генотоксическом влиянии на зародышевые клетки мышей в ДЛМ-тесте (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998). Однако действующие вещества, ответственные за эффекты ката, не идентифицированы.

Опиум — высушенный млечный сок опийного мака (*Papaver somniferum* L.) — содержит фенантраценовые (кодеин, морфин, тебаин) и бензилизохинолиновые (папаверин, носкапин) алкалоиды. К этой группе примыкает полусинтетический диацетилморфин (героин).

Многочисленные цитогенетические исследования показали, что потребление героина вызывает увеличение хромосомных aberrаций и СХО, но при этом вещество не образует аддуктов с ДНК и не индуцирует процессов репарации (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998).

Морфин, являющийся метаболитом героина, испытанный в диапазоне 5–20 мг/кг, дозозависимо увеличивает выход хромосомных aberrаций и микроядер у мышей (Das R. K., Swain N., 1982; Sawant S. G., Couch D. B., 1995). Кроме того, обладает выраженным аддитивным эффектом при взаимодействии с другими мутагенами (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998).

Кодеин дозозависимо индуцирует СХО в культурах СНО-клеток (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998), но при однократном и пятидневном введении в дозе 26 мг/кг не влияет на выход микроядер и повреждений ДНК в клетках крови мышей (Mittal R., Patil P. A., Torgal S. S., 2009).

Кокаин — алкалоид тропанового ряда, которым особенно богато *Erythroxylum coc* Lam. — продемонстрировал сложную концентрационную зависимость (01–1,0 мг/мл) в проявлении генотоксического эффекта, регистрируемого по цитогенетическим показателям (СХО, хромосомные aberrации) в культуре СНО-К₁ клеток. Выявленный эффект, предположительно, обусловлен окислительным стрессом, развивающимся в ответ на действие одного из метаболитов кокаина — N-гидроксикокаина (Yu R. C. et al., 1999).

Данные, характеризующие генотоксичность наркотических веществ, достаточно противоречивы, зачастую получены в единичных исследованиях (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998) и часто уязвимы для критики с точки зрения выбора доз, путей и режимов введения. Большинство этих исследований было выполнено в последней четверти прошлого века и требуют подтверждения на более совершенном методическом уровне, достигнутом сегодня.

Аналогичное заключение справедливо в отношении пуринового алкалоида — метилксантина (кофеина и близких по структуре теофиллина и теобромину). Эти вещества чрезвычайно широко применяются в человеке, в том числе в виде лекарственных средств, однако

вопрос об их генотоксических эффектах далеко не ясен. В ряде исследований эти вещества обнаруживали мутагенное и комутагенное действие, в том числе в экспериментах *in vivo* (Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin, 1998; Nehlig A., Debry G., 1994, Giri A. K., et al., 1999.). Однако эти исследования единичны, их данных недостаточно для каких-либо обоснованных заключений относительно генотоксичности этих веществ для человека и высших животных.

11. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ

Растительные экстракты широко используются в виде фитотерапевтических препаратов, биологически активных добавок, пищевых продуктов. С недавнего времени фитопродукты медицинского назначения проходят необходимую процедуру доклинической оценки безопасности на генотоксичность. В то же время в обиходе существует большое количество продуктов, содержащих растительные экстракты, которые никогда не исследовали на генотоксичность.

Проблема не исчерпывается отсутствием соответствующих данных. Даже в тех случаях когда они опубликованы, возникает масса вопросов о стандартизации исследуемых образцов, способах экстракции, выборе тест-систем и дизайне экспериментов и целом ряде других обстоятельств, определяющих биологическую активность исследуемых образцов. С практической точки зрения это означает невозможность опираться на известные литературные данные об исследованиях тех или иных экстрактов и требует проведения специальной оценки генотоксичности, каждого стандартизированного экстракта, регистрируемого в качестве средства медицинского или пищевого применения. Необходимость подобной работы демонстрируют несколько примеров исследований последних лет.

Водный экстракт девяти лечебных растений, известный в народной корейской медицине под названием «Gumiganghwal-tang», продемонстрировал генотоксичность в тесте Эймса, культуре клеток легочной ткани китайского хомячка (CHL-клетки), но был неактивен при учете микроядер в полихроматофильных эритроцитов мышей (Shin I. S., et al., 2012). Водный экстракт шести растений «Pyungwi-san», принадлежащий к тому же арсеналу народных средств, индуцировал хромосомные aberrации в тесте с CHL-клетками *in vitro* (Shin I. S., et al., 2011).

Исследование 19 различных экстрактов 11 растений (*Arctium minus* (Hill) Bernh., *Ecballium elaterium* L., *Momordica charantia* L., *Plantago major* L., *Urtica dioica* L., *Viscum album* L., *Salvia triloba*, *Euphorbia rigida*, *Stachys lavandulifolia*, *Acteoside*, *Abies nordmannia*), рассматриваемых как фитоиммунотуляторы, не выявило мутагенных эффектов на штаммах TA98 и TA 100 в тесте Эймса, но показало отчетливое ДНК-пов-

реждающее действие в отношении лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*. При этом эффекты существенно различались при испытании разных фракций экстрактов крапивы *Urtica dioica* или молочая *Euphorbia rigida* (Basaran A. A. et al., 1996).

Водные экстракты эхинодору из семейства Частуховых (*Alismataceae*), применяющегося в народной медицине в качестве противовоспалительного средства, увеличивают мутирование в микробиологических тестах в от 12 до 22 раз (Vidal L. S., et al., 2010). В тех же тест-системах продемонстрирована мутагенность экстрактов *Gnaphalium* sp. семейства Астровые (*Asteraceae*) и *Valeriana procera* семейства Валериановые (*Valerianaceae*) (Sohni Y. R., Mutangadura-Mhlanga T., Kale P. G., 1994), *Combretum erythrophyllum* (семейство Комбретовые (*Combretaceae*)) (Déciga-Campos M., et al., 2007).

Спиртовой экстракт *Eugenia dysenterica* (семейство Миртовые, *Myrtaceae*), применяющийся в качестве антидиарейного средства народной медицины, в отдельных высоких дозировках проявил генотоксичность в микроядерном тесте в клетках костного мозга мышей (Vieira P. M., et al., 2012).

Экстракт зеленого чая продемонстрировал мутагенную активность *in vitro* при использовании в качестве тест-системы клеток HEp2 (Durgo K., et al., 2011), данное наблюдение крайне неожиданно, поскольку в многочисленных работах убедительно доказана антигенотоксическая и антиканцерогенная активность его экстрактов.

Очевидно, что большинство цитированных работ выполнено в микробиологических системах или *in vitro*. Работ выполненных *in vivo* очень немного, однако они есть. В частности, анализ литературы, проведенный по данным MedLine, показывает, что цитогенетические эффекты в опытах на мышах демонстрируют экстракты следующих растений, традиционно применяемых в китайской медицине: астрагал, дурман, китайское гуттаперчивое дерево, кориандр, крылоорешник, пион, полынь, сафлор, софора, а также мукуры (кубинский чеснок), применяемой в народной медицине Южной Америки.

Отдельно стоит вопрос о выявлении и идентификации генотоксикантов в растительных экстрактах. Подобные работы редки, но значимы, поскольку значительно расширяют представления о природе и номенклатуре природных мутагенов. Например, ответственными за мутагенную активность водных и органических экстрактов коры лекарственного растения наукулен (семейство Мареновые (*Rubiaceae*)) в культурах СНО клеток предполагаются сапонины, ранее не упоминавшиеся среди генотоксикантов (Liu W., et al., 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема исследования генотоксических свойств растительных соединений, экстрактов и фитопрепа-

ратов не была обойдена вниманием исследователей. Сегодня выявлено нескольких групп соединений, генотоксичность которых не вызывает сомнений. Это аристоксиевые кислоты, пирролизидиновые алкалоиды и алкалоиды с противоопухолевой активностью, вещества пропенилбензоловой и гидразиновой природы, а также микотоксины. На этой основе возможен контроль за распространенностью этих соединений и санитарно-гигиеническая разработка их нормирования с учетом генотоксичности.

Значимость данных по остальному спектру исследованных веществ не так очевидна. В исследованиях в области доказательной генотоксикологии принято использовать ограниченное количество хорошо верифицированных тестов, каждый из которых в отдельности позволяет судить о способности индуцировать один из типов возможных генотоксических поражений: повреждения ДНК, генные, хромосомные и геномные мутации. Заключение о генотоксичности изучаемого агента и его потенциальной опасности для человека выносится на основании совокупности результатов всех тестов, при условии выявления дозовых зависимостей и/или воспроизводимости результатов в независимых сериях исследования. Расшифровка механизма генотоксического воздействия также рассматривается как надежное доказательство. При этом общепринят приоритет результатов, полученных *in vivo*, над данными, полученными *in vitro*, результатов эукариотических тестов над прокариотическими (общий алгоритм современного генотоксического исследования представлен на рисунке 2).

Таким образом, при строгом подходе очень многие приведенные выше данные следует рассматривать исключительно как результаты предварительных исследований. Они акцентируют внимание на той или иной группе веществ или веществе, т. е. определяют приоритетность будущих исследований, но не могут рассматриваться как доказательства генотоксичности, поскольку получены в микробиологических тестах или в тестах *in vitro*.

Известные исследования *in vivo* также страдают рядом изъянов, обусловленных несовершенством их дизайна с позиции оценки реального генотоксического риска для человека. Во-первых, обращает на себя внимание выраженное несоответствие доз веществ, используемых в эксперименте и реально потребляемых человеком. Во-вторых, несовпадение режимов поступления вещества в организм. В экспериментах, как правило, однократно, но в больших дозах, против того, что в реальности многократно, но в дозах на порядки меньших. Например, концентрации сафрولا могут достигать в свежих семенах растений, скажем в анисе, величины свыше 9 г/кг (JaFarag S. E., Abo-Zeid M., 1997), а дозы, в которых он демонстрирует мутагенность *in vivo*, свыше 100 мг/кг массы тела животного (Daimon H., et al., 1998). При самом грубом приближении, чтобы полу-

чить сафрол в дозе, представляющей реальную генотоксическую опасность, надо употребить 1 кг свежих семян аниса, что выходит за рамки реальности. В третьих, природные генотоксиканты поступают в организм не *per se*, а в сложных смесях. В составе этих смесей достаточно веществ потенциально способных модифицировать их действие как в сторону усиления, так в сторону ослабления. Отсюда, методологически правильно оценивать какой-то конечный, стандартизированный комплекс, например фитопрепарат, но именно подобные работы единичны и выполнены на малоинформативных микробиологических системах.

Существенную путаницу в анализ проблемы вносит наличие противоречивых или неопределенных (лежащие на границе достоверности, специфичные для отдельных тест-систем, плохо воспроизводимые и/или характеризующиеся пороговостью эффекта) данных. Не исключено, что ряд выше цитированных работ содержит ложно положительные результаты, дискредитирующие потенциально перспективные соединения и/или фитопрепараты и препятствующие их внедрению в практику. С точки зрения авторов, подтверждения требуют данные о генотоксичности компонентов зеленого чая, сапонинов, аллилизотиоцианатов, многих флавоноидов. Проверки в комплексных исследованиях требуют значимые результаты единичных феноменологических исследований, с учетом того, что результат может зависеть как от методических особенностей эксперимента, так и от способов выделения растительных веществ или экстракции их комплексов.

Особо следует отметить, что проведенный анализ не выявил работ, посвященных оценке генотоксичности растительных соединений, экстрактов или фитопрепаратов в зародышевых клетках. Это может быть связано с тем, что еще несколько лет назад возможность оценки генотоксических эффектов в зародышевых клетках была ограничена методически. Однако сейчас положение кардинально изменилось (Дурнев А. Д., 2011) и это позволяет ожидать появления принципиально новых результатов.

В современной литературе описано потрясающее разнообразие (3000 видов из 1089 родов) потенциально полезных растений (Буданцев А. Л., Лесиовская Е. Е., 2001), на генотоксичность исследована ничтожная часть растительных соединений и экстрактов. Все находки, за исключением, связанных с алкалоидами, антрахинонами, пропенилбензолами и гидразинами, имеют случайный характер. Однако выявление заведомых генотоксикантов среди растительных соединений, а также данные исследований, которые оцениваются в настоящей работе как предварительные, убедительно свидетельствуют о необходимости тщательного генотоксического исследования соединений растительного происхождения, использующихся человеком, и/или фитопрепаратов в соответствии с принципами, принятыми в современных системах оцен-

ки генотоксичности. Они неоднократно описаны в современной литературе (Дурнев А. Д., 2011, Дурнев А. Д. и др., 2005). В идеальном варианте исследование, при выявлении генотоксического эффекта растительного экстракта или фитопрепарата, должно заканчиваться идентификацией соответствующего генотоксиканта и принятием соответствующих санитарно-гигиенических мер по кон-

тролю за его распространением и содержанием в других растительных продуктах.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность профессору Е. Е. Лесиовской (Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ) за обсуждение настоящей статьи и ценные советы.

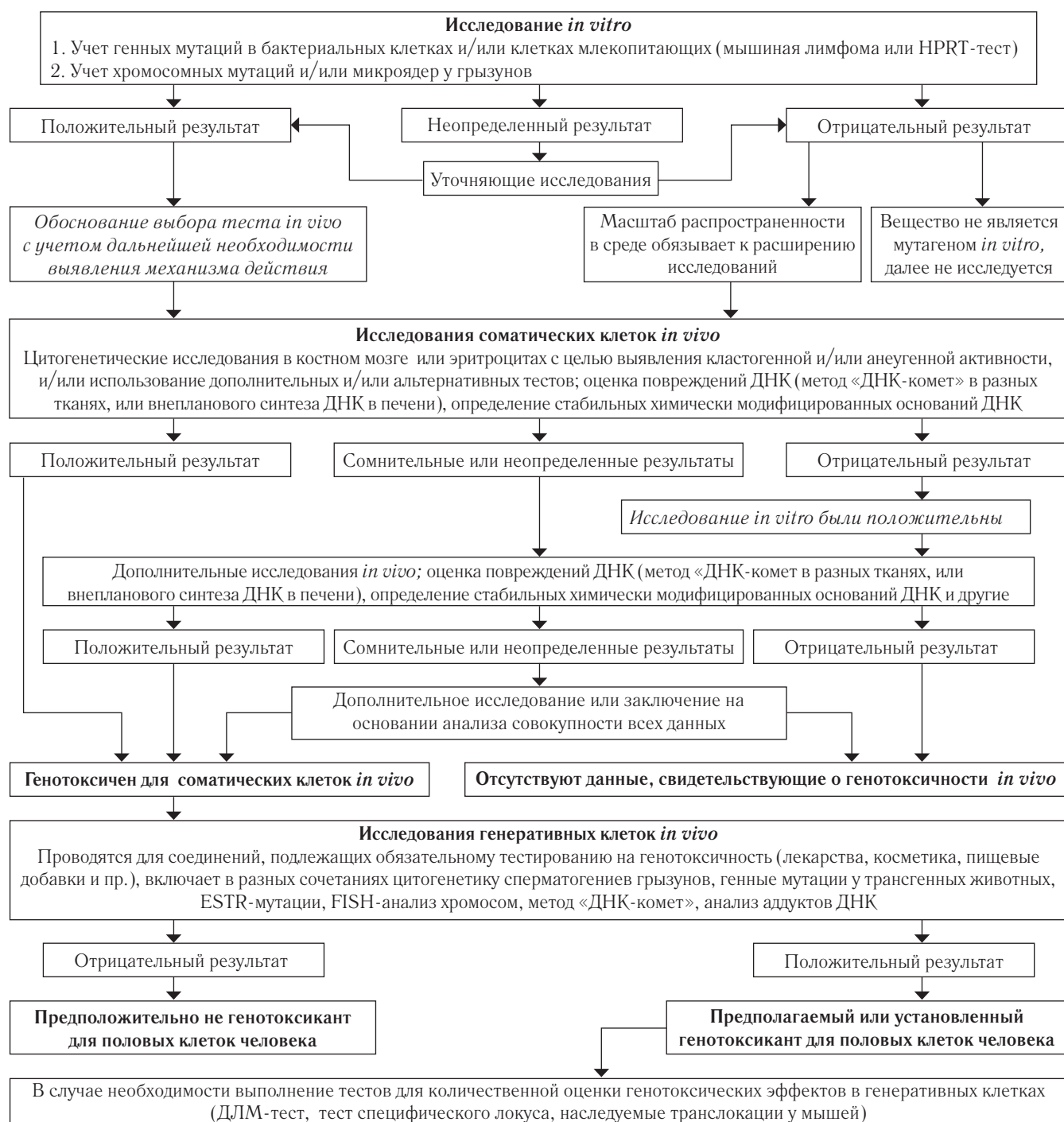


Рис. 2. Стратегия тестирования химических веществ на генотоксичность

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Дурнев А.Д., 2012. Мутационный процесс у человека // Книга: «Национальное руководство по медицинской генетике» / Москва: ГЕОТАР-МЕДИА. Часть 1, Глава 7. С. 176–198.
2. Бочков Н.П., Рослова Т.А., Якушина И.И., 2006. Медико-генетическое консультирование по поводу мутагенных и тератогенных воздействий // Медицинская генетика. № 1. С. 3–8.
3. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е., 2001. Дикорастущие полезные растения России // СПб.: Издательство СПХФА. С. 663.
4. Дурнев А.Д., Середенин С.Б., 1998. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий // Медицина. С. 328.
5. Дурнев А.Д., 2011. Анализ и значение мутаций в зародышевых клетках // Медицинская генетика. № 2. С. 3–11.
6. Дурнев А.Д., 2011. Генетическая токсикология // Вестник РАМН. № 9. С. 35–44.
7. Дурнев А.Д., Ревазова Ю.А., Верстакова О.Л. и др., 2005. Методические указания по изучению мутагенных свойств фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией Р.У. Хабриева, Москва. С. 100–122.
8. Зиновьева В.Н., Спасов А.А., 2005. Коррекция мутагенного действия кверцетина природными и синтетическими фенолсодержащими антиоксидантами // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. № 1. С. 45–47.
9. Урсова Н.И., 2010. Функциональные запоры у детей раннего возраста: рациональная тактика ведения / Практическая медицина, № 45. С. 55–60.
10. Чуринов А.А., Ахмеджанов Р.Р., Карпова Г.В. и др., 2010. Исследование мутагенных свойств водорастворимых полисахаридов аира болотного // Экспер. и клин. фармакология. № 8. С. 43–45.
11. Aardema M.J., Albertini S., Arni P., Henderson L.M. et al., 1998. Aneuploidy: a report of an ECETOC task force // Mutat. Res. Vol. 410. P. 3–79.
12. Anderson D., Dobrzyńska M.M., Başaran N. et al., 1998. Flavonoids modulate comet assay responses to food mutagens in human lymphocytes and sperm // Mutat. Res. Vol. 402 (1–2). P. 269–277.
13. Api A.M., 2001. Lack of effect of coumarin on the formation of micronuclei in an *in vivo* mouse micronucleus assay // Food Chem Toxicol. Vol. 39(8). P. 837–841.
14. Arlt V.M., Stiborová M., vom Brocke J. et al., 2007. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer // Carcinogenesis. Vol. 28(11). P. 2253–2261.
15. Attaluri S., Bonala R.R., Yang I.Y. et al., 2010. DNA adducts of aristolochic acid II: total synthesis and site-specific mutagenesis studies in mammalian cells // Nucleic Acids Res. Vol. 38 (1). P. 339–352.
16. Basaran A.A., Yu T.W., Plewa M.J. et al., 1996. An investigation of some Turkish herbal medicines in *Salmonella typhimurium* and in the COMET assay in human lymphocytes // Teratog. Carcinog. Mutagen. Vol. 16(2). P. 125–138.
17. Bertram B., Hemm I., Tang W., 2001. Mutagenic and carcinogenic constituents of medicinal herbs used in Europe or in the USA // Pharmazie. Vol. 56(2). P. 99–120.
18. Bridges B.A., Bowyer D.E., Hansen E.S. et al., 1990. Report of ICPEMC Subcommittee 7/1. The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques (special issue) // Mutat. Res. Vol. 239. P. 143–87.
19. Chen T., Mei N., Fu P.P., 2010. Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids // J. Appl. Toxicol. Vol. 30(3). P. 183–196.
20. Conning D.M., 1991. Diet and cancer-experimental evidence // BNF Nutr. Bull. Vol. 16. P. 36–44.
21. Coulombe R.A., 2000. Natural Toxins and Chemopreventives in Plants. / Jr. Food toxicology / Edited by William Helferich and Carl K. Winter, CRC Press. P. 115–134.
22. Da Silva J., Herrmann S.M., Heuser V. et al., 2002. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test // Food Chem. Toxicol. Vol. 40 (7). P. 941–947.
23. Daimon H., Sawada S., Asakura S. et al., 1998. *In vivo* genotoxicity and DNA adduct levels in the liver of rats treated with safrole // Carcinogenesis. Vol. 19 (1). P. 141–146.
24. Das R.K., Swain N., 1982. Mutagenic evaluation of morphine sulphate and pethidine hydrochloride in mice by the micronucleus test // Indian J. Med. Res. Vol. 75. P. 112–117.
25. Déciga-Campos M., Rivero-Cruz I., Arriaga-Alba M. et al., 2007. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine // J. Ethnopharmacol. Vol. 110(2). P. 334–342.
26. DeMarini D.M., 2004. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review // Mutat. Res. Vol. 567 (2–3) P. 447–474.
27. Durgo K., Kostić S., Gradiški K. et al., 2011. Genotoxic effects of green tea extract on human laryngeal carcinoma cells *in vitro* // Arh. Hig. Rada Toksikol. Vol. 62(2). P. 139–146.
28. Ferguson L.R., 2009. Role of dietary mutagens in cancer and atherosclerosis // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. Vol. 12(4). P. 343–349.
29. García A., Haza A.I., Arranz N. et al., 2008. Protective effects of isothiocyanates alone or in combination with vitamin C towards N-nitrosodibutylamine or N-nitrosopiperidine-induced oxidative DNA damage in the single-cell gel electrophoresis

- (SCGE) / HepG2 assay // *Appl. Toxicol.* Vol. 28 (2). P. 196–204.
30. *Giri A.K., Das M., Reddy V.G. et al.*, 1999. Mutagenic and genotoxic effects of theophylline and theobromine in *Salmonella* assay and in vivo sister chromatid exchanges in bone marrow cells of mice // *Mutat. Res.* 9. Vol. 444 (1). P. 17–23.
31. *Giri A.K., Lu L.J.*, 1995. Genetic damage and the inhibition of 7.12-dimethylbenz [a]anthracene-induced genetic damage by the phytoestrogens, genistein and daidzein, in female ICR mice // *Cancer Lett.* Vol. 95 (1–2). P. 125–133.
32. *Hegde M.J., Sujatha T.V.*, 1995. In-vivo genotoxicity of the alkaloid drug pilocarpine nitrate in bone marrow cells and male germ cells of mice // *Mutat. Res.* Vol. 344 (3–4). P. 103–118.
33. *Heidemann A., Miltenburger H.G., Mengs U.*, 1993. The genotoxicity status of senna // *Pharmacology.* Vol. 47. Suppl 1. P. 178–186.
34. *Hikiba H., Watanabe E., Barrett J.C. et al.*, 2005. Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells // *J. Pharmacol. Sci.* Vol. 97 (1). P. 146–152.
35. *Hong C.E., Lyu S.Y.*, 2011. Genotoxicity detection of five medicinal plants in Nigeria // *J. Toxicol. Sci.* Vol. 36 (1). P. 87–93.
36. *Husgafvel-Pursiainen K.*, 2004. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review // *Mutat. Res.* Vol. 567. N 2–3. P. 427–445.
37. *JaFarag S.E., Abo-Zeid M.*, 1997. Degradation of the natural mutagenic compound safrole in spices by cooking and irradiation // *Nahrung.* Vol. 41 (6). P. 359–361.
38. *Jih-Heng Li, Lih-Fang Lin*, 1998. Genetic toxicology of abused drugs: a brief review // *Mutagenesis.* Vol. 13 (6). P. 557–565.
39. *Kassie F., Darroudi F., Kundi M. et al.*, 2001. Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans // *Int. J. Cancer.* Vol. 92 (3). P. 329–332.
40. *Kumpawat K., Deb S., Ray S. et al.*, 2003. Genotoxic effect of raw betel-nut extract in relation to endogenous glutathione levels and its mechanism of action in mammalian cells // *Mutat. Res.* Vol. 538 (1–2). P. 1–12.
41. *Lake B.G.*, 1999. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment // *Food Chem Toxicol.* Vol. 37(4). P. 423–453.
42. *Lambert J.D., Sang S., Yang C.S.*, 2007. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks // *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 20 (4). P. 583–585.
43. *Liu W., Di Giorgio C., Lamidi M. et al.*, 2011. Genotoxic and clastogenic activity of saponins extracted from *Nauclea* bark as assessed by the micronucleus and the comet assays in Chinese Hamster Ovary cells // *J. Ethnopharmacol.* Vol. 137(1). P. 176–83.
44. *Ma J., Jones S.H., Hecht S.M.*, 2004. A coumarin from *Mallotus resinosa* that mediates DNA cleavage // *J. Nat. Prod.* Vol. 67 (9). P. 1614–1616.
45. *MacGregor J.T.*, 1986. Genetic toxicology of dietary flavonoids // *Prog. Clin. Biol. Res.* Vol. 206. P. 33–43.
46. *Mei N., Guo L., Fu P.P. et al.*, 2010. Metabolism, genotoxicity, and carcinogenicity of comfrey // *J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev.* Vol. 13 (7–8). P. 509–526.
47. *Mittal R., Patil P.A., Torgal S.S.*, 2009. Screening of codeine, dextromethorphan & dextropropoxyphene for their genotoxicity in Swiss albino mice // *Indian J. Med. Res.* Vol. 129 (6). P. 676–680.
48. *Musk S.R., Johnson I.T.*, 1993. The clastogenic effects of isothiocyanates // *Mutat. Res.* Vol. 300 (2). P. 111–117.
49. *Musk S.R., Smith T.K., Johnson I.T.*, 1995. On the cytotoxicity and genotoxicity of allyl and phenethyl isothiocyanates and their parent glucosinolates sinigrin and gluconasturtiin // *Mutat. Res.* Vol. 348 (1). P. 19–23.
50. *Nair J., De Flora S., Izzotti A. et al.*, 2007. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions // *Mutat. Res.* Vol. 621. P. 95–105.
51. *Nehlig A., Debry G.*, 1994. Potential genotoxic, mutagenic and antimutagenic effects of coffee: a review // *Mutat. Res.* Vol. 317 (2). P. 145–162.
52. *Neudecker T., Henschler D.*, 1985. Allyl isothiocyanate is mutagenic in *Salmonella typhimurium* // *Mutat. Res.* Vol. 156 (1–2). P. 33–37.
53. *Pfohl-Leszkowicz A., Manderville R.A.*, 2007. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans // *Mol. Nutr. Food. Res.* Vol. 51 (1). P. 61–99.
54. *Prakash A.S., Pereira T.N., Reilly P.E. et al.*, 1999. Pyrrolizidine alkaloids in human diet // *Mutat. Res.* Vol. 443 (1–2). P. 53–67.
55. *Reece A.S.*, 2009. Chronic toxicology of cannabis // *Clin. Toxicol. (Phila).* Vol. 47 (6). P. 517–524.
56. *Rietjens I.M., Boersma M.G., van der Woude H. et al.*, 2005. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk // *Mutat. Res.* Vol. 574 (1–2). P. 124–138.
57. *Toth B.*, 1991. Carcinogenic fungal hydrazines // *In Vivo.* Vol. 5(2). P. 95–100.
58. *Tsai R.S., Carrupt P.A., Testa B. et al.*, 1994. Structure-genotoxicity relationships of allylbenzenes and propenylbenzenes: a quantum chemical study // *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 7 (1). P. 73–76.
59. *Sawant S.G., Couch D.B.*, 1995. Induction of micronuclei in murine lymphocytes by morphine // *Environ. Mol. Mutagen.* Vol. 25 (4). P. 279–283.
60. *Sayre R.M., Dowdy J.C.*, 2008. The increase in melanoma: are dietary furocoumarins responsible? // *Med. Hypotheses.* Vol. 70, N 8. P. 855–859

61. *Schmeiser H.H., Stiborová M., Arlt V.M.*, 2009. Chemical and molecular basis of the carcinogenicity of Aristolochia plants // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* Vol. 12 (1). P. 141–148.
62. *Shahin M., Smith B.L., Prakash A.S.*, 1999. Bracken carcinogens in the human diet // *Mutat Res.* Vol. 443. P. 69–79.
63. *Shin I.S., Seo C.S., Ha H.K.* et al., 2011. Genotoxicity assessment of Pyungwi-san (PWS), a traditional herbal prescription // *J. Ethnopharmacol.* Vol. 133 (2). P. 696–703.
64. *Shin I.S., Seo C.S., Lee M.Y.* et al., 2012. In vitro and in vivo evaluation of the genotoxicity of Gumiganghwal-tang, a traditional herbal prescription // *J. Ethnopharmacol.* Vol. 141 (1). P. 350–356.
65. *Smart D.J.*, 2008. Genotoxicity of topoisomerase II inhibitors: an anti-infective perspective // *Toxicology.* Vol. 254 (3). P. 192–198.
66. *Smela M.E., Currier S.S., Bailey E.A.* et al., 2001. The chemistry and biology of aflatoxin B (1): from mutational spectrometry to carcinogenesis // *Carcinogenesis.* Vol. 22 (4). P. 535–545.
67. *Snyder R.D.*, 2010. Possible structural and functional determinants contributing to the clastogenicity of pharmaceuticals // *Environ. Mol. Mutagen.* Vol. 51 (8–9). P. 800–814.
68. *Sohni Y.R., Mutangadura-Mhlanga T., Kale P.G.*, 1994. Bacterial mutagenicity of eight medicinal herbs from Zimbabwe // *Mutat. Res.* Vol. 322 (2). P. 133–140.
69. *Stopper H., Schmitt E., Kobras K.*, 2005. Genotoxicity of phytoestrogens // *Mutat. Res.* Vol. 574 (1–2). P. 139–155.
70. *Taioli E.*, 2008. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers E. Taioli // *Carcinogenesis.* Vol. 29. P. 1467–1474.
71. *Vidal L.S., Alves A.M., Kuster R.M.* et al., 2010. Genotoxicity and mutagenicity of Echinodorus macrophyllus (chapéu-de-couro) extracts // *Genetics and Molecular Biology.* Vol. 33, N 3. P. 549–557.
72. *Vieira P.M., Veronezi E., Silva C.R.* et al., 2012. Detection of genotoxic, cytotoxic and protective Activities of Eugenia dysenterica DC. (Myrtaceae) in Mice // *J. Med. Food.* Vol. 15 (6). P. 563–567.
73. *Vetter J.*, 2009. A biological hazard of our age: bracken fern [*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn] — a review // *Acta Vet Hung.* Vol. 57 (1). P. 183–196.
74. *Walton K., Coombs M.M., Walker R.* et al., 1997. Bioactivation of mushroom hydrazines to mutagenic products by mammalian and fungal enzymes // *Mutat Res.* Vol. 381 (1). P. 131–139.
75. *Yu R.C., Lee T.C., Wang T.C.* et al., 1999. Genetic toxicity of cocaine // *Carcinogenesis.* Vol. 20 (7). P. 1193–1199.

GENOTOXICOLOGY OF PLANT COMPOUNDS

Durnev A.D., Lapitskaya N.S.

✿ **SUMMARY:** Experimental data obtained during genotoxicity investigation of herbal compounds were summarized. Compounds with established and/or presumed genotoxic activity were singled out. They include allyl isothiocyanates, anthraquinones, aristolochic acids, hydrazines, propenyl benzenes, pyrrolizidine alkaloids, single flavonoids, etc. The data were analyzed critically and it was concluded that most of the results require confirmation, as they were obtained using inadequate test systems. Relevant trends and investigation algorithms used in genotoxicology studies of herbal compounds were defined.

✿ **KEY WORDS:** genotoxicity; mutagenicity; plant compounds.

✿ Информация об авторах

Дурнев Андрей Дмитриевич — д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, руководитель лабораторий лекарственной токсикологии и фармакологии мутагенеза. ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: addurnev@mail.ru.

Лапицкая Анастасия Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела фармакологической генетики. ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: lapitskaia.n@mail.ru.

Durnev Andrey Dmitriyevich — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: addurnev@mail.ru.

Lapitskaya Anastasiya Sergeyevna — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: lapitskaia.n@mail.ru.