Биомедицинская химия, 2012 том 58, вып. 2, с. 160-175.

УДК 616-006.6
©Зиновьева, Спасов

МЕХАНИЗМЫ АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ I. БЛОКИРОВАНИЕ ИНИЦИАЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В.Н. Зиновьева*, А.А. Спасов

НИИ фармакологии и кафедра фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, пл. Павших Борцов, 1, 400131 Волгоград;
эл. почта: vzinovjeva@yandex.ru

Рассмотрены механизмы антиканцерогенных эффектов полифенольных соединений, которые содержатся в овощах, фруктах, пряностях и ежедневно поступают в организм человека с пищей. Такие соединения могут стать основой профилактических противораковых средств. На стадии инициации канцерогенеза они способны блокировать этот процесс посредством прямой инактивации экзогенных или эндогенных генотоксичных молекул, в том числе активных форм кислорода (АФК). Другой путь блокирующего влияния полифенолов заключается в ингибировании как активности, так и синтеза ферментов, осуществляющих метаболическую активацию канцерогенов. Кроме того, растительные полифенольные соединения могут индуцировать в клетках экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные и детоксифицирующие ферменты, что также препятствует инициации канцерогенеза.

Ключевые слова: полифенольные соединения растительного происхождения, инициация канцерогенеза, инактивация генотоксичных молекул, ингибирование активности и синтеза метаболических ферментов, индукция антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов.

ВВЕДЕНИЕ. Онкологические заболевания как причина смертности занимают второе место после сердечно-сосудистых болезней, и несмотря на многочисленные исследования и открытия последних лет в области онкологии, их частота не снижается [1, 2]. Согласно прогнозу к 2020 году, когда население земного шара достигнет 7,5 миллиардов человек, будет диагностировано около 15 миллионов новых случаев рака [3]. В настоящее время не только разрабатываются новые подходы к лечению рака, но и рассматривается возможность его профилактики. Известно, что только 5-10% онкологических заболеваний вызываются генетическими дефектами, передающимися по наследству, причиной остальных 90-95% случаев являются факторы окружающей среды (рис. 1А). Среди них табак, инфекции, алкоголь, ожирение, радиация, канцерогенные соединения. Поскольку канцерогены могут поступать в организм человека с пищей, особенности диеты играют значительную роль в развитии рака

* - адресат для переписки

(рис. 1Б). В зависимости от типа опухоли вклад этого фактора может достигать 70% (рис. 1В) [4, 5]. Пища, однако, является и источником веществ, оказывающих в опытах с клеточными культурами или на моделях лабораторных животных антиканцерогенные эффекты. Эпидемиологические исследования также подтверждают наличие в пище антиканцерогенов [4, 6, 7]. В связи с этим изменение структуры питания является одной из важнейших мер профилактики онкологических заболеваний, а перед фармакологами стоит задача создания на основе наиболее активных и малотоксичных природных веществ, входящих в состав пищевых продуктов, профилактических препаратов. Кроме того, рассматривается вопрос применения таких антиканцерогенных соединений в качестве дополнительных средств терапии рака [8]. Вещества с потенциальными антиканцерогенными свойствами содержатся во фруктах, овощах, напитках на основе растительного сырья, в специях. Многие из них относятся к полифенолам.

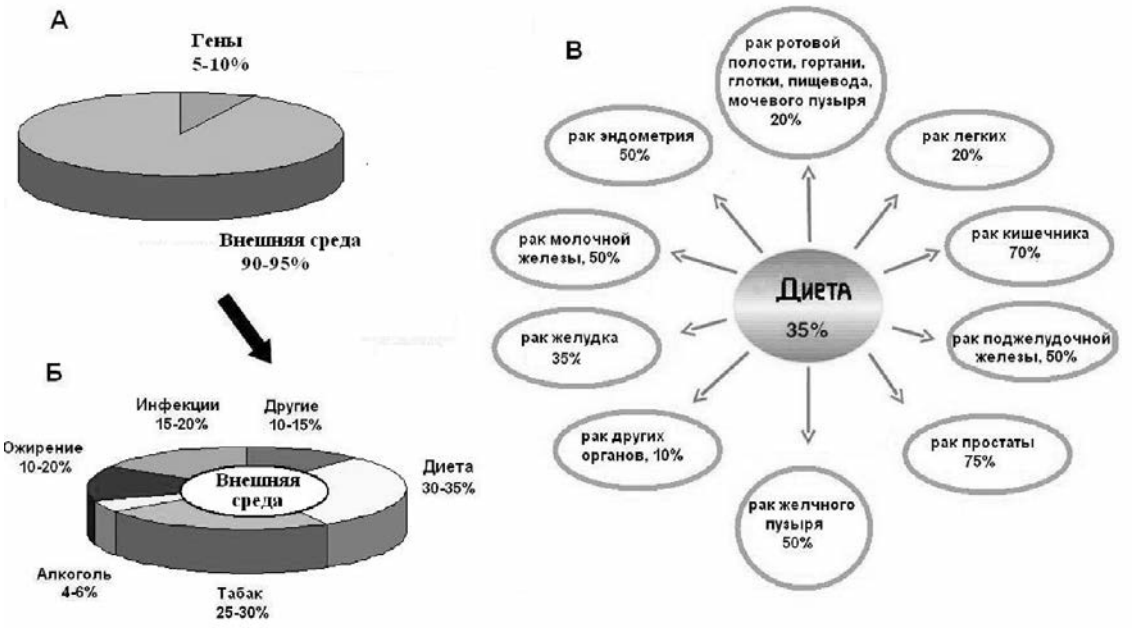

Рисунок 1.

Роль различных факторов в развитии рака (модифицирован из [4]).

А. Вклад (в процентах) генетических и внешне-средовых факторов в риск возникновения рака.

Б. Вклад (в процентах) специфических внешне-средовых факторов риска в структуру смертности от онкологических заболеваний.

В. Вклад (в процентах) диетического фактора в структуру смертности от некоторых форм рака.

Полифенольные соединения часто являются продуктами вторичного метаболизма растений и защищают их от окислительного и иных видов стресса, от патогенных организмов [9]. Полифенолы представляют собой большую группу веществ и включают такие классы соединений, как фенольные кислоты, флавоноиды, стилбены, лигнаны [10]. Структура полифенолов, биологическая активность которых особенно интенсивно исследуется, приведена на рисунке 2. Это ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен), которым богаты виноград, ягоды, орехи; (-)-эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ), экстрагируемый из зелёного чая; куркумин (диферулоилметан) – основной компонент пряности куркумы. Эти полифенолы, как и многие другие, проявляют широкий спектр биологического действия и являются антиоксидантами [11-13].

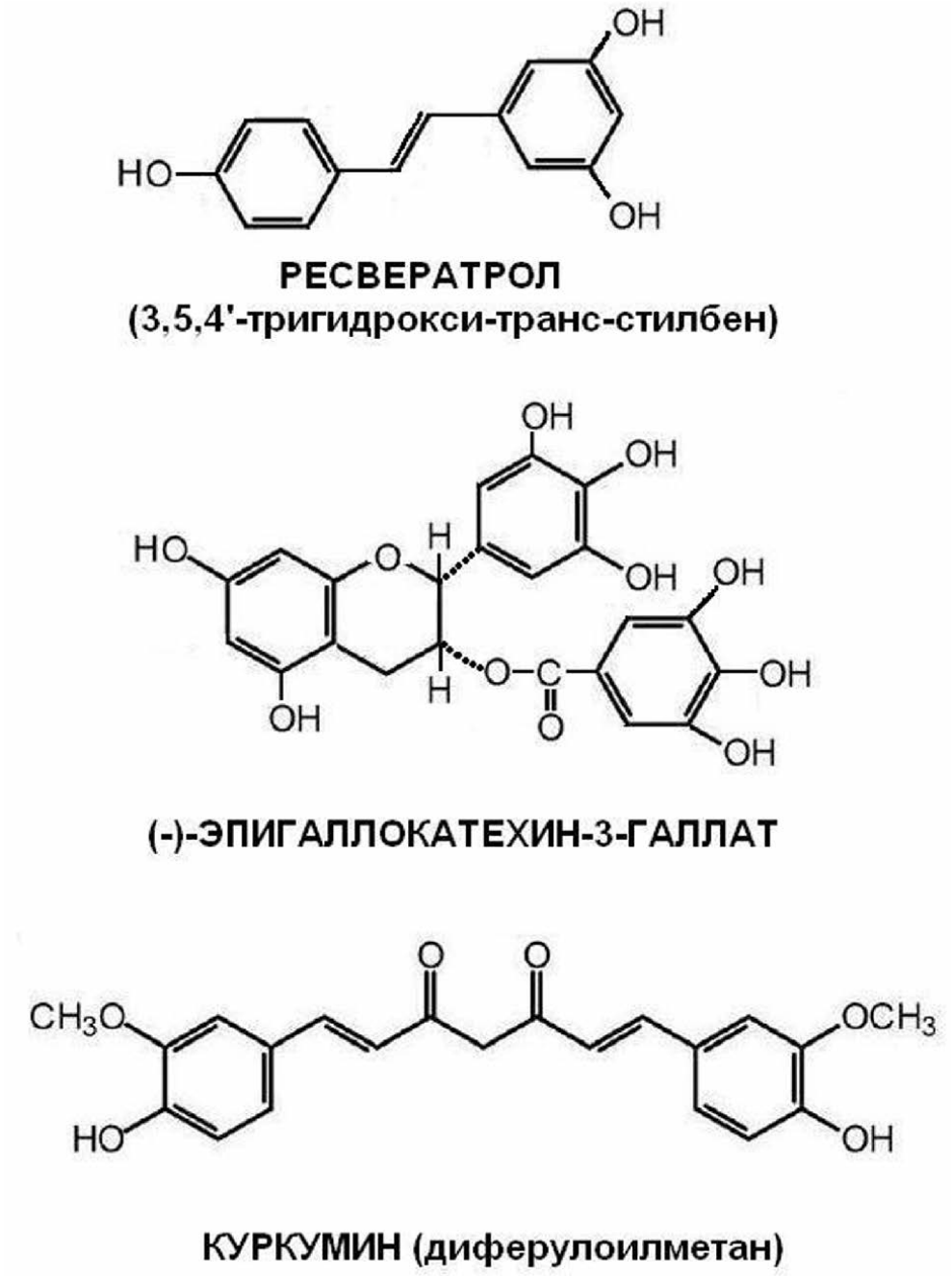

Рисунок 2.
Структура некоторых полифенольных соединений.

К настоящему времени сложилось представление о канцерогенезе как долго развивающемся и многоступенчатом процессе. На стадии **инициации** канцерогенеза в нормальных клетках постепенно под влиянием мутагенов внешней среды, вирусов, эндогенных свободных радикалов и других факторов возникают мутации, которые наделяют клетки способностью к неконтролируемому росту. В дальнейшем на стадии **промоции** такие инициированные/мутированные клетки делятся с образованием клона, а затем и неоплазии (рис. 3А). На стадии **прогрессии** опухоль "обзаводится" собственной системой кровоснабжения, становится способной к метастазированию. Как оказалось, полифенольные соединения могут вмешиваться в процесс канцерогенеза на всех его стадиях;

некоторые механизмы их действия уже установлены. Защищая клетки от мутационного повреждения, полифенолы ведут себя как десмутагены и биоантимутагены – соединения, которые в первом случае тем или иным образом инактивируют мутаген/канцероген, а во втором – способствуют репарации ДНК. Антимутагенные/антиканцерогенные полифенольные соединения можно отнести к блокаторам канцерогенеза, поскольку они препятствуют его инициации. Рассмотрению механизмов блокирующего действия полифенолов посвящена первая часть настоящего обзора. Антиканцерогенные соединения, ингибирующие промоцию и прогрессию опухолей, получили название супрессоров канцерогенеза. Многие растительные полифенолы способны к супрессии опухолевого роста; её механизмы будут рассмотрены во второй части обзора.

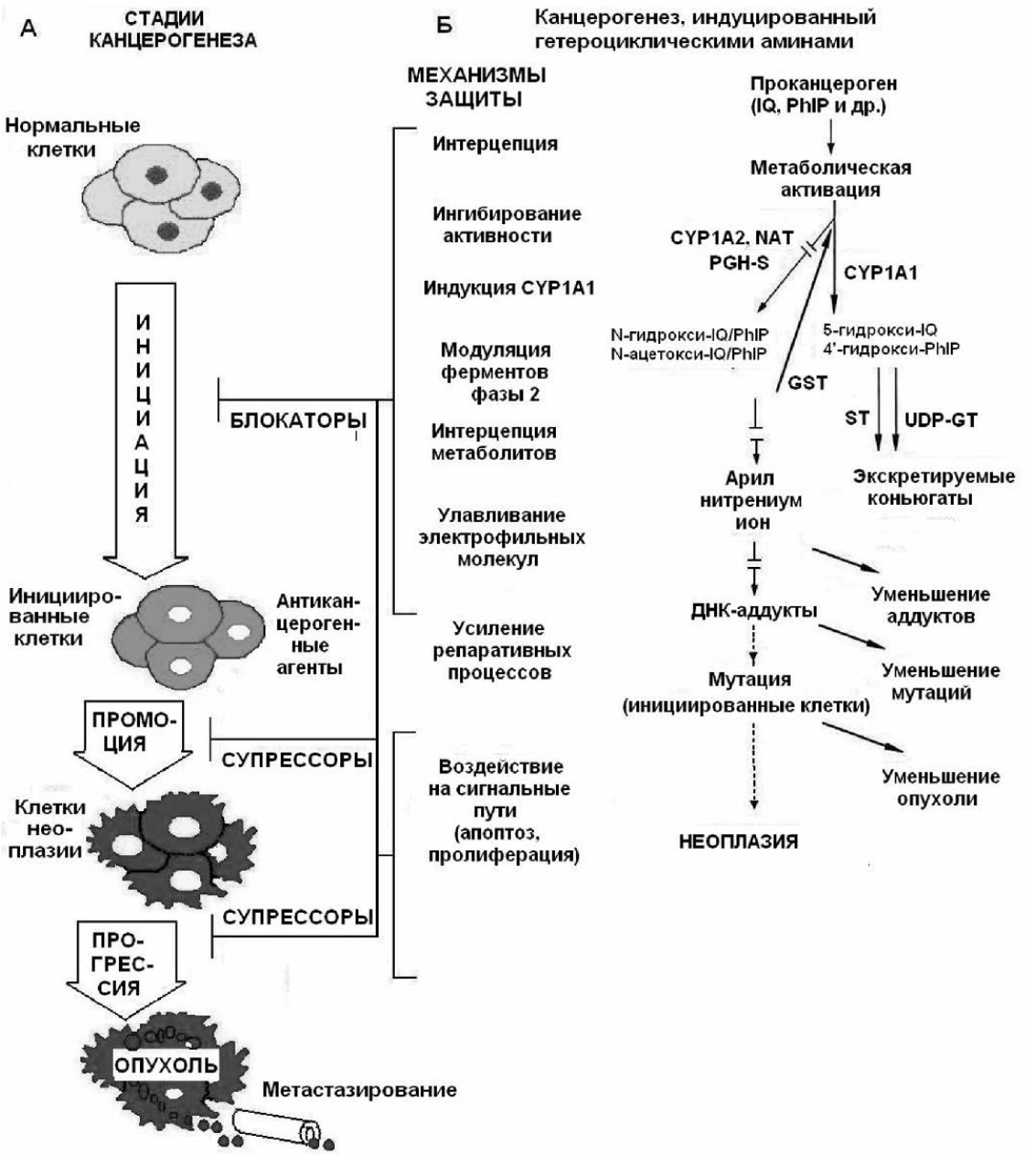

Рисунок 3.
Механизмы защиты от воздействия канцерогенных соединений (по [14] с изменениями и дополнениями).
NAT - N-ацетилтрансфераза; PGH-S - синтаза простагландина H; GST - глутатион-S-трансфераза; UDP-GT - UDP-глюкуронозилтрансфераза.

Ингибирование образования промутагена/проканцерогена. На рисунке 3Б приведена упрощённая схема канцерогенеза, индуцированного гетероциклическими аминами (ГА) [14]. Гетероциклические амины, в частности, 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин (PhIP) и 2-амино-3-метилимидазо[4,5-*f*]хинолин (IQ) образуются из предшественников (вторичных аминов и нитритов) при длительной жарке мяса и рыбы. Их образованию препятствуют многие полифенольные соединения: феруловая, галловая, кофейная кислоты, катехины, флавоноиды [15, 16]. Хотя предполагалось, что эти соединения, являясь антиоксидантами, ингибируют продукцию АФК в реакциях Майяра, точный механизм их действия, однако, остаётся не ясным [17].

Интерцепция молекул проканцерогенов. Количество ГА может быть снижено за счёт уменьшения их биодоступности в результате прямого взаимодействия с некоторыми соединениями, например, с лигнанами. Гидрофобные полифенолы лигнаны входят наряду с полисахаридами в состав пищевых растительных волокон. Сведения о способности пищевых волокон к интерцепции ГА и других проканцерогенов получены еще в 90-е годы и приведены в ряде обзоров [14, 18]. В основе интерцепции лежит адсорбция пищевым волокном гидрофобных мутагенов/канцерогенов или их предшественников [19]. Возможно и прямое взаимодействие мутагена с лигнанами, благодаря которому, например, снижалась мутагенность акридинового оранжевого [20].

Ингибирование активации проканцерогена. В организме млекопитающих проканцерогенные соединения подвергаются биотрансформации, в первой фазе которой происходит их активация с образованием мутагенных метаболитов. К активации ГА приводит N-гидроксилирование их экзоциклической аминогруппы, например, в положении N^2 PhIP [21]. Эту реакцию в гепатоцитах катализирует в основном цитохром P4501A2 (CYP1A2), частично цитохромы CYP1A1 и CYP1B1, а в других тканях – цитохром CYP1A1 и простагландин-Н-синтаза [14, 22]. Результатом этих реакций, а также дальнейших превращений (в частности, N-ацетилирования) является образование электрофильного иона арил нитрения, способного вызывать повреждения ДНК (рис. 3Б). Ингибирование метаболической активации ГА, например, за счёт инактивации цитохромов P450 приводит к снижению уровня мутагенных молекул и антиканцерогенному эффекту. Обнаружено, что таким образом действуют некоторые полифенолы, в частности, катехины чая [23, 24]. Ресвератрол с различной эффективностью ингибирует активность цитохромов CYP1A2, CYP1A1 и CYP1B1, с чем связывают его защитное действие против гетероциклических аминов, а также против ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), генотоксичных катехоловых метаболитов эстрогена [25-27]. Природный гидроксистильбен рапонтигенин является ингибитором цитохромов CYP1A, преимущественно ингибируя CYP1A1 [28]. Ингибирующее действие на активность CYP1A1 оказывает куркумин. Он снижает образование метаболитов проканцерогена 7,12-диметилбенз(а)антрацена (DMBA) и количество DMBA–ДНК аддуктов [29].

Ингибиторами цитохрома CYP1A1 являются также магнолол (5,5'-диаллил-2,2'-дигидроксибифенил) и некоторые другие флавоноиды [30-32]. Механизмы ингибирования при этом различны. Так, галангин оказывает неконкурентное ингибирование CYP1A1, в то время как кверцетин является его конкурентным ингибитором. Показано, что ингибирующее действие флавоноидов зависит от их структуры: флавоны и флавонолы эффективнее флавононов и флавоноидных гликозидов [33].

Ещё один путь ингибирования метаболической активации ГА и других проканцерогенов связан с уменьшением экспрессии генов, кодирующих цитохромы класса CYP1A. За транскрипцию этих генов отвечает лиганд-зависимый транскрипционный фактор AhR, который является эндогенным рецептором ряда мутагенных/канцерогенных ксенобиотиков, в частности, ПАУ. Фактор AhR

в неактивном состоянии находится в цитоплазме клетки, при этом две его субъединицы образуют комплекс с белками XAP-2, hsp90 и p23 (рис. 4) [34, 35]. Взаимодействие с лигандами (ПАУ) способствует переносу комплекса в ядро клетки, его дальнейшему распаду и преобразованию (происходит его соединение с белком ARNT). Лиганд-связанный комплекс AhR-ARNT узнаёт последовательность XRE (*xenobiotic response element*) в промоторе генов *CYP1A* и усиливает их экспрессию. Повышение уровня цитохромов CYP1A способствует активации ПАУ, гетероциклических аминов, других канцерогенов.

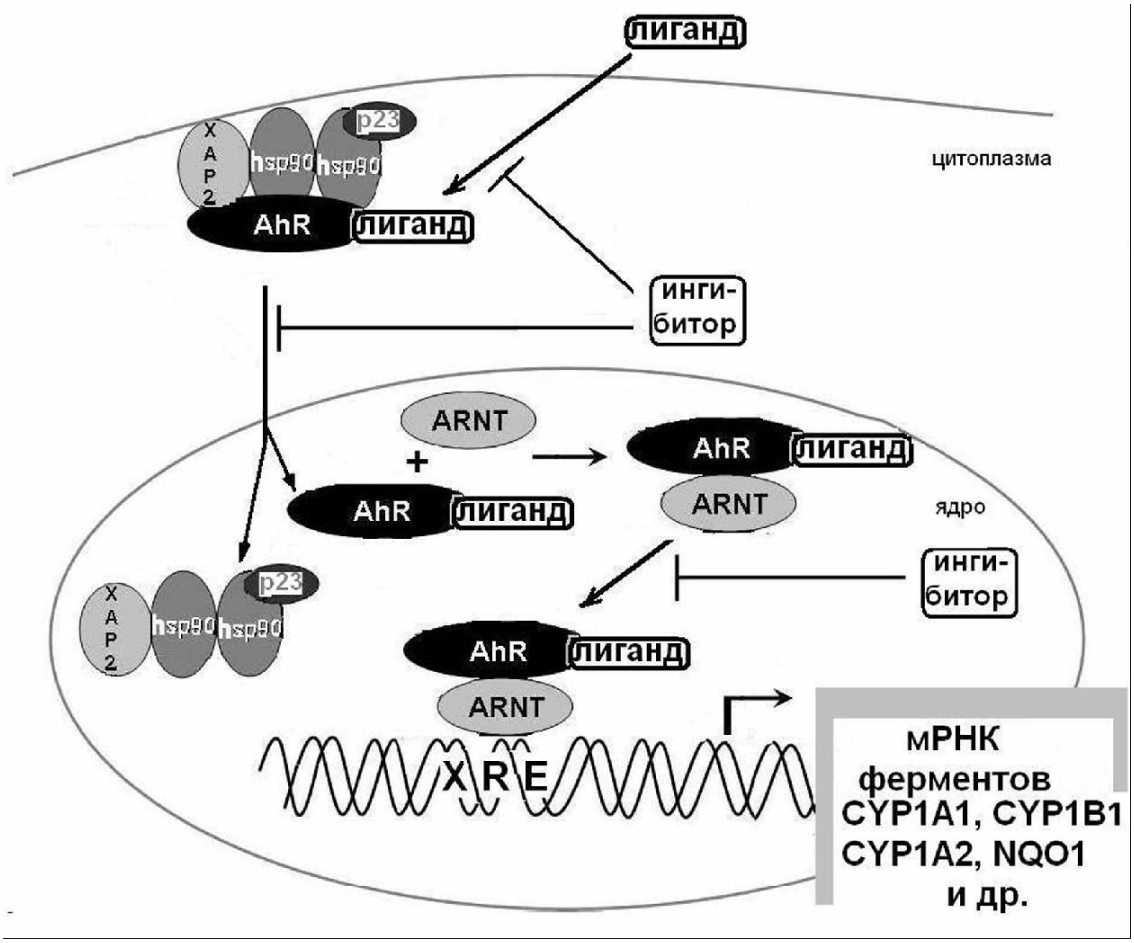

Рисунок 4.
Модель ингибирования экспрессии генов метаболических ферментов ([34, 44] с изменениями).
ARNT - ядерный фактор рецептора AhR; hsp90 - белок теплового шока;
XAP-2 - иммунофилин; p23 - белок p23.

Природными лигандами рецептора AhR, как оказалось, являются некоторые растительные полифенолы, в частности, куркумин [29]. Куркумин сам по себе способствует активации транскрипции генов CYP1A, так как после его связывания с рецептором AhR отмечалось возрастание уровня мРНК CYP1A1. Однако если использовать для индукции CYP1A1 DMBA, куркумин не только осуществляет конкурентное ингибирование рецептора, но и блокирует перенос его в ядро и связывание с ДНК (рис. 4), что приводит к снижению уровня цитохрома CYP1A1 и количества аддуктов DMBA в ДНК. Сходным образом действует

галангин. Как агонист рецептора AhR он увеличивает уровень мРНК CYP1A1 в интактных клетках, но ингибирует индукцию мРНК CYP1A1, вызванную DMBA или 2,3,5,7-тетрахлородибензо-*n*-диоксином (TCDD), прототипа лиганда рецептора AhR [31]. Показано, что кэмпферол снижает транскрипцию гена *CYP1A1*, индуцированную TCDD или конденсатом сигаретного дыма [32, 36]. Эффективным антагонистом рецептора AhR является флавоноид 5,7-диметоксифлавон [37]. Экспрессию гена *CYP1A1* также ингибирует ресвератрол: он уменьшает связывание активированного бенз(а)пиреном, DMBA или TCDD рецептора AhR с последовательностью XRE в промоторе гена [25, 38, 39]. Ресвератрол также ингибирует экспрессию гена цитохрома CYP1B1, также метаболизирующего ПАУ [40].

Таким образом, антиканцерогенная активность полифенолов в ряде случаев обусловлена их способностью к ингибированию метаболической активации проканцерогенов. Применение ингибиторов цитохромов для профилактики рака кажется еще более перспективным после обнаружения повышенной экспрессии генов этих ферментов в некоторых раковых клеточных линиях [41].

Индукция цитохрома CYP1A1. Согласно схеме канцерогенеза, вызванного ГА (рис. 3Б), в их метаболизме участвует не только цитохром CYP1A2, но и CYP1A1. Он катализирует конкурентное гидроксилирование этих соединений с образованием 4'-гидрокси-PhIP и 5'-гидрокси-IQ, которые являются субстратами ферментов фазы 2 биотрансформации и в последующем экскретируются с мочой. Следовательно, если какое-то соединение индуцирует преимущественно этот класс цитохромов, оно способствует уменьшению количества N-гидроксилированных метаболитов PhIP и IQ [14]. Приводя в качестве индуктора индол-3-карбинол (компонент капустных овощей), R. Dashwood указывает на возможность того, что такие индукторы будут увеличивать канцерогенные эффекты тех соединений, которые активируются цитохромом CYP1A1 (прежде всего, ПАУ). К индукции цитохрома CYP1A1 способны все рассмотренные выше полифенольные агонисты рецептора AhR, хотя сведений о селективности их действия мы не обнаружили. На примере кверцетина, повышающего экспрессию CYP1A1 [32], можно продемонстрировать, что ожидаемого усиления индуцированного ПАУ канцерогенеза он не вызывает, а напротив, снижает уровень бенз(а)пиреновых аддуктов ДНК в гепатоцитах человека [42]. Это может быть обусловлено тем, что кверцетин является бифункциональным индуктором и действует на гены ферментов как 1-й фазы биотрансформации, так и 2-й фазы, которые детоксифицируют канцерогенные метаболиты [43]. С другой стороны кверцетин может ингибировать активность CYP1A1 [32].

Кверцетин не является исключением. Другие полифенольные индукторы CYP1A1 тоже способны к ингибированию этого цитохрома. Парадоксальность такой ситуации объясняют участием цитохромов в биотрансформации самих полифенолов [44]. Некоторые из них (например, флавоноиды эупаторин и диосметин) являются субстратами цитохромов [45, 46]. Особый интерес к таким соединениям вызван тем, что их метаболиты оказывают цитотоксическое действие по отношению к раковым клеткам даже более выраженное, чем исходные вещества.

Модуляция ферментов 2-й фазы биотрансформации. За счёт восстановления глутатион-S-трансферазами метаболитов ГА, образованных в фазе 1 биотрансформации, происходит их возвращение к исходным молекулам, а значит - детоксификация (рис. 3Б) [14]. Следовательно, соединения, осуществляющие индукцию глутатион-S-трансфераз, должны оказывать антиканцерогенное действие. Индукция других детоксифицирующих ферментов (в случае ГА сульфотрансферазы и UDP-глюкуронозилтрансферазы) также будет способствовать удалению мутагенных метаболитов из организма млекопитающих. Кроме того, индукция ферментов, которые обеспечивают защиту клеток от окислительного стресса (супероксиддисмутазы, каталазы) тоже приведет

к снижению уровня повреждений ДНК, индуцированных теми проканцерогенами, в ходе метаболизма которых генерируются АФК. Образование АФК происходит, в частности, при биотрансформации хиноновых метаболитов бенз(а)пирена (рис. 5) [47], а также в ходе метаболизма эстрогена (рис. 6) [48]. Индуцировать детоксифицирующие и антиоксидантные ферменты могут такие полифенольные соединения как ЭГКГ, ресвератрол, куркумин, некоторые флавоноиды, антоцианы [49-54]. В основе индукции лежит увеличение экспрессии генов, кодирующих эти ферменты.

Рисунок 5.
Схема мутагенеза/канцерогенеза, индуцированного хинонами бенз(а)пирена ([47] с изменениями).

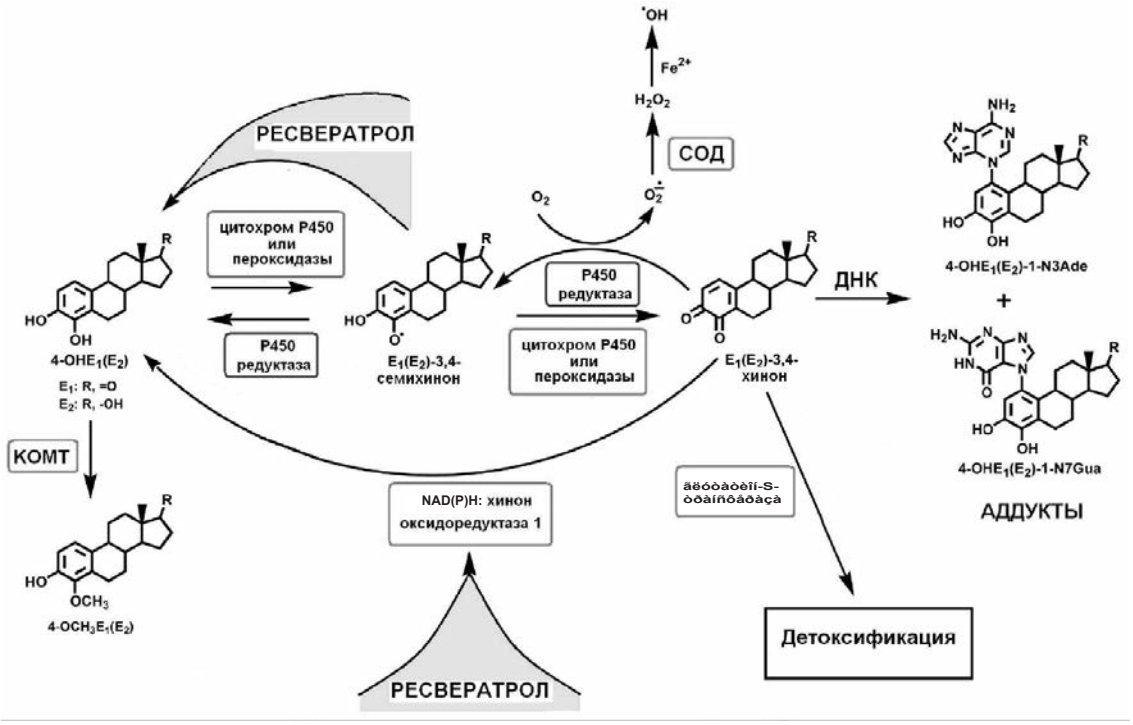

Рисунок 6.
Индукция аддуктов ДНК метаболитами эстрогена (модифицирован из [48]).
КОМТ - катехол О-метилтрансфераза.

Известно, что регуляция транскрипции генов антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов имеет общие черты [55]. В промоторных областях этих генов обнаружена последовательность ARE (*antioxidant response element*), с которой при их активации связывается транскрипционный фактор Nrf2. Этот фактор обычно находится в цитоплазме клетки в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком Keap1. Соединения-индукторы могут реагировать с белком Keap1, высвобождать фактор Nrf2 из комплекса и тем самым способствовать его переносу в ядро клетки, где он запускает транскрипцию генов, содержащих элемент ARE (рис. 7). Так, куркумин инактивирует комплекс Keap1–Nrf2, что приводит к увеличению связывания фактора Nrf2 с промотором гена *ho-1* гемоксигеназы-1 и к усилению его экспрессии [51].

Примером антиканцерогенного эффекта ресвератрола, действующего как индуктор ферментов фазы 2, является снижение им в нормальных клетках молочной железы количества аддуктов ДНК, образованных при воздействии генотоксичных метаболитов эстрогена (3-гидроксиэстрадиола и эстрадиол-3,4-хинона) [48]. Ресвератрол индуцирует при этом фермент NADPH: хинон оксидоредуктазу-1 (NQO1), детоксифицирующий хиноновые метаболиты эстрогена (рис. 6), что препятствует инициации эстроген-зависимых форм рака молочной железы. NQO1 может также уменьшать мутагенность/канцерогенность хиноновых метаболитов бенз(а)пирена, которые образуются в ходе его окисления NADPH: цитохром P450 редуктазой (рис. 5) [47]. Можно предположить, что флавоноид кверцетин благодаря индукции NQO1 [56] снижает уровень бенз(а)пиреновых аддуктов ДНК [57]. Поскольку в промоторе гена *NQO1* содержатся и элементы ARE и элементы XRE [58], а кверцетин является бифункциональным индуктором и активирует гены с любой из этих последовательностей, здесь могут быть задействованы оба механизма.

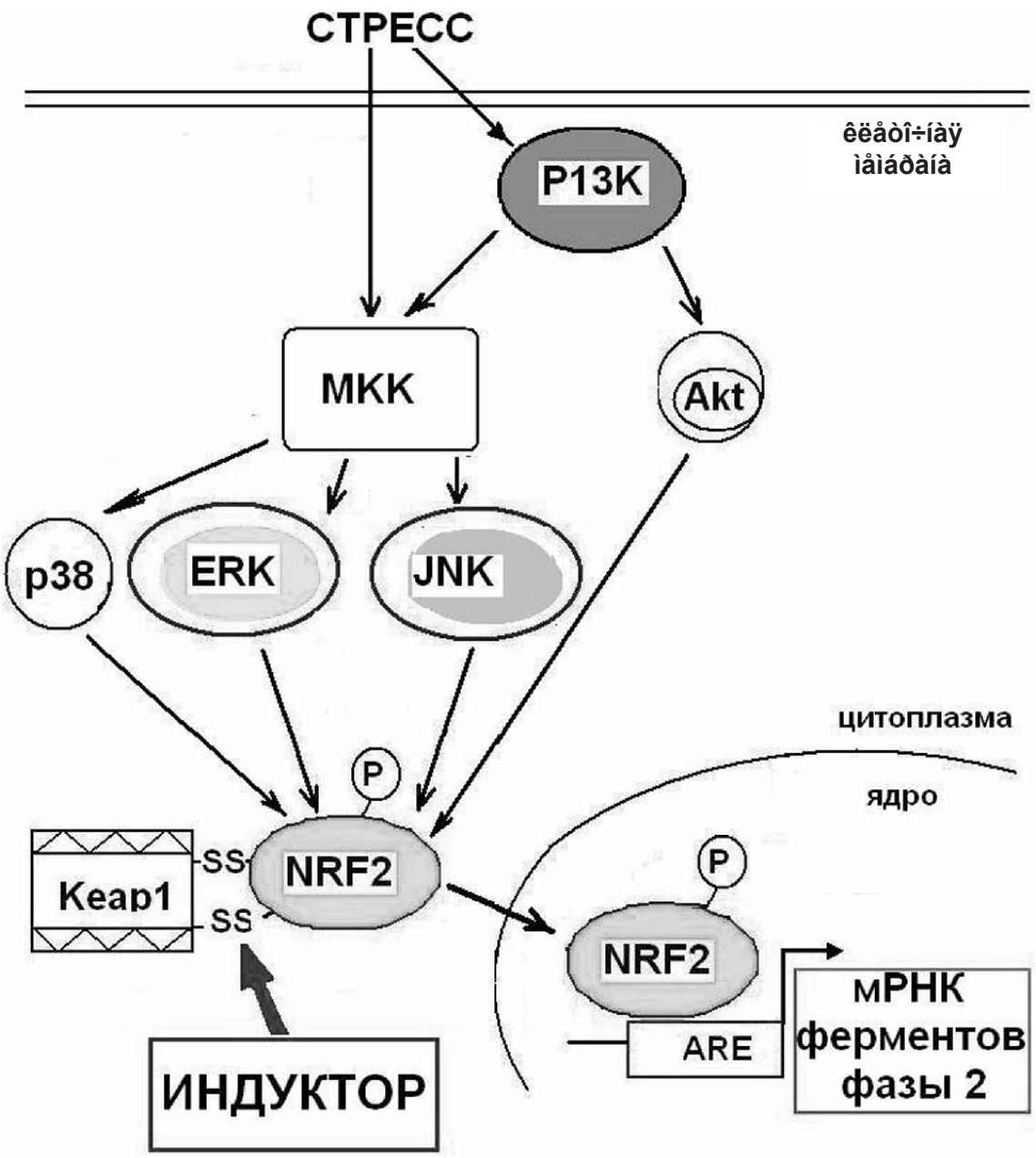

Рисунок 7.
Механизм индукции ферментов фазы 2 ([34] с изменениями).
PI3K - фосфотидил-инозитол-3-киназа; JNK - c-Jun NH2-терминальная киназа;
Akt, MKK, ERK, p38 - митогенактивируемые протеинкиназы.

Способность полифенолов позитивно регулировать батарею генов, содержащих элементы ARE, по-видимому, связана с влиянием, оказываемым ими на окислительный потенциал клетки. Наличие у большинства из них антиоксидантной активности не препятствует тому, что в определенных условиях они могут действовать как прооксиданты. Так, флавоноиды, в особенности те из них, в структуре которых имеется катехиновое кольцо, окисляют хиноны до семихинонов с образованием АФК [59]. При анализе 21 флавоноида обнаружена корреляция между способностью соединений к генерации окислительного стресса и мощностью индукции ARE-зависимой экспрессии

генов [52]. Показано также, что уровень индукции ЭГКГ гемоксигеназы-1 (НО-1) снижался при ингибировании внутриклеточного образования АФК с помощью N-ацетилцистеина, глутатиона или СОД [60]. Кроме того, известно, что окислительный стресс ведет к накоплению фактора Nrf2 в ядре клетки [61]. Это связывают с чувствительностью ингибиторного белка Keap1 к изменению потенциала клетки благодаря наличию у него нескольких высоко реактивных цистеиновых остатков [53, 62]. Структура белка Keap1 предполагает также возможность модуляции его нуклеофильных тиоловых групп электрофильными молекулами [63]. Видимо, подобный механизм лежит в основе инактивирующего действия куркумина на белок Keap1, поскольку куркумин содержит электрофильные α,β-ненасыщенные карбонильные группы [51].

Рассмотренный механизм индукции полифенолами экспрессии генов 2-й фазы за счет непосредственного воздействия на ингибиторный белок Keap1 не является единственно возможным. Транскрипционный фактор Nrf2 может подвергаться модификации, в которой участвуют протеинкиназы (РК), являющиеся компонентами внутриклеточных сигнальных путей (рис. 7), в результате чего фактор Nrf2 активируется. Показано, что ЭГКГ индуцирует НО-1 в эндотелиальных клетках, воздействуя на сигнальные каскады PI3K и ERK [60]. Куркумин активирует в моноцитах протеинкиназу РКС, также модифицирующую фактор Nrf2 [64]. Однако и в этих случаях вторичными мессенджерами сигнальных путей могут служить АФК, генерируемые полифенолами.

В последнее время накапливаются факты, свидетельствующие о двойственной роли фактора Nrf2 в канцерогенезе [65, 66]. Оказалось, что в некоторых линиях раковых клеток и в тканях раковых опухолей сам фактор или активируемые им гены сверхэкспрессированы, что может обеспечить таким клеткам преимущество в плане выживания и роста. С повышенной активностью фактора Nrf2 связывают и устойчивость раковых опухолей к химиотерапии. Отсюда складывается представление, что эффективным антиканцерогеном может быть соединение, по-разному воздействующее на различные типы клеток. В целом это справедливо в отношении полифенолов: они увеличивают устойчивость нормальных клеток к генотоксичным агентам за счет активации пути Nrf2–ARE, что препятствует инициации канцерогенеза, для раковых клеток полифенолы являются цитотоксичными агентами и вызывают их гибель [67].

Интерцепция активированных канцерогенов. Связывание канцерогенных метаболитов за счет образования ими комплекса с каким либо соединением может быть еще одним из механизмов блокирования канцерогенеза (рис. 3Б) [14]. Такое свойство характерно для хлорофилла (цит. по [14]). В отношении рассматриваемых в обзоре соединений таких сведений нами не обнаружено.

Улавливание электрофильных молекул. Согласно схеме (рис. 3Б) [14] повреждения ДНК вызывают образуемый в ходе метаболизма ГА ион арил нитрения, представляющий собой электрофильное соединение. Механизм ингибирующего действия полифенолов чая на ГА связывают со способностью улавливать их электрофильные метаболиты [68]. Биотрансформация других проканцерогенов, например, бенз(а)пирена (рис. 5), сопровождается генерацией АФК, индуцирующих в ДНК окислительные повреждения. Ловушками АФК, в частности синглетного кислорода, супероксид-аниона, перекисных и гидроксильных радикалов, других электрофилов являются многие полифенолы различных классов: гидроксилированные флавоноиды, феноловые кислоты, стильбены [9, 69, 70]. Показано, в частности, что ресвератрол может обеспечить переход семихинонов эстрогенов в катехолы (рис. 6) [48, 71]. Способность к улавливанию АФК обнаружена у кверцетина, рутина, апигенина и лютеолина [72]. Такой же механизм действия предполагается у магнолола, ингибирующего кластогенные эффекты радиации [73]. Ловушками АФК являются также антоцианы, у которых эта активность связана с присутствием гидроксильных групп в положении 3 кольца С, а также в положениях 3', 4', 5' кольца В [74, 75]. Следует отметить, что способность

к улавливанию электрофильных молекул обнаруживается у антиоксидантных полифенолов в бесклеточных системах или в опытах с культурами клеток; прямых доказательств, что и в условиях целого организма они служат ловушками АФК не существует.

Усиление репаративных процессов. Повреждения ДНК разной природы являются потенциальными мутациями; при репликации, а также в ходе репарации первичные повреждения могут быть исправлены, структура ДНК восстановлена. Можно ожидать, что соединения, влияющие на репарацию и репликацию (биоантимутагены), будут блокировать инициацию канцерогенеза. Чтобы продемонстрировать, что растительные полифенолы способны действовать по такому механизму, рассмотрим три работы. В первой показано, что куркумин и ресвератрол снижают уровень повреждений ДНК, индуцированных нитрозогуанидином в культуре клеток китайского хомячка и регистрируемых в тесте "комет" [76]. При этом соединения усиливали эффективность репарации, о чём свидетельствовал внеплановый синтез ДНК. В опытах с культурой гепатоцитов крысы наблюдали стимуляцию флавоноидом мирицетином высвобождения окисленных оснований из ДНК, что указывало на усиление экспрессии участвующих в репарации ДНК генов [77]. Miyazawa и Hisama, используя umu-тест, обнаружили, что флавоноиды апигенин, лютеолин, кверцетин и акацетин ингибируют SOS-ответ клеток на воздействие прямых мутагенов (фурилфурамида, 4-нитрохинолин 1-оксида и нитрозогуанидина) и промутагенов (афлатоксина В и 3-амино-1,4-диметил-5Н-пиридо[4,3-b]индола) [78]. Если в последнем случае эффект флавоноидов объяснялся их ингибирующим действием на метаболические ферменты, то в случае прямых мутагенов происходило снижение уровня SOS-репарации ДНК, в ходе которой, как известно, возникает большое количество ошибок.

О возможном функционировании полифенолов в качестве биоантимутагенов свидетельствуют также работы, в которых показано, что многие из них оказывают влияние на активность ДНК топоизомераз, участвующих в процессах репликации и репарации. В частности, флавоноиды, ингибируя топоизомеразы I, способствуют, по-видимому, стабилизации генома [79, 80].

Антиканцерогенные эффекты растительных полифенолов in vivo. Рассмотренные механизмы защиты от мутагенного/канцерогенного действия ксенобиотиков и эндогенных соединений выявлены преимущественно с использованием простых моделей: бесклеточных систем, бактериальных тестов, тестов с клеточными культурами. В то же время многие полифенолы оказывают антимутагенные/антиканцерогенные эффекты в условиях целого организма (см. обзоры [75, 81-84]). Механизмы их действия на стадии инициации канцерогенеза, по-видимому, принципиально не отличаются от механизмов, установленных в опытах *in vitro*. Так, показано, что куркумин индуцирует ферменты фазы 2 у крыс через активацию пути Nrf2–ARE [85]. Куркумин также повышает уровень глутатион-S-трансфераз, глутатионредуктазы, эпоксидгидролазы, каталазы, NQO1 в печени, почках и тонком кишечнике мышей [86]. Антикластогенная активность магнолола, проявляемая в микроядерном тесте по отношению к бенз(а)пирену, обусловлена ингибированием им цитохрома CYP1A1, что продемонстрировано на модели зоксазоламин-индуцированного паралича у мышей [87]. Уменьшение уровня окисленного гуанина, экскретируемого с мочой, свидетельствует, что антоцианы снижают в организме подопытных крыс количество повреждений ДНК, вызванных АФК [88].

Следует отметить, что в отношении антиканцерогенных эффектов полифенолов *in vivo* получены и противоречивые данные. Например, ресвератрол снижал уровень бенз(а)пиреновых аддуктов в ДНК легких мышей Balb-C, но не оказывал влияния на канцерогенез, индуцированный этим соединением у мышей A/J [89, 90]. Подобные противоречия могут быть обусловлены особенностями применяемых моделей, которые касаются путей введения

испытуемых соединений, различий в скорости их метаболизма или в эффективности их адсорбции. Кроме того, в разных исследованиях концентрации и дозы полифенолов сильно различаются. Причиной отрицательных результатов может быть и низкая биодоступность полифенолов, что характерно, в частности, для антоцианов [91, 92]. Изучение фармакокинетических характеристик полифенольных соединений будет способствовать прояснению механизмов их действия в различных тканях и органах подопытных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Растительные полифенольные соединения могут оказывать блокирующее влияние на инициацию канцерогенеза с помощью различных механизмов: от простой инактивации генотоксических молекул до воздействия на сигнальную трансдукцию и экспрессию генов. Механизмы ингибирования полифенолами промоции/прогрессии канцерогенеза, которые будут рассмотрены во второй части обзора, также разнообразны. Все эти данные говорят о возможности создания на основе полифенолов профилактических средств, снижающих риск развития рака. Необходимы дальнейшие исследования полифенолов, направленные, прежде всего, на выявление их побочных эффектов, хотя многие из этих соединений ежедневно поступают в организм человека с пищей, и токсичность их не высока. Нельзя, тем не менее, исключить, что вмешательство полифенолов в биотрансформацию канцерогенов, которая в различных тканях организма имеет свои особенности, может привести к возрастанию уровня мутагенных/канцерогенных метаболитов в каких-то органах. Разработка способов целенаправленной доставки к органу мишени полифенолов и защиты их от разрушения агрессивными средами организма снизит риск их побочных эффектов и одновременно повысит их биодоступность.

Профилактика рака за счёт повышения содержания в рационе питания фруктов и овощей может быть рекомендована населению уже сейчас. Однако при создании на основе полифенолов профилактических средств возникнет необходимость в определении групп населения, которым они будут предназначены. Это, во-первых, лица с наследственной предрасположенностью к ряду онкологических заболеваний (например, к семейным формам рака молочной железы и яичника) или лица, уже перенесшие онкологическое заболевание. Во-вторых, в группу риска попадают люди, контактирующие с мутагенными ксенобиотиками в силу своей профессии или из-за ряда вредных привычек, в частности, курения. Кроме того, благодаря полиморфизму генов человека, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы биотрансформации, некоторые индивиды имеют повышенный риск развития рака и нуждаются в профилактике; в настоящее время таких лиц не сложно выявить. С другой стороны, существует мнение, что в основе благоприятных эффектов (в том числе и антиканцерогенного эффекта) полифенолов на здоровье человека, лежит их адаптогенное действие (hormesis) [93, 94]. Полифенолы, генерируя АФК в умеренных количествах и стимулируя тем самым защиту нормальных клеток от окислительного стресса, повышают их устойчивость и к другим видам стресса, а, кроме того, замедляют процессы старения. В этом случае можно предположить, что профилактические препараты на основе полифенолов найдут более широкое применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aggarwal B.B., Van Kuiken M.E., Iyer L.H., Harikumar K.B., Sung B.* (2009) Exp. Biol. Med. (Maywood), **234**, 825-849.
2. *Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J.* (2007) CA Cancer J. Clin., **57**, 43-66.
3. *Brayand F., Moller B.* (2006) Nat. Rev. Cancer, **6**, 63-74.
4. *Anand P., Kunnumakara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Lai O.S., Sung B., Aggarwal B.B.* (2008) Pharm. Res., **25**, 2097-2116.

5. *Willett W.C.* (2000) Oncologist, **5**, 393-404.
6. *Kohimeier L., Simonsen N., Mottus K.* (1995) Environ. Health Perspect., **103**(Suppl. 8), 177-184.
7. *Donaldson M.S.* (2004) Nutr. J., **3**, 19.
8. *Russo G.L.* (2007) Biochem. Pharmacol., **74**, 533-544.
9. *Matkowski A., Woiniak D.* (2005) BMC Plant Biology, **5**(Suppl. 1), S23-S24.
10. *Scalbert A., Williamson G.* (2000) J. Nutr., **130**, 2073S-2085S.
11. *Bhat K.P.L., Kosmeder J.W. 2nd, Pezzuto J.M.* (2001) Antioxid. Redox. Signal., **3**, 1041-1064.
12. *Higdon J.V., Frei B.* (2003) Crit. Rev. Food Sci. Nutr., **43**, 89-143.
13. *Patro B.S., Rele S., Chintalwar G.J., Chattopadhyay S., Adhikari S., Mukherjee T.* (2002) Chembiochem., **3**, 364-370.
14. *Dashwood R.H.* (2002) Mutat. Res., **511**(2), 89-112.
15. *Stoner G.D., Morse M.A., Kelloff G.J.* (1997) Environ. Health Perspect., **105**, 945-954.
16. *De Flora S.* (1998) Mutat. Res., **402**, 151-158.
17. *Oguri A., Suda M., Totsuka Y., Sugimura T., Wakabayashi K.* (1998) Mutat. Res., **402**, 237-245.
18. *Hartman P.E., Shankel D.M.* (1990) Environ. Mol. Mutagen., **15**, 145-182.
19. *Hirose M., Yamaguchi T., Lin C., Kimoto N., Futakuchi M., Kono T., Nishibe S., Shirai T.* (2000) Cancer Lett., **155**, 79-88.
20. *Ebringer L., Krizková L., Polónyi J., Dobias J., Lahitová N.* (1999) Anticancer Res., **19**(1A), 569-572.
21. *Cheung C., Ma X., Krausz K.W., Kimura S., Feigenbaum L., Dalton T.P., Nebert D.W., Idle J.R., Gonzalez F.J.* (2005) Chem. Res. Toxicol., **18**, 1471-1478.
22. *Ding X., Kaminsky L.S.* (2003) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **43**, 149-173.
23. *Muto S., Fujita K., Yamazaki Y., Kamataki T.* (2001) Mutat. Res., **479**, 197-206.
24. *Dashwood R.H., Xu M., Hernaez J.F., Hasaniya N., Youn K., Razzuk A.* (1999) Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **220**, 239-243.
25. *Ciolino H.P., Yeh G.C.* (1999) Mol. Pharmacol., **56**, 760-767.
26. *Chang T.K., Chen J., Lee W.B.* (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther., **299**, 874-882.
27. *Chen Z.H., Hurh Y.J., Na H.K., Kim J.H., Chun Y.J., Kim D.H., Kang K.S., Cho M.H., Surh Y.J.* (2004) Carcinogenesis, **25**, 2005-2013.
28. *Chun Y.J., Ryu S.Y., Jeong T.C., Kim M.Y.* (2001) Drug Metab. Dispos., **29**, 389-393.
29. *Ciolino H.P., Daschner P.J., Wang T.T., Yeh G.C.* (1998) Biochem. Pharmacol., **56**, 197-206.
30. *Saito J., Sakai Y., Nagase H.* (2006) Mutat. Res., **609**, 68-73.
31. *Ciolino H.P., Yeh G.C.* (1999) Br. J. Cancer, **79**, 1340-1346.
32. *Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C.* (1999) Biochem. J., **340**, 715-722.
33. *Schwarz D., Roots I.* (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun., **303**, 902-907.
34. *Patel R., Garg R., Erande S., Maru G.B.* (2007) J. Clin. Biochem. Nutr., **40**, 82-91.
35. *Beischlag T.V., Morales J.L., Hollingshead B.D., Perdew G.H.* (2008) Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., **18**, 207-250.
36. *Puppala D., Gairola C.G., Swanson H.I.* (2007) Carcinogenesis, **28**(3), 639-647.
37. *Wen X., Walle U.K., Walle T.* (2005) Carcinogenesis, **26**, 803-809.
38. *Ciolino H.P., Yeh G.C,* (2001) Adv. Exp. Med. Biol., **492**, 183-193.
39. *Casper R.F., Quesne M., Rogers I.M., Shirota T., Jolivet A., Milgrom E. et al.* (1999) Mol. Pharmacol., **56**, 784-790.
40. *Berge G., Ovrebo S., Botnen I.V., Hewer A., Phillips D.H., Haugen A., Mollerup S.* (2004) Br. J. Cancer, **91**, 333-338.
41. *Bruno R.D., Njar V.C.O.* (2007) Bioorg. Med. Chem., **15**, 5047-5060.
42. *Kang Z.C., Tsai S.J., Lee H.* (1999) Nutr. Cancer, **35**, 175-179.
43. *Dinkova-Kostova A.T., Fahey J.W., Talalay P.* (2004) Methods Enzymol., **382**, 423-448.

44. *Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A.* (2009) BMC Cancer, **9**, 187.
45. *Androutsopoulos V.P., Arroo R.R., Hall J.F., Surichan S., Potter G.A.* (2008) Breast Cancer Res., **10**, R39.
46. *Androutsopoulos V.P., Mahale S., Arroo R.R., Potter G.* (2009) Oncol. Rep., **21**(6), 1525-1528.
47. *Joseph P., Jaiswal A.K.* (1998) Br. J. Cancer, **77**, 709-719.
48. *Zahid M., Gaikwad N.W., Ali M.F., Lu F., Saeed M., Yang L., Rogan E.G., Cavalier E.L.* (2008) Free Radic. Biol. Med., **45**, 136-145.
49. *Shen G., Xu C., Hu R., Jain M.R., Nair S., Lin W., Yang C.S., Chan J.Y., Kong A.N.* (2005) Pharm. Res., **22**, 1805-1820.
50. *Li Y., Cao Z., Zhu H.* (2006) Pharmacol. Res., **53**, 6-15.
51. *Balogun E., Hoque M., Gong P., Killeen E., Green C.J., Foresti R., Alam J., Motterlini R.* (2003) Biochem. J., **371**, 887-895.
52. *Lee-Hilz Y.Y., Boerboom A.M., Westphal A.H., Berkel W.J., Aarts J.M., Rietjens I.M.* (2006) Chem. Res. Toxicol., **19**, 1499-1505.
53. *Shih P.H., Yeh C.T., Yen G.C.* (2007) J. Agric Food Chem., **55**, 9427-9435.
54. *Singletary K.W., Jung K.J., Giusti M.* (2007) J. Med. Food, **10**, 244-251.
55. *Dinkova-Kostova A.T.* (2007) Altern. Ther. Health Med., **13**, S122-S127.
56. *Valerio L.G., Kepa J.K., Pickwell G.V., Quattrochi L.C.* (2001) Toxicol. Lett., **119**, 49-57.
57. *Wilms L.C., Hollman P.C.H., Boots A.W., Kleinjans J.C.S.* (2005) Mut. Res., **582**, 155-162.
58. *Rushmore T., Pickett C.* (1990) J. Biol. Chem., **265**, 14648-14653.
59. *Awad H.M., Boersma M.G., Boeren S., van Bladeren P.J., Vervoort J., Rietjens I.M.* (2001) Chem. Res. Toxicol., **14**, 398-408.
60. *Wu C.C., Hsu M.C., Hsieh C.W., Lin J.B., Lai P.H., Wung B.S.* (2006) Life Sci., **78**, 2889-2897.
61. *Velichkova M., Hasson T.* (2005) Mol. Cell. Biol., **25**, 4501-4513.
62. *Surh Y.-J., Na H.-K.* (2008) Genes Nutr., **2,** 313-317.
63. *Wakabayashi N., Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D., Kang M.-I., Kobayashi A., Yamamoto M., Kensler T.W., Talalay P.* (2004) Proc. Natl. Acad. Sci., **101**, 2040-2045.
64. *Rushworth S.A., Ogborne R.M., Charalambos C.A., O'Connell M.A.* (2006) Biochem. Biophys. Res. Commun., **341**, 1007-1016.
65. *Loboda A., Was H., Jozkowicz A., Dulak J.* (2008) Lung Cancer, **60**, 1-3.
66. *Lau A., Villeneuve N.F., Sun Z., Wong P.K., Zhang D.D.* (2008) Pharmacol. Res., **58**(5-6), 262-270.
67. *Nair S., Li W., Kong A.N.* (2007) Acta Pharmacol. Sin., **28**, 59-72.
68. *Hernaez J., Xu M., Dashwood R.* (1997) Environ. Mol. Mutagen., **30**, 468-474.
69. *Srinivasan M., Sudheer A.R., Menon V.P.* (2007) J. Clin. Biochem. Nutr., **40**, 92-100.
70. *Kapadia G.J., Azuine M.A., Tokuda H., Takasaki M., Mukainaka T, Konoshima T., Nishino H.* (2002) Pharmacol. Res., **45**, 499-505.
71. *Zahid M., Gaikwad N.W., Rogan E.G., Cavalieri E.L.* (2007) Chem. Res. Toxicol., **20**(12), 1947-1953.
72. *Horváthová K., Novotný L., Tóthová D., Vachálková A.* (2004) Neoplasma, **51**, 395-399.
73. *Saito J., Shibuya K., Nagase H.* (2008) Food Chem. Toxicol., **46**, 694-700.
74. *Wang S.Y., Jiao H.* (2000) J. Agric. Food Chem., **48**, 5677-5684.
75. *Wang L.-S., Stoner G.D.* (2008) Cancer Lett., **269**, 281-290.
76. *Chakraborty S., Roy M., Bhattacharya R.K.* (2004) J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., **23**(3), 215-226.
77. *Abalea V., Cillard J., Dubos M.P., Sergent O., Cillard P., Morel I.* (1999) Free Radic. Biol. Med., **26**, 1457-1466.
78. *Miyazawa M., Hisama M.* (2003) Biosci. Biotechnol. Biochem., **67**, 2091-2099.

79. *Chowdhury A.R., Sharma S., Mandal S., Goswami A., Mukhopadhyay S., Majumder H.K.* (2002) Biochem. J., **366**, 653-661.
80. *Webb M.R., Ebeler S.E.* (2004) Biochem. J., **384**, 527-541.
81. *Bishayee A.* (2009) Cancer Prev. Res. (Phila Pa), **2**, 409-418.
82. *Athar M., Back J.H., Tang X., Kim K.H., Kopelovich L., Bickers D.R., Kim A.L.* (2007) Toxicol. Appl. Pharmacol., **224**, 274-283.
83. *Taylor C.K.*, *Levy R.M.*, *Elliott J.C.*, *Burnett B.P.* (2009) Nutr. Rev., **67**, 398-415.
84. *Kunnumakkara A.B., Guha S., Aggarwal B.B.* (2009) Curr. Colorectal Cancer Reports, **5**, 5-14.
85. *Farombi E.O., Shrotriya S., Na H.K., Kim S.H., Surh Y.J.* (2008) Food Chem. Toxicol., **46**, 1279-1287.
86. *Shen G., Xu C., Hu R., Jain M.R., Gopalkrishnan A., Nair S., Huang M.-T., Chan J.Y., Kong A.-N.T.* (2006) Mol. Cancer Ther., **1**, 39-51.
87. *Saito J., Fukushima H., Nagase H.* (2009) Biol. Pharm. Bull., **32**, 1209-1214.
88. *Harris G.K., Gupta A., Nines R.G., Kresty L.A., Habib S.G., Frankel W.L., LaPerle K., Gallaher D.D., Schwartz S.J., Stoner G.D.* (2001) Nutr. Cancer, **40**, 125-133.
89. *Revel A., Raanani H., Younglai E., Xu J., Rogers I., Han R., Savouret J.F., Casper R.F.* (2003) J. Appl. Toxicol., **23**, 255-261.
90. *Berge G., Ovrebo S., Eilertsen E., Haugen A., Mollerup S.* (2004) Br. J. Cancer, **91**, 1380-1383.
91. *Magnuson B.A., Lala G., Tian Q., Schwartz S.J., Guisti M.M.* (2006) Nutr. Cancer, **54**, 3-12.
92. *Prior R.L., Wu X.* (2006) Free Radical Res., **40**, 1014-1028.
93. *Son T.G., Camandola S., Mattson M.P.* (2008) Neuromolecular Med., **10**(4), 236-246.
94. *Mattson M.P.* (2008) Ageing Res. Rev., **7**, 1-7.

Поступила: 01. 04. 2010.

MECHANISMS OF PLANT POLYPHENOLS ANTI-CANCER EFFECTS
I. BLOCKADE OF CARCINOGENESIS INITIATION

V.N. Zinov'eva, A.A. Spasov

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131 Russia; e-mail: vzinovjeva@yandex.ru

Mechanisms of anti-cancer effects of polyphenols, found in fruits, vegetables, spices and representing parts of daily nutrition, have been considered. These compounds may be the basis for development of cancer preventive preparations. They can block carcinogenesis initiation by inactivation of exogenous or endogenous genotoxic molecules including reactive oxygen species. Another mechanism consists in inhibition of activity and synthesis of carcinogen-metabolizing enzymes. Plant polyphenols also induce expression of antioxidant and detoxification enzymes genes.

Key words: plant polyphenols, carcinogenesis initiation, inactivation of genotoxic molecules, inhibition of metabolic activation of carcinogens, induction of antioxidant and detoxification enzymes.