

**Р.А.Агабейли**

**БИОАНТИОКСИДАНТЫ: РОЛЬ В  
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ  
И ОХРАНЕ БИОРАЗНООБРАЗИЯ**

Баку – «Элм» – 2008

*Печатается по постановлению Научно-издательского  
совета Национальной Академии Наук Азербайджана*

*Редакторы: академик В.Д. Гаджиев  
академик У.К. Алекперов*

**Агабейли Р.А.** Биоантиоксиданты: роль в генетической устойчивости и охране биоразнообразия. – Баку: «Элм», 2008. - 256 с.

Книга посвящена проблеме управления процессами наследственной изменчивости, обусловленной воздействием экстремальных факторов на биологические системы. В книге даётся анализ развития проблемы управления наследственной изменчивостью организмов в условиях воздействия экстремальных природных факторов и антропогенного загрязнения окружающей среды. Даются теоретический анализ и экспериментальная оценка работ, связанных с охраной генофонда растений, животных, а также человека, основных направлений практического использования генозащитных средств и современных достижений в этой области. Приводится обобщённый аналитический обзор и анализ источников по генозащитной активности природных соединений, метаболитов, являющихся компонентами ферментативной и неферментативной защитной системы клеток, присутствующих в организме антиоксидантов и ферментных систем, принимающих участие в детоксикации генотоксических продуктов и устранении повреждений, возникающих в ДНК. Приводится обзор современной информации в области исследования природных антимуtagens, антиканцерогенов, в том числе результаты экспериментальных работ по изучению генетической активности биологически активных препаратов - растительных экстрактов и их композиций, полученных из растительных источников, в том числе произрастающих в различных регионах Азербайджана. Обсуждается возможность применения их в качестве средств перспективных для нейтрализации последствий воздействия мутагенных и канцерогенных факторов окружающей среды. Книга представляет интерес для биологов, преподавателей и студентов биологических факультетов и медицинских учебных заведений, специалистов в области генетики, цитологии, биохимии, медицинской токсикологии, охраны окружающей среды, диетологов, лиц ответственных за планирование и осуществление работ в области устойчивого развития и мобилизации для этих целей возобновляемых природных растительных ресурсов, а также для широкого круга читателей.

А 1901000000  
655(07) – 2006

© Издательство «Элм», 2008.

*Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası  
Elm-Nəşriyyat Şurasının Qərarı ilə çap edilir*

**Redaktorlar:** *akademik V.D.Hacıyev  
akademik U.K.Ələkbərov*

**R.A.Ağabəyli**

***Bioantioksidantlar: genetik davamlılıqda  
və biomüxtəlifliyin mühafizəsində rolu***

**Bakı - «Elm» - 2008**

Kitab ekstremal faktorların bioloji sistemlərə təsiri şəraitində irsi dəyişkənlik proseslərin idarə edilməsinə həsr edilmişdir. Kitabda ekstremal təbii faktorların və antropogen çirklənməsinin ətraf mühitə təsiri şəraitində irsi dəyişmələrin idarə edilməsi problemi təhlil edilir. Bitki, heyvan və insan genofondunun qorunması sahəsində aparılmış nəzəri və eksperimental işlər təhlil edilir, genmühafizə sahəsində müasir nailiyyətlərin istifadəsinin əsas istiqamətləri müzakirə edilir. Təbii antimutagen və antikanserogenlərin tədqiqinə aid müasir məlumatlar, o cümlədən Azərbaycanın müxtəlif bölgələrində yayılmış bitkilərdən alınmış bioloji aktiv maddələrin – ekstraktların və onların kompozissiyalarının genetik fəallığı haqqında eksperimental nəticələr təhlil edilir. Onların müxtəlif sahələrdə ətraf mühit mutagen və kanserogenlərinin təsirinin neytrallaşması üçün istifadəsi müzakirə olunur. Kitab bioloqlar, bioloji fakültə və tibb tədris müəssisələrin müəllim və tələbələri, tibbi toksikologiya, ətraf mühitin mühafizəsi, dietologiya sahəsində çalışanlar üçün, eyni zamanda davamlı inkişafın planlaşdırılması və idarə edilməsi, bu məqsədlə bərpa olunan təbii ehtiyatların istifadəsi ilə məşğul olanlar və geniş oxucu auditoriyası üçün nəzərdə tutulmuşdur.

*Printer by decision of the Scientific Publishing Council  
of the National Academy of Sciences of Azerbaijan*

*Editors: academician V.D.Hadjiev,  
academician U.K.Alakbarov*

**R.A.Agabeyli**

***Bioantioxidants: Role in Genetically Resistance  
and Biodiversity Conservation***

**Baku - «Elm» - 2008**

The book is dedicated to the problem of monitoring of genetic variability generated by influence of the extremal factors on biological systems. The book provides analysis of problem of monitoring of genetic variability of organisms in the condition of extreme factors and anthropogenic contamination of environment. It is given the theoretical analysis and experimental evaluation of works related with protection of the geenpool of plants, animals and humans, and main directions of practical application of the genoprotective means and modern achievements in this field. The book provides general analytical study and analysis of sources on genoprotective activity of natural compounds and metabolites, which are components of the enzymatic and non-enzymatic protective system of cells, antioxidants and enzymatic systems of the organism, which take part in detoxication of genotoxic products and reparation of DNA damages. It is given the analyzes of modern information in the field of study of natural antimutagens, anticarcinogens, including results of experimental works on study of genetic activity of biologically active compounds – the herbal extracts and their compositions obtained from plant sources, including from those growing in various regions of Azerbaijan. It is discussed possibility of their application as means for neutralization of influence of environmental mutagens and carcinogens. The book is of interest for biologists, teachers and students of biological faculties and medical universities, as well as for specialists in genetics, cytology, biochemistry, medical toxicology, protection of environment, dietology, and persons responsible for planning and execution works in the field of sustainable development and mobilization for these purposes the recoverable natural plant resources and for wide range of readers.

## ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития науки и техники особую значимость приобрели работы, связанные с охраной окружающей среды и рациональным использованием возобновляемых природных ресурсов как обязательного элемента устойчивого развития. Научное обеспечение и практическая реализация задач в этой области являются важным не только для нынешнего, но и будущих поколений, для которых оптимизация предохранительных мероприятий означает сохранение источников благосостояния и здоровья людей. Охрана среды обитания – комплексная проблема, имеющая самые различные аспекты. Один из них связан с охраной генофонда – проблемой, значение которой стало актуальной и первоначально оценивалось преимущественно в связи с исчезновением видов растений и животных, безвозвратной утратой генофонда. Однако охрана генофонда не ограничивается этой проблемой. Сейчас становится ясным, что многие продукты, загрязняющие окружающую среду, обладающие мутагенными и канцерогенными свойствами, способны вызывать различные по характеру и направлению нарушения в наследственных структурах. Предотвращение их возникновения и стабилизация функционирования генетической системы является одной из актуальных задач. Вопросы предотвращения генетических последствий загрязнения среды и сохранение биоразнообразия в условиях изменяющейся среды обитания являются важнейшей задачей, решение которой предусматривает необходимость использования различных подходов, связанных с характером и тенденциями в особенностях нарушения генетических структур, вызванных, в том числе, изменениями условий среды обитания [Алекперов, 1984]. С этой точки зрения важным является оценка качества окружающей среды и характер изменения биоразнообразия, которые в настоящее время осуществляются с применением различных подходов. Однако, несмотря на то, что эти подходы достаточно универсальны, большинство из них не позволяют осуществлять количественную оценку всех процессов, влияющих на сохранность генофонда, отражая, в большей степени, нали-

чие в среде ксенобиотиков, соответствие их установленным стандартам и т.д. [Colborrn, Dumanoski et al., 1996].

В связи с вышеуказанным, наиболее современной является генетический принцип оценки качества окружающей среды и характера изменения биоразнообразия, основанный на четкой количественной оценке процессов, протекающих на различных уровнях организации генетических систем [Алекперов, 1998].

В настоящее время рассматриваются два подхода к процессу контролирования влияния генотоксикантов среды. Один из них связан с изъятием из среды обитания мутагенов и канцерогенов. Второй, наряду с изъятием генотоксикантов предусматривает нейтрализацию токсического действия средовых факторов путем повышения устойчивости биологических систем. Актуальность последнего подхода определяется также и тем, что проблема полного и немедленного изъятия генотоксических продуктов из среды обитания представляется проблематичной в силу целого ряда технологических и экономических обстоятельств.

Устойчивость биологической системы определяется комплексом факторов, проявляющая свои защитные функции на разных уровнях и различными путями. Особое значение среди них имеют ферментные системы, принимающие участие в детоксикации генотоксических продуктов и устранении повреждений, возникающих в ДНК. В этих процессах принимают участие различные ферменты, в том числе оксидазные. С этой точки зрения большой интерес, представляет анализ источников по генозащитной активности природных соединений, метаболитов, являющихся компонентами ферментативной и неферментативной защитной системы клеток, в частности тех противокислительных веществ, которые присутствуют в живом организме. Указанные соединения играют главную роль в защите многих биологических структур от свободнорадикального окисления.

В настоящей работе обобщены экспериментальные и литературные данные, характеризующие защитные эффекты антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, биологически активных препаратов - растительных экстрактов и их композиций. В книге показана также их роль в устойчивости к различным воздействиям, а также возможность их активации как один из путей снижения повреждающего

действия на наследственные структуры генотоксических продуктов. Приведенные в книге материалы открывают возможности создания новых направлений использования растительных препаратов, как факторов влияющих на здоровье и долголетие людей путём создания нового поколения медицинских профилактических средств, косметических продуктов и пищевых добавок с генозащитными свойствами. Эти материалы представляют собой также ценность с позиций прогноза и профилактики генетической эрозии видов природной флоры и фауны, а также стародавних сортов сельскохозяйственных растений и пород животных.

Многие из приведенных материалов являются новыми и приводятся в обобщенном и систематизированном виде впервые.

## 1. АНТИМУТАГЕНЕЗ: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ

### 1.1. Хронология развития проблемы антимутагенеза и антиканцерогенеза

Среда обитания содержит значительное количество ксенобиотиков, обладающих мутагенными и канцерогенными свойствами, которые приводят к возникновению различных патологических состояний у человека и угрожают сохранению биоразнообразия. В этих условиях, в процессе оценки и управления рисками окружающей среды, наряду с мерами по уменьшению содержания и концентрации ксенобиотиков в среде, важное значение имеет повышение устойчивости организмов к их действию путем использования антимутагенов, антиканцерогенов и антиоксидантов, обладающих широким спектром защитного влияния [Diplock, 1991; Alekperov, 1982; 2002; Weisburger, 1992; 2002; Bendich, Deckelbaum, 2001; Кужур, 1999; Агабейли, 1989; 2002; 2005; Агабейли, Мамедова, 2006].

Генетический принцип оценки качества окружающей среды и характера изменения биоразнообразия, основан на четкой количественной оценке процессов, протекающих на различных уровнях организации генетических систем, концепции, представленной и обоснованной У.К.Алекперовым (2002). Согласно этой концепции в качестве количественных индикаторов изменения качества окружающей среды используются четыре категории генетических индикаторов:

- количественные показатели исчезновения генофонда
- количественные показатели изменения концентрации генофонда
- количественные показатели структурных изменений генофонда
- количественные показатели нарушения регуляторных функций генетического аппарата

Указанные типы изменений охватывают различные уровни генетической нестабильности включая нарушения, имеющие текущие и от-

даленные последствия. Очевидно, что сохранение биоразнообразия в условиях столь широкого спектра, генетических нарушений, имеющих текущие и отдаленные последствия, предусматривает необходимость осуществления теоретических и практических работ в различных направлениях, в том числе использование феномена антиму-тагенеза в качестве инструмента защиты генофонда на всех указанных уровнях [см. Агабейли, Мамедова, 2006].

Результаты накопленных многочисленных данных о негативном влиянии генотоксикантов среды на биологические организмы свидетельствуют о актуальности и необходимости проведения исследований в области поиска путей предотвращения текущих и отдалённых последствий их действия. Одно из возможных путей решения этой проблемы нашло своё развитие в качестве нового направления в управлении наследственной изменчивостью – антиму-тагенезе. Осново-полагающее начало развитию этого направления положили исследования Новика и Сцилларда [*Novick, Szilard, 1952*], которые показали, что введение в среду культивирования микроорганизмов пуриновых нуклеозидов приводит к снижению спонтанной мутабельности у кишечной палочки. Так, впервые была выявлена возможность искусственно регулировать мутационный процесс в направлении снижения темпов мутирования.

Таким образом, феномен антиму-тагенеза был открыт 50 лет назад. Эта была первая публикация в этой области и только через пять лет были опубликованы результаты второй работы, в которой антиму-тагенные эффекты веществ, влияющих на синтез нуклеиновых кислот и белка, были исследованы более подробно [*Novik, 1957*]. Дальнейшее развитие исследований в области антиму-тагенеза, внесло впоследствии весомый вклад в развитие этого направления, характеризующееся следующей хронологической динамикой, [по *Алекперову, 2002*]:

- 1960-ые годы - выявление новых синтетических и природных антиму-тагенов, исследование связи между физико-химическими свойствами, компонентным составом, действующим компонентами и эффективностью ингибиторов мутационного процесса. Наиболее интенсивно эти исследования проводились в странах бывшего Советского Союза, США и Японии. К концу 1960-х годов общее число опубликованных работ по антиму-тагенезу было менее 100.

• 1970-ые и начало 1980-ых - рост интереса к проблеме ингибиторов мутагенеза, расширение исследований в области выявления новых антимутагенов, изучения механизма и путей действия их, связи антимутагенеза с антиканцерогенезом. Доклады по результатам исследований в области антимутагенеза и антиканцерогенеза начали включаться в программы международных генетических и экологических научных форумов в качестве самостоятельного направления. Этот период характеризуется также постепенным смещением приоритетов от исследования в качестве потенциальных антимутагенов синтетических продуктов и индивидуальных веществ к природным веществам и комплексным соединениям. География исследований в области антимутагенеза и антиканцерогенеза природных соединений постоянно расширялась с вовлечением новых исследовательских центров в различных странах мира. В этот же период выдвинута и экспериментально проверена гипотеза по оценке роли аутоантимутагенных систем в сохранении биоразнообразия природных видов и использования явления антимутагенеза в селекции устойчивых к вредителям и заболеваниям сортов и пород с сбалансированным соотношением эндогенных “пестицидов” и аутоантимутагенов [Алекперов, 1984].

• 1981-ый год - организация под эгидой Международного Института Жизни (Париж, Франция) Международной экспертной группы по антимутагенезу и антиканцерогенезу в составе пяти членов, представляющих Швецию, Японию, США и Азербайджан. Первый отчет экспертной группы был подготовлен и опубликован в 1986 году [Ramel, Alekperov et al., 1986]. Этот отчет был передан для использования международным и национальным организациям, ответственным за проведение политики в этой области, а также опубликован для широкого использования научной общественностью.

• 1980-ые годы - расширение исследований в области антимутагенеза, механизма и путей их действия с постоянным ростом доли исследований, выполняемых с выделенными из природных источников суммами экстрактивных веществ [Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms I, 1986; Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms II, 1990; Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms III, 1993]. В тот же период начинают проводиться международные специальные конференции по механизмам антимутагенеза и антикарциногенеза, сначала с периодичностью раз в четыре года, а в последствии - каждые два года.

- 1990-ые годы - наряду с выявлением новых антимуtagens и антиканцерогенов, изучением механизма их действия, проводятся работы, направленные на разработку практических путей применения антимуtagens и антиканцерогенов для уменьшения профессионального, общего и возрастного риска для людей и сохранения биоразнообразия. С этой целью исследуется генозащитный потенциал продуктов питания и показаны защитные эффекты некоторых натуральных продуктов питания и их компонентов, а также традиционных и новых напитков. На основе применения рекомендаций, в том числе по применению антимуtagens, проведения соответствующей государственной и корпоративной политики отмечается снижение уровня ряда заболеваний, обусловленных повреждением генетических структур, в том числе смертность от онкологических заболеваний, увеличение продолжительности жизни в ряде стран и т.д. [Levi et al., 2000; Visioli, Gally 2000]. Работы по повышению эффективности действия антимуtagens связаны, в основном, с выдвиганием и экспериментальной проверкой двух новых концепций. Одна из них связана с созданием композиционных антимуtagens, вторая - с применением ингибиторов мутагенеза для коррекции регуляторных нарушений генетического аппарата [Алекперов, 1979].

- 2000-ые годы - исследования многокомпонентных антимуtagens и разработка способов их практического применения для устойчивого человеческого развития, обеспечения здоровья и долголетия людей, прогноза и профилактики потери генофонда. Практическое применение достижений в области антимуtagens в пищевой и фармакологической промышленности, геронтологии, профилактической медицине и для терапии осложнений, связанных с производственной и бытовой интоксикацией [Алекперов, 2002].

Средовые генотоксиканты представляют собой не только потенциальную опасность, а являются реальным фактором, оказывающим отрицательное действие на здоровье настоящего и будущих поколений. Именно этим объясняется реальный рост пренатальной и врожденной патологии, обменных нарушений и злокачественных новообразований [Алтухов, 1981; Дубинин, Алтухов, Сусков и др. 1978; Агабейли, Мамедова, 2006; Hoffmann, 1981; Ramel, Alekperov, Ames et al., 1986; Ames, 1998; Williams et al., 2002 а,б]. Полное предотвращение всех этих процессов возможно лишь при переходе на новый уровень развития цивилизации, имеющей в своей основе экологизацию

потребностей, образа жизни и хозяйственной деятельности человека [Алекперов, 1989; Alekperov, 2002].

Для предотвращения генетических последствий загрязнения окружающей среды как возможные были предложены три взаимодополняющих подхода: технологический, компонентный и компенсационный [Алекперов, 1979; 1984; Alekperov, 2002; 2004]. Технологический подход предусматривает использование в промышленных и агропромышленных циклах экологически чистого сырья и замкнутых производственных процессов, исключающих загрязнение окружающей среды генотоксикантами. Однако, необходимо признать, что экономические и инженерные проблемы для повсеместного решения этой проблемы весьма серьезны. Кроме этого, на замкнутых экологизированных промышленных объектах возникают аварии с выходом генотоксикантов в окружающую среду с соответствующими последствиями, как это показано для Чернобыля, см. Р.А. Агабейли, Н.Р. Мамедова (2006) и др.

Второй, компонентный подход имеет в своей основе экспериментальную оценку всех факторов, имеющих в окружающей среде, с последующей экстраполяцией полученных данных на человека и изъятием выявленных генотоксикантов. Однако, при всей актуальности этой проблемы и необходимости реализации подобного подхода, полного эффекта пока достичь не удаётся из-за отсутствия на данном этапе аналогов для замены всех используемых в промышленности, сельском хозяйстве и быту факторов, обладающих генотоксическими свойствами. Кроме того, ограничены принципиальные возможности этого метода, так как этот принцип базируется на оценке генетического эффекта какого-либо вещества или фактора, тогда как в реальных условиях одновременно действуют множество факторов с кумуляцией, синергизмом и антагонизмом их эффектов [Алекперов, 1989].

В связи с этим, наиболее реальным является компенсационный подход, основанный на повышении устойчивости генетического аппарата и предусматривающий использование для этих целей антимуtagens и антиканцерогенов. Реальность этого подхода и отсутствие альтернативы подтверждена также и в ряде работ позже [Агабейли, 1989; Дурнев, 2001; Середенин, Дурнев, 1992; Дурнев, Середенин, 1993; 1998; Худолей, 1993; Гончарова, 1993; Ames, 1996; 1998].

Важным явилось также то, что спонтанный мутагенез и аутомутагенез стали рассматривать как единый генетический процесс. Результаты эффективности двух противоположных процессов – спонтанного мутагенеза и работы аутоантимутагенной системы при воздействии экзогенных мутагенных факторов являются причиной спонтанной мутабельности. Спонтанный мутационный процесс как важнейший фактор эволюции организмов, служит одним из источников для получения исходного материала для селекции новых форм сортов, пород, штаммов.

Уровень спонтанного мутирования обусловлен следствием естественного отбора и это объясняет гипотезу о мутабельности как адаптивной реакции вида на многочисленные абиотические и биотические средовые воздействия, определяемые как мутагенное воздействие среды [Акифьев, Худолий, 1993]. Все живые организмы постоянно находятся под воздействием мутагенных факторов, таких как естественный радиационный фон, химические вещества минерального и органического происхождения, свободнорадикальных процессов в ходе нормального метаболизма, также нормальных клеточных метаболитов, инфекционных болезней, механических и температурных повреждений тканей, это индуцирует повреждения в работе генетического аппарата и просто стохастических процессов, которые происходят в молекулах ДНК при температуре тела. Совокупность всех этих природных явлений лежит в основе процесса постоянного мутирования генома, что описывается как спонтанный мутагенез. Таким образом, процесс естественного мутирования зависит от многих причин и имеет комплексную природу. Спонтанный мутационный процесс и антимутагенез сбалансированы как два противоположных генетических процесса и дополняют друг друга. Результатом этого взаимодействия является конечный уровень спонтанных мутаций каждой группы живых организмов, который между близкими видами колеблется незначительно и отличается между разными группами [Drake et al., 1998].

Основными биологическими механизмами, лежащими в основе процесса старения, являются теория износа и теория соматических мутаций. Большое количество имеющихся данных доказывают, что основную роль в процессе старения играют мутации в соматических клетках. Органы, клетки которых быстро делятся, принимают очень незначительное участие в процессе старения или вовсе не участвуют

в нем. Органы, состоящие из клеток, которые делятся редко или вообще не делятся, не могут избавиться от спонтанных или индуцированных мутаций, и поэтому именно в этих органах происходит изменения, способствующие старению биологических объектов. В этих органах с большой скоростью образуются спонтанные мутации. Клетка может функционировать нормально долгое время после того, как в ней произошла вредная мутация. Это базируется на информации, которая демонстрирует значительную задержку в проявлении радиационного повреждения. Пологают, что скорости мутаций в соматических клетках намного выше чем в зародышевых клетках, и что именно это обстоятельство обуславливает смерть индивидуумов и выживание видов [Curtis, 1963].

О роли свободных радикалов в возникновении спонтанных мутаций в литературе имеются многочисленные данные [Эмануэль, Липчина, 1958; Emanuel, 1976; Эммануэль, 1963; Дмитриев, Кравчук, 2005]. В то же время, по последним данным, активные формы кислорода играют также важную роль в регуляции защитных механизмов растений [Дмитриев, 2002; Foreman, 2003]. Виды реактивного кислорода представляют собой высокореактивные молекулы, образующиеся в результате метаболизма кислорода, которые, включая супероксидные радикалы, гидроксильные радикалы и перекись водорода, очень часто образуются как вторичные продукты биологических реакций или же от экзогенных факторов. Некоторые из этих реактивных форм кислорода играют позитивную роль в клеточной физиологии, однако они могут, также, вызывать большие повреждения клеточных мембран ДНК, индуцируя окисление, которое вызывает липидную перекисидацию мембран, снижает проницаемость мембран и мутации ДНК, приводящие к возникновению рака, дегенеративных и других болезней [Cerutti, 1991; Harman, 1994; Ames, 1998]. Активные формы кислорода имеют высокую реакционную способность, они токсичны и могут приводить к окислительной реакции клеток [Halliwell, Catteridge, 1989].

В процессе эволюции аэробные организмы сформировали эффективные защитные механизмы, основанные на способности ряда эндогенных компонентов выступать в роли перехватчиков активных форм кислорода. В то же время по имеющимся данным, позже были выявлены новые функции активных форм кислорода, в том числе их участие в регуляции роста и развития растений, внутриклеточной

сигнализации, индукции защитных реакций на биогенные и абиогенные стрессы [Дмитриев, 2002; Dat, 2000; Neill et al., 2002; Foreman, 2003].

Полученные в настоящее время данные свидетельствуют, что активные формы кислорода являются побочными продуктами аэробного метаболизма с одной стороны, а с другой стороны являются важнейшими регуляторами роста, развития и защитных механизмов растений. Также, в указанных работах постулируется, что активные формы кислорода играют важную роль в реализации механизмов старения и запрограммированной гибели клеток. Окислительный взрыв является одним из главных ранних реакций растительных клеток на инфицирование. Если раньше активные формы кислорода относили к высокотоксичным, хотя и короткоживущим молекулам, по современным данным выясняется ещё одна их функция – участие в трансдукции сигнала для индукции защитных реакций. Согласно последним данным, активные формы кислорода играют важную роль в регуляции защитных механизмов растений. Они оказывают прямое антимикробное действие, катализируют механическое упрочение клеточных стенок, являются вторичными мессенджерами в супероксидазной сигнальной системе и запуске реакции сверхчувствительности. Результаты последних исследований способствовали пониманию природы и механизмов окислительного взрыва, хотя регуляция образования активных форм кислорода, модулирование ими сигнальных путей, которые контролируют рост и развитие и иммунный ответ растений, остаются загадкой [Дмитриев, Кравчук, 2005].

## 1.2. Системы поиска и сравнительной оценки антимуtagens

Первый этап исследований, направленный на проведение поиска новых ингибиторов мутационного процесса исходил из имеющихся данных об общности процессов, протекающих при спонтанном и индуцированном мутационном процессе. В тоже время вещества, известные как ингибиторы повреждающего действия ионизирующих излучений, обладали антимуtagensными свойствами. Исследования антимуtagens на противолучевую активность также продемонстрировало эффективность их действия [Алекперов, 1979]. Это позволило рассматривать универсальность как одну из характеристик антимуtagens. Другая общая характеристика антимуtagens базировалась

на том факте, что уже в первых исследованиях по антимуtagenезу было установлено, что некоторые ингибиторы мутагенеза эффективны лишь в узком диапазоне концентраций и дальнейшее увеличение их дозы может вызывать обратные эффекты. Другие антимутагены, напротив, проявляли антимутагенные свойства в широком диапазоне концентраций, т.е. являлись более физиологичными. Эффективность воздействия антимутагенов также оказалась разной. Исходя из этого, в предложенной системе сравнительной оценки антимутагенов, использовалась такая характеристика, как эффективность.

Антимуtagenез был выявлен у организмов, стоящих на разных ступенях эволюции: от микроорганизмов до млекопитающих и человека. Антимутагенная активность химических соединений была установлена как в соматических, так и половых клетках эукариот. С помощью антимутагенов можно воздействовать на любые типы мутаций независимо от применяемой классификации: генные и хромосомные; транзиции, трансверсии и мутации сдвига рамки; доминантные и рецессивные; прямые и обратные; ядерные и цитоплазматические и др. Все проведенные работы свидетельствовали о многообразии и универсальности антимутагенов. Таким образом, универсальность явилась одной из важнейших характеристик антимутагенов. Полученные данные указывали на общебиологическое значение явления антимуtagenеза [Агабейли, 1989;1991].

Проведенные исследования позволили выявить ряд свойств антимутагенов, которые легли в основу системы критериев для сравнительной оценки антимутагенов. Необходимость разработки подобной системы была продиктована тем, что при изучении действия отдельных антимутагенов использовались различные объекты, индукторы и мутационные тесты, затрудняющие сравнение ингибиторов мутагенеза. Таким образом, сравнительная оценка антимутагенов стала проводиться по таким показателям как эффективность, универсальность и физиологичность [Алекперов, 1982]. Указанная система является первой и остается наиболее распространенной. Эти индикаторы и их количественные характеристики продолжают использоваться при поиске и сравнительной оценке антимутагенов. Наиболее полной системой для сравнения эффекта антимутагенов и сегодня является сопоставление их универсальности, эффективности и физиологичности [Алекперов, 1982; 2002; Ramel, Алекперов, Ames et.al, 1986]. Позже, в связи с перспективой широкого производства и применения

антимутагенов, система сравнительной оценки антимутагенов была дополнена таким показателем как экономичность [Агабейли, 1989; 1991]. В связи с этим, была проведена серия исследовательских работ по выделению и исследованию антимутагенов, получаемых из отходов переработки продуктов растениеводства [Agabeyli, Tagizade, 1994; Agabeyli, 1998].

Под универсальностью антимутагенов понимают способность одного и того же модификатора снижать мутабельность на разных объектах, по разным мутационным тестам и по отношению к генетическим повреждениям, вызываемым факторами различной физико-химической природы. Количественным показателем универсальности является индекс, за каждую единицу которого было предложено принимать антимутагенный эффект препарата по одному из мутационных тестов (генные мутации, абберрации хромосом), на одном из типов объектов (микроорганизмы, растения, млекопитающие и культура клеток человека), по отношению к одному классу индукторов мутабельности (спонтанный, физический, химический). Из известных на сегодняшний день антимутагенов наиболее высокие индексы универсальности характерны для природных антиоксидантов [Агабейли, 1989; 2002].

При оценке практической перспективы использования антимутагенов были высказаны опасения, что ингибиторы мутагенеза могут полностью подавить естественный мутационный процесс и, тем самым, оказать отрицательное влияние на процессы эволюции [Бочков, 1981]. Однако, в литературе не описан ни один антимутаген, полностью подавляющий естественный мутационный процесс [см. Гончарова, 1974; 1993; Алекперов, 1984; Shankel, 1986; Kuroda, 1990; Weisburger, 2002]. Принимая во внимание то, что разные антимутагены характеризуются не одинаковой степенью влияния на мутационный процесс, был введён показатель эффективности антимутагенов, количественно характеризуемый таким показателем, как Фактор Эффективности Антимутагенов (ФЕА). Величина ФЕА определяется отношением разницы между частотами спонтанных (или индуцированных) и модифицированных мутаций к первоначальному уровню мутирования. Согласно этому критерию из известных групп антимутагенов наибольшая эффективность характерна для некоторых природных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов [Агабейли, 1989; 2002].

Одновременно было предложено учитывать при сравнительной оценке такой показатель, как физиологичность антимуутагена. Необходимость учёта такого показателя, была предопределена тем, что уже первые исследования по изучению эффектов антимуутагенов на эукариотах показали, что ряд ингибиторов мутагенеза проявляют эти свойства, как правило, в низких концентрациях, а в высоких дозах мутагенные и цитотоксические свойства. Такая смена эффектов описана для ряда антимуутагенов фенольной природы, неорганических соединений селена [Алекперов, 1984; Гончарова, 1974; Агабейли, 1989]. Предложенная система сравнительной оценки антимуутагенов по показателям их универсальности, эффективности, физиологичности и экономичности была включена в доклад группы экспертов по антимуутагенезу и антиканцерогенезу Международной комиссии по защите окружающей среды от мутагенов и канцерогенов [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986] и является пока единственной, что позволяет осуществлять сравнительную оценку антимуутагенов и выявление наиболее перспективных среди них.

Позже, были определены новые направления в проблеме антимуутагенеза, в том числе создание композиционных мутагенов [Alekperov, 1994], антимуутагенная регуляция модификационной изменчивости (Alekperov, 1993). В частности, было показано, что мутагены среды приводя к росту частоты различных типов модификационных изменений и связанных с ними нарушений регуляторных функций генетического аппарата, являются причиной многих патологий, проявляющихся в онтогенезе.

Таким образом, интенсивное изучение растительных биоконплексов в качестве перспективных средств в нейтрализации последствий воздействия мутагенных факторов окружающей среды, связанных с деятельностью человека, приобрело особую актуальность также и в связи с их высокой эффективностью, универсальностью, физиологичностью и отсутствием побочных эффектов, т.е. тем, что они отвечают требованиям сравнительной оценки ингибиторов мутабиленности. Результаты исследований выявили антимуутагенную и антиканцерогенную активность для целого ряда экстрактов и эндогенных метаболитов, полученных из различных природных источников, [Rao, Sung, 1995; Bourquin, Bennink, 1998; Wattenberg, 1992; 1999; Lindsay, 1999; Alekperov, 2002; Yang, Landau, 2000; Cai, Liu, Sun et al., 2004]. Одновременно исследовались способы их применения для

профилактики мутагенеза, канцерогенеза и раннего старения, связанных с этим патологических процессов.

### 1.3. Проблемы терминологии и сравнительной оценки антимутагенов и антиканцерогенов

Экспериментальные исследования показали наличие широкого круга химических веществ, содержащихся в пище, медикаментах, косметических средствах, а также продуктах, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, быту, которые обладая генотоксическими свойствами, проявляют мутагенные, канцерогенные и тератогенные свойства [см. *Агабейли, Мамедова, 2006*]. Приведенные в указанном источнике данные, убедительно свидетельствуют о том, что генотоксиканты среды уже сейчас самым отрицательным образом влияют на здоровье современных и будущих поколений людей и на сохранение биоразнообразия. Эти экспериментальные результаты и эпидемиологические данные способствовали переоценке значения антимутагенеза, ранее рассматриваемого чисто с феноменологической точки зрения [*Алекперов, 1976; 1984; Ramel, Alekperov, Ames et al. 1986*]. В результате исследования в этой области интенсифицировались и было показано, что антимутагенные свойства характерны для целого ряда синтетических и природных соединений [*Алекперов, 1979, 1984, 2000, 2003; Гончарова, 1974; 1978; 1993; Моссе, 1974; 1990; Засухина, 1979; Засухина, Синельщикова, 1993; Агабейли, 1989; 2004; Kada, 1981; Ramel, Alekperov, Ames et al, 1986; Shankel, 1986; Kuroda, 1990; Alekperov, 2002; Weusbarger, 2002*].

Полученные данные способствовали стремительному росту интереса к проблеме антимутагенеза и соответственно способствовали интенсивному проведению исследований в этой области. Прежде всего этот интерес был обусловлен разработкой подходов к защите клеток и организмов от мутагенов окружающей среды и общностью механизмов мутагенеза и канцерогенеза, чем и объясняется эффективность многих антимутагенов как против индуцированного мутагенеза, так и канцерогенеза. Также, при помощи ингибиторов мутагенеза стало возможным исследование и выявление механизмов мутагенеза при его модификации, то есть усилении или ингибировании.

Антимутагенез превратился в актуальное научное направление по изучению механизмов регуляции процесса наследственной изменчи-

ности и управлению процессами мутагенеза, канцерогенеза и старения. Являясь одним из ведущих направлений экологической генетики и предотвращения генетических последствий загрязнения окружающей среды и в результате проведения теоретических и практических работ в этом направлении были достигнуты значительные успехи. Результаты экспериментальных исследований выявили наличие синтетических и природных соединений, снижающих уровень мутаций, образование злокачественных опухолей. Одновременно было установлено, что некоторые природные соединения, обладающие антимуtagenной активностью, предотвращают процессы генетических нарушений, возникающих в результате старения. Была показана роль антимутагенов в снижении экологического, профессионального и возрастного риска [Агабейли, 1989; 2002].

Исследования, направленные на изучение действия антимутагенов на различных объектах и при индукции генетических повреждений мутагенами с различными типами действия, позволили выявить механизм и пути действия антимутагенов, что, в свою очередь, оказало влияние на классификацию этих модификаторов и эволюцию терминологии, используемой для характеристики ингибиторов мутагенеза. Так, Т. Када [Kada, 1982] первоначально предложил разделить ингибиторы мутагенеза на следующие группы: 1) антимутагены, как факторы уменьшающие ошибки репликации и репарации ДНК *in vitro*; 2) десмутагены-вещества, предотвращающие повреждения ДНК от экзогенных мутагенов путём их прямой инактивации; 3) ингибиторы метаболической активации косвенных мутагенов; 4) агенты, уменьшающие спонтанную и индуцированную мутабельность с помощью неизвестного механизма. Данная классификация по мнению У. Алекперова (1984) являлась не чем иным, как группированием антимутагенов по способу их действия. В этой работе приведена более обоснованная классификация антимутагенов, которая включает группу факторов, снижающих спонтанную и индуцированную мутабельность, с последующей дифференциацией их на отдельные подгруппы, такие как десмутагены, репарогены, модуляторы и др. Последние два термина были введены в качестве характеристики веществ, инактивирующих генотоксиканты, содержащиеся в этих же продуктах [Stich, Wu Powrie, 1982] и антимутагенов, влияющих на процессы репарации ДНК [Васильева, Давниченко, Луцкова и др., 1979]. Впоследствии классификация антимутагенов, предложенная У.К. Алекперовым (1984) была признана обоснованной и в после-

дующих работах Т. Када и школы японских исследователей термин антимуtagen стал использоваться для характеристики всех без исключения факторов, снижающих мутабельность с последующим разделением их на десмутагены-соединения, снижающие активность мутагенов до начала их взаимодействия с различными системами организма и биоантимутагены – вещества, изменяющие реакцию организма на мутагены [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986; Гончарова, 1993].

В опубликованном первом отчёте группы экспертов по антимутагенезу и антиканцерогенезу Международной Комиссии по защите Окружающей Среды от Мутагенов и Канцерогенов [Ramel, Alekperov, Ames et.al., 1986] был дан анализ проблемы, в том числе научные и практические рекомендации в области изучения и использования генозащитных средств для предотвращения негативных последствий загрязнения среды обитания и снижения возрастного генетического риска. В указанной работе была дана классификация антимутагенов. Согласно этой классификации антимутагены были разделены по способу воздействия на мутагенез на 6 групп, в том числе: 1) ингибиторы формирования мутагенов, 2) инактиваторы промутагенов и мутагенов, 3) блокирующие агенты, 4) акцепторы свободных радикалов, 5) подавляющие агенты, 6) вещества влияющие на репарацию ДНК.

Одновременно была опубликована классификация ингибиторов мутагенеза и канцерогенеза, в которой они были разделены на две группы: ингибиторы мутагенеза действующие внеклеточно, и ингибиторы мутагенеза действующие внутриклеточно [De Flora, Ramel, 1988]. В связи со способностью многих антимутагенов проявлять генозащитные действия на различных этапах возникновения и формирования мутаций, каждая из этих групп, соответственно, в зависимости от природы и механизма взаимодействия мутагена с ДНК, была разделена на соответствующие подгруппы в связи со способностью многих антимутагенов проявлять генозащитное действие на различных этапах возникновения и формирования мутаций.

К первой группе, включающей три подгруппы были отнесены ингибиторы мутагенеза, действующие внеклеточно: первая подгруппа - ингибиторы действующие на уровне организма, а также на уровне клетки - ароматические аминокислоты, путресцин; вторая подгруппа - ингибиторы эндогенного образования мутагенов, к которым относятся ингибиторы реакции нитрозилирования (аскорбиновая кисло-

та, фенолы) и модификация кишечной микробной флоры, происходящей в результате ферментации продуктов питания; третья подгруппа – дезактивация мутагенов (к примеру, рН среды в различных жидкостях тела), химическими (тиолы, антиоксиданты) и энзиматическими (овощи с пероксидазной активностью) реакциями.

К второй группе отнесены ингибиторы мутагенеза, действующие внутриклеточно, которые также были разделены на три подгруппы. К первой подгруппе были отнесены ингибиторы клеточной репликации (ретиноиды), вещества, способствующие удалению мутагена от клеток-мишеней (тиолы), ингибиторы активации промутагенов (красноцветные растения), препараты, способствующие механизмам детоксикации (фенолы, тиолы). К второй подгруппе отнесены блокаторы реактивных молекул, реагирующие путём химических (соединения серы) или энзиматических реакций, соединения, нейтрализующие свободнорадикальные процессы (различные антиоксиданты), вещества способствующие защите нуклеофильных свойств ДНК (ретиноиды), К третьей подгруппе были отнесены модуляторы репарации и репликации ДНК, повышающие точность ДНК-репликации, усиливающие репарацию повреждённой ДНК и ингибирующие путь ошибочной репарации ДНК. Таким образом, расширение исследований в области антимутагенеза, углубление знаний об этом феномене способствуют постоянному совершенствованию классификации ингибиторов мутагенеза.

#### **1.4. Механизм действия антимутагенов и антиканцерогенов.**

##### **Пути и механизмы действия антимутагенов и антиканцерогенов**

При рассмотрении терминологических проблем антимутагенеза указывалось, что объединение ингибиторов мутагенеза в различные группы осуществлено на основе механизма их действия. Эффект антимутагенов может быть связан с любым этапом возникновения предмутационных состояний и их реализации в мутации [Clarc, Shancel, 1975; Алекперов, 1979; Тарасов, 1982]. Соответственно, защита клеток может осуществляться разными путями и в их числе прямой инактивацией мутагенных метаболитов супероксиддисмутазой и каталазой. Одним из возможных механизмов защиты может быть увеличение точности репарации ДНК. Защитное действие антимутагенов может быть связано с их способностью влиять на работу репарирующих систем, путём снижения частоты ошибок некото-

рых из них или повышения точности работы других. Защитное действие внутриклеточных антимуагенов осуществляется на разных этапах мутационного процесса. Так, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, восстанавливающие тиминовые гидроперекиси и ДНК-гидроперекиси, также специфические репарационные системы (ДНК-гликозилазы), узнают окислительные повреждения ДНК [Wallace, 1988]. Указанное свойство является характерным примером дублирования одной и той же функции антимуагенами и репарационными ферментами. Одним из возможных путей действия экзогенных антимуагенов является их опосредованное влияние на системы эндогенных антимуагенов и репарационные системы клетки. Также антимуагены могут оказывать действие на иммунную систему клеток. Сегодня в ведущих лабораторий мира ведётся целенаправленный поиск антимуагенов. Работа большинства лабораторий направлена не столько на выявление антимуагенной активности исследуемых веществ, сколько на выявление возможных механизмов из действия.

Как отмечалось, все существующие механизмы действия антимуагенов в той или иной мере отражены в их классификациях [Ramel, Alekperov, Ames et.al., 1986; Kada, 1982; 1987; De Flora, 1998; Порошенко, 1995], основной принцип которых сводится к действию известных ингибиторов химического мутагенеза на те, которые которые действуют внеклеточно и внутриклеточно. Г.Г. Порошенко (1995) представлена классификация в которой, в числе биоантимуагенов выделены мембранные агенты, метаболические антимуагены, антимуагены связывающие свободные радикалы и репарационные антимуагены. В классификации De Flora (1998) в качестве возможных механизмов мутагенеза и канцерогенеза выделяется 22 механизма ингибирования мутагенеза и канцерогенеза. В настоящее время выполнено значительное количество исследований и составлены обзоры, освещающие современные представления о механизме ингибирования мутагенеза и канцерогенеза антимуагенами [Порошенко, Абулев, 1988; Clarc, Shankel, 1975; Ramel, Alekperov, Ames et.al., 1986; De Flora, Ames, 1988; De Flora, Izzotti, Bennicelli, 1993; Kuroda, 1990; 1998; Drake, 1996; Weisburger, 1997; Wattenberg, 1997; Sugimura, 1990; 2000]. В этих работах указываются следующие механизмы действия антимуагенов: 1) химическая инактивация мутагенов, 2) энзиматическая инактивация антимуагенов, 3) ингибирование метаболической инактивации промутагенов, 4) инактивация

активированных мутагенов, включая их эвакуацию, 5) ингибирование индукции ошибочной репарации, 6) нормализация процесса считывания в репарации, 7) ускорение рекомбинации при SOS-репарации.

Таким образом, механизм действия антимутагенов осуществляется: 1) прямым химическим или ферментативным взаимодействием антимутагена и генотоксического агента; 2) непрямым, опосредованным механизмом, общий принцип которого состоит в том, что антимутагены могут влиять на различные системы клетки и организма (системы биотрансформации, репликации, репарации, рекомбинации), регулируя их функционирование на уровне экспрессии генов. В качестве примера можно привести регуляцию глутатионпероксидазой гена экспрессии при оксидативном стрессе [Nguen, Favreau, Pickett, 1996; Nguen, Liu, Pickett, 1999], ген экспрессии цитохромом P450 циклофосамидом и фенобарбиталом в срезах печени человека [Martin, Waziers, et al., 1999] и др. Учитывая накопленную информацию о механизмах действия антимутагенов и антиканцерогенов, В.В. Худолеем (1993) предложена комбинированная классификация ингибиторов мутагенеза и канцерогенеза, основанная как на понимании механизмов, вовлечённых в многостадийные процессы, ведущих к раку, так и на фенологических подходах. Автор обосновывает представленную классификацию также с точки зрения удобства для практического применения ингибиторов мутагенеза/канцерогенеза, изучения особенностей их действия и возможного целенаправленного отбора антиканцерогенов [см. Р.А.Агабейли, Н.Р.Мамедова, 2006].

Следует отметить, что с одной стороны указанные пути не охватывают все известные направления действия антимутагенов, с другой - многие антимутагены имеют множество путей действия и оказывают ингибирующий мутагенез эффект путём воздействия на различные этапы возникновения мутаций. В качестве примера можно привести альфа-токоферол, который одновременно выступает как ингибитор свободно-радикальных процессов, подавляет процесс образования мутаций в вилках репликации ДНК и одновременно влияет на репарационные процессы [Алекперов, 1984; Агабейли, 1989; Алиев, 1989; Агабейли, Мамедова, 2006].

Как отмечалось, химическая инактивация мутагенов является первым этапом в мутационном процессе, на котором может проявляться эффект антимутагенов. Одними из первых в этом направлении были

выполнены исследования на модели пестицидов [Moriya, Kato, Shirasu, 1978]. В частности, было показано, что цистеин, гомогенаты печени или кровь ингибируют число ревертантов у кишечной палочки и сальмонеллы, возникающих под действием таких пестицидов, как каптан, каптафол, фолпет. Свойствами инактивировать действие химических мутагенов, таких как митомицин, каптан, обладают витамин С, глутатион, галловая кислота и др. [Onitsuka, Chanh et al., 1978]. Инактивируются эффекты не только синтетических химических веществ, но и природных соединений с мутагенными свойствами. Это показано для продуктов пиролиза аминокислот, генотоксический эффект которых ингибировался экстрактами ряда овощей и фруктов, хлорофиллином, каротиноидами, некоторыми витаминами, фенолами, полифенолами [Kada, Morita, Inoue, 1978; Ames, 1986; Kuroda, 1990; Rosin, 1990; Bartsch, Pignatelli, et al., 1993].

Следует отметить, что одни и те же соединения могут осуществлять одновременно как химическую, так и энзиматическую инактивацию мутагенов. Так, была показана зависимость эффективности действия антимуутагенов от температуры на эукариотах в условиях инкубации при 5<sup>0</sup> С и 25<sup>0</sup> С семян растительных объектов в растворах ионола, альфа-токоферола [Абуталыбов, Алекперов, Багирова, 1976] и филлохинона [Агабейли, 1980]. В других исследованиях было показано, что соки некоторых овощей могут снижать уровень мутабельности, индуцированной продуктами пиролиза триптофана и при этом было установлено, что антимуутагены, содержащиеся в этих соках, являются температуро-зависимыми, что указывало на энзиматическую природу ингибирования процесса мутагенеза [Kada, Morita, Inoue, 1978]. Выделенный и очищенный из сока капусты антимуутагенный фактор имел молекулярный вес 43000, содержал 54,2 мкг сахара на один миллиграмм белка и характеризовался НАДФ-Н-оксидазной и пероксидазной активностью [Kuroda, 1990]. Аналогичную антимуутагенность в отношении продуктов пиролиза триптофана проявляла миелопероксидаза, выделенная из промиелотических клеток человека [Jamado, Tsuda, Nagao et al., 1979].

Многие генотоксиканты, обладающие канцерогенными свойствами, образуются из промутагенов и проканцерогенов в процессе метаболической активации в клетке. Ряд антимуутагенов проявляет защитное действие путём подавления этого процесса. В число антимуутагенов, характеризующихся указанными свойствами, входят соки неко-

торых овощей, включая фракции, обладающие НАДФН-оксидазной активностью [Kuroda, 1990]. Соки некоторых овощей, а также сами овощи оказывают эффективное антимуtagenное действие и тогда, когда в результате метаболической активации промутагены уже превращены в организме в высокотоксичные мутагены, что обусловлено связыванием и эвакуацией генотоксикантов с помощью определённых целлюлоз, а также наличием в составе антимутагенов сильных анионных полиэлектролитов [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986; Wattenberg, 1986]. Наибольшими абсорбирующими генотоксиканты свойствами обладали антимутагены, содержащиеся в редисе, моркови, зелёном перце и др. [Kuroda, 1990].

В то же время сложность и многоэтапность процессов возникновения мутаций предполагала множественность возможных механизмов ингибирования этого процесса. Они не ограничиваются описанными выше процессами блокирования образования мутагенов или предотвращением их воздействия на ДНК. Была получена значительная информация об ингибировании свободнорадикальных процессов в клетках как одном из путей действия антимутагенов. Первые исследования в этой области проведены на примере изучения действия на спонтанный мутационный процесс галловой кислоты, флороглюцина, оксихинона, кумарина и резорцина [Riley, Hoff, 1960]. Из их числа наибольшая антимуtagenная активность было установлена для галловой кислоты, что в последствии было подтверждено в экспериментах с натриевой солью этой кислоты - натрийгаллатом [Барабой, 1976], ряда синтетических и природных соединений, в том числе ионола, бета-каротина, паракватов [Алекперов, 1969]. Вместе с тем, корреляции между величиной антиокислительной активности и антимуtagenной эффективностью, изученной на модели оксипиридинов, не было выявлено [Алекперов, 1984]. Общим свойством групп антимутагенов, описанных выше, является то, что эффект их осуществляется до процесса фиксации нарушения ДНК. Таким же способом, по мнению авторов, действует ряд аминокислот, так как при влиянии их не изменяется спектр структурных мутаций хромосом [Дубинин, Щербаков, 1962; Щербаков, 1982].

Однако, эффекты антимутагенов не ограничиваются их влиянием на процессы предотвращения образования мутаций. Было установлено, что ряд антимутагенов ингибирует спонтанный и индуцированный мутационный процесс путём влияния на процессы репликации и ре-

парации ДНК. Косвенно это следовало из результатов экспериментов, в которых была показана температурозависимость эффекта некоторых антимутагенов, что указывало на ферментативную природу процессов восстановления. Поскольку при этом одновременно регистрировалось увеличение дополнительного синтеза ДНК в  $G_1$  – фазе митотического цикла, было сделано заключение, что эффект некоторых антимутагенов осуществляется путём влияния на процессы репарации ДНК [Абуталыбов, Алекперов, Аскеров, 1976]. Возможность снижения индуцированной мутабельности за счёт влияния на репарацию ДНК была показана и в опытах, в которых исследовался антимутагенный эффект пара - аминокислоты [Васильева, Давниченко, и др., 1979]. Пара-аминобензойная кислота снижала у кишечной палочки уровень индуцированных нитрозометилмочевинной мутаций более, чем в 25, индуцированных УФ-облучением – более, чем в 75-200 раз. При этом антимутагенная эффективность была зависима от мутантности объекта по ферментам репарации. На основании этих исследований был введён термин “репароген”, как обозначение группы антимутагенов, осуществляющих свой действие путём влияния на репарацию ДНК.

Т. Када и др. [Kada, Inoue, Ohta et al., 1990] использовали этот термин как «биоантимутаген» для характеристики антимутагенов, ингибирующих мутабельность путём влияния на процессы репарации ДНК. Одной из групп подобных ингибиторов являются вещества, которые усиливают правильность репликации ДНК. Эксперименты, проведенные на штаммах кишечной палочки, дефектных по полимеразным ферментам, показали, что подобный механизм действия характерен для такого антимутагена, как хлорид кобальта. Аналогичен механизм действия антимутагена, полученного из зелёного чая, действующим началом которого является эпигаллокатехин. Исследования в этом направлении продолжались так как модуляция репарации ДНК может быть одним из эффективных и перспективных путей оптимизации мутационного процесса и коррекции терапии некоторых заболеваний. В настоящее время исследования в этом направлении проводятся в ведущих лабораториях мира. Одним из подходов к решению этой проблемы является изучение репарогенной активности антимутагенов. Было установлено, что специфичность действия, которую проявляют большинство известных антимутагенов по отношению к тест-системам и мутагенам среды, характерна, также и для модуляторов репарации ДНК. В частности была показана возмож-

ность интенсификации репаративного синтеза ДНК в лимфоцитах человека никотинамидом [Berger, Sikorski, 1980], способность антиоксидантов (глутапирона и феноксана) модулировать репарацию ДНК при химическом мутагенезе и кластогенезе в половых клетках дрозофилы [Даливеля, 2002]. При этом антимуtagenное действие проявлялось как по отношению к разрывам хромосом, так и точечным мутациям.

Для хлорида кобальта был выявлен и другой механизм действия, основанный на активации репарации повреждений ДНК [Kada, Inoue, Ohta et al., 1986]. Аналогичный результат был получен и в экспериментах, проведенных на кишечной палочке с использованием в качестве антимуtagена продукта, полученного из корицы (цинамальдегид). Этот антимуtagен был высоко эффективен по отношению к мутациям, индуцированным УФ-облучением или химическим мутагеном УФ-типа (4-НХО) и не снижал мутации, индуцированные гамма-лучами и алкилирующими соединениями [Ohta, Watanabe, Moriya et al., 1988]. Такая специфичность, выражающаяся в ингибировании мутаций, вызываемая только УФ-облучением или мутагенами УФ-типа, была установлена для танниновой кислоты, изучение которой проводилось при анализе генетического действия около 150 видов лекарственных растений [Shimoi, Nakamura, Tomita et al., 1985].

Было также показано, что хлорид кобальта снижает число индуцированных нитрозогуанидином мутаций у *E.coli* за счёт внутриклеточных факторов, включая RecA. Ванилин и цинамальдегид проявляли антимуtagenную активность при УФ-облучении, после обработки клеток 4-нитрохинолин-1-оксидом и AF-2 (фурилфураимидом) за счёт стимулирования RecA-зависимой рекомбинационной репарации [Kuroda, Inoue, 1988]. Аналогичным механизмом действия обладают сходные с цинамальдегидом по химической структуре кумарин, умбеллиферон и ванилин [Kuroda, 1990]. В ряде случаев для индуцированного антимуtagенами ингибирования мутагенеза бывает необходимым не активация, а подавление репарации. Это касается ингибирования склонной к ошибкам репарации ДНК. Подобный тип действия показан для 5-фторурацила, 5-флуородиоксиуридина. Подтверждающие это данные продемонстрированы в экспериментах, в которых исследовался эффект кордицелина на клетках культуры китайского хомячка [Kada, Inoue, Ohta et al., 1990]. С ингибированием склонной к ошибкам репарации связан антимуtagenный эффект экс-

трактов, полученных из плаценты различных видов млекопитающих [Kada, 1981].

Исследование влияния антиоксидантов на формирование индуцированных этилметансульфонатом разрыва хромосом в зависимости от систем материнской репарации у *Drosophila melanogaster* показало, что процесс реализации первичных повреждений ДНК, индуцированных ЭМС, в фиксированные мутационные события, происходит под влиянием систем материнской репарации, о чём свидетельствуют повышение мутационного ответа на фоне дефекта эксцизионной репарации ( $mei-9^{L1}$ ) и его понижение на фоне дефекта пострепликативной репарации ( $mei-41^{Ds}$ ). Результаты данного исследования выявили принципиальную возможность подавления реализации летальных разрывов хромосом, индуцированных ЭМС, путём модификации материнского эффекта с помощью изученных в работе антиоксидантов. Было выдвинуто предположение, что антиоксиданты могут влиять на экспрессию генов репарации и возможно, индуцировать или стимулировать безошибочную репарацию этиолированной ДНК, осуществляемую специализированными ферментами [Кужир, Даливеля, 1993]. Позже, исследование модуляции процессов репарации ДНК на примере действия производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты показало, что одним из механизмов влияния антимутагенов указанного класса на репарацию ДНК может быть их вмешательство в НАД (НАДФ)-зависимые биоэнергетические процессы клетки и поли-АДФ-рибозилирование [Кужир, 1999; Ryabokon, Goncharova, Duburs et al., 2004].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что для исследования механизма действия антимутагенов использовались различные подходы. Наиболее распространёнными из них являлись исследования особенностей модифицируемости мутаций, вызываемых прямыми и косвенными мутагенами, в том числе индукторами химической и физической природы, вызывающими различные типы повреждений ДНК. Значительные успехи были достигнуты в изучении механизма действия с помощью использования штаммов и линий, дефектных по различным ферментам репарации и репликации ДНК. Проводились исследования с целью выявления связи между структурой, физико-химическими свойствами антимутагенов и их эффективностью при ингибировании мутаций, возникающих под действием мутагенов, различающихся характером вызываемых гене-

тических нарушений. Использование этих подходов позволило заключить, что антимуtagenная модификация осуществляется на всех этапах возникновения мутаций от инактивации мутагена до его взаимодействия с генетическим субстратом до активации процесса восстановления структурно-функциональной целостности ДНК путём коррекции процессов репарации. Вторым важным заключением являлось то, что один и тот же антимуtagen может проявлять свой эффект путём подавления различных процессов, ведущих к возникновению мутаций, что является чрезвычайно важным для решения прикладных проблем антимутагенеза [Агабейли, 1989; Агабейли, Мамедова, 2006].

Существуют также клеточные и организменные системы, способствующие устранению генетически повреждённых клеток. Иммунная система способствует не только защите организма от инфекции, но и призвана контролировать его генетический гомеостаз [Бернет, 1971]. Связь между генетической нестабильностью и изменениями в иммунной системе была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, некоторые из которых обсуждались ранее и отчётливо прослеживается при иммунодепрессиях, при различных нарушениях иммунореактивности организма. Имеются данные о нестабильности генома при атаксии-телеангиэктазии, пигментной ксеродерме, синдроме Блума, анемии Фанкони, синдроме Дауна.

Антимутагены могут оказывать действие на иммунную систему организма. Установлено, что синтетические антиоксиданты могут стимулировать и ингибировать иммунную систему, являются её модуляторами [Садовникова, 1986]. Было высказано предположение, что эндогенные антимутагены также обладают этой способностью. Так, аденозин, внутриклеточный антимуtagen, рассматривается как естественный и ключевой регулятор иммунной системы для всех клеток [Дмитриенко, 1984]. Как отмечалось выше, к репарогенам относят пара-аминобензойную кислоту [Васильева, Давниченко, Луцкова и др., 1979], интерфероны, хлорид кобальта [Засухина, 1993]. Исследование механизма нарушений репарации ДНК в клетках человека выявило способность интерферона стимулировать репаративный синтез ДНК в клетках больных пигментной ксеродермой [Синельщикова, Чекова, Засухина, 1989]. Исследование эффективности защитного действия рекомбинантных интерферонов от мутагенной нагрузки выявило защитные свойства рекомбинантного  $\alpha$ -интерферона только

при умеренных нагрузках, что по мнению авторов отражает способность  $\alpha$ -интерферона влиять на некоторые индуцибельные процессы репарации в лимфоцитах человека [Лазутка и др., 1988]. Значительный антимуtagenный эффект на рабочих, занятых в нефтехимической промышленности, проявил и гамма-интерферон, который уменьшал количество геномных мутаций, возникающих как профессиональная патология [Лалчев, Цонева, 1988]. Антимуtagenный эффект проявил гормон вилочковой железы – тимотропин, который модифицировал эффект различных по химической структуре препаратов мутагенов. Снижение тимотропином уровня мутагенного эффекта, оказывающего стимулирующее влияние на продукцию  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  - интерферонов, связывается с образованием интерферона, обладающего антимуtagenной активностью [Золотарёва, Логинова, 1988]. Выявлена также антимуtagenная, противовирусная, антипролиферативная, противоопухолевая и антикластогенная активность интерферона [см.: Агабейли, Мамедова, 2006].

Выдвинута концепция антимутагенеза как нормального генетического процесса, функцией которого является обеспечение стабильности наследственных структур [Гончарова, 1993], согласно которой, феномен антимутагенеза, выражающийся в снижении частоты генетических повреждений, осуществляется многокомпонентной антимуtagenной системой, составными элементами которой являются эндогенные антимутагены, действующие на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Согласно автора, к числу известных генетических процессов (репликации и др.) антимутагенез добавляется как отдельный и самостоятельный генетический процесс.

Анализ представленных выше экспериментальных работ показал, что антимуtagenная система организма представляет собой многоуровневую систему, наиважнейшим компонентом которой является репаративная система, главная функция которой заключается в устранении возникших повреждений генетического аппарата. Антимутагенез как генетический процесс существует у всех живых организмов и осуществляется с участием многокомпонентной антимуtagenной системы клеток, на клеточном, репарационном, и организменном уровнях [Гончарова, 1993; Alekperov, 1982; 2002; Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986].

Функционирование и значение репарационных систем в сохранении целостности генетических структур детально освещено в литературе

[Ауэрбах, 1978; Тарасов, 1982; Sankar, 1999]. Процесс репарации повреждений находится под генетическим контролем [Kondo, 1998], о чём также свидетельствуют данные по предотвращению мутабельности у ряда подверженных различным заболеваниям людей [Засухина, 1993]. В то же время нарушение работы репаративных систем является одним из факторов не только мутагенеза, но и канцерогенеза [Ланцов, 1998], о чём также свидетельствуют результаты анализа вышеприведенных источников.

Приведенные данные о действии антимутагенов на иммунную систему организма показывают, что эта система, также, является частью антимутагенного аппарата организма и она не только устраняет мутантные клетки но и выступает активатором процессов репарации [Засухина, Синельщикова, 1993].

При обсуждении компонентов антимутагенной системы организма необходимо также отметить особую роль ферментных систем, участвующих в метаболической активации многих ксенобиотиков. Функционирование этих ферментных систем вносит неоднозначный вклад в работу антимутагенного аппарата, так как конечным результатом ферментативного превращения каждого конкретного мутагена может быть как его нейтрализация, так и появление новых более генотоксических форм [Худолей, Майорова, 1988]. Так, многие токсические химические вещества и химические канцерогены при окислении метаболизируют до реактивных продуктов и проксимальных канцерогенов. Окислительный метаболизм ксенобиотиков в первую очередь связан с системой цитохрома P450. Цитохром C 450 является важнейшим ферментом для окислительного метаболизма лекарств и других ксенобиотиков. Среди 345-ти форм, пять форм – CYP1A2; CYP2C8; CYP2C19; CYP206; CYP3A4 – наиболее ответственны за метаболизм лекарств. Некоторые лекарственные препараты ингибируют определённые формы CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 гуанидин, сульфafenазол, фурафиллин и кетоканазол [Crespi, Miller and Penman, 1997]. Показано ингибирование CYP2C8 отдельными лекарственными препаратами, в том числе противогрибковыми лекарственными препаратами в печени человека – имидазолами (бифиназол, клотримазол, эконазол, миконазол), трициклическим аминоксепаном, фенотиазаном и двух бензодиазопинов (флуразепам и медазепам), диклофенаком и флуфенаминовой кислоты [Wongwiwat Tassaneeyakil, Birkett and Miners, 1998].

Выявлена роль печёночных и экстрапечёночных UDP-глюкоронозилтрансфераз в лекарственном метаболизме человека. Несмотря на то, что методы и энзимология UDP-глюкоронозилтрансфераз (UGTs) отстают от методов цитохрома P-450, в настоящее время у человека идентифицированы 15 UGTs-глюкоронозилтрансфераз. Отрасль науки изучающая регуляцию, субстрат специфичность и распространение в ткани UGTs получила своё развитие относительно недавно [Fisher, Paine, Strelevitz, 2001]. Данные по глюкоронозилтрансферазам были получены на млекопитающих, человеке и рыбах [Peter Mackenzi, Behnaz Mojarrabi et al., 1998]. В связи со схожестью их последовательности было предложено разделить их на 2 семейства UGT1 и UGT2 и 3 подсемейства: UGT2A, 2B и 2C. Исследование механизма регулирования экспрессии UGT в печени выявило важную роль желудочно-кишечного тракта в лекарственном метаболизме. Были охарактеризованы некоторые UGT, которые сильно подавляются в желудочно-кишечном тракте при кДНК клонировании и экспрессии. Установлено, что как UGT активны в глюкоронировании антиканцерогенных лекарств и метаболитов ароматических углеводов, также они могут играть роль в защите от разрушающего действия пищевых токсинов и лекарств применяемых орально или как свечи UGT [Peter Mackenzie et al, 1998]. Использование пламецитина в качестве обработки для сокращения времени ожидания микросомальной глюкоронидации выявило, что большинство UDP изоформ глюкоронозилтрансфераз возникают для отличия печёночной или экстра печёночной экспрессии, приводя к существенной экспрессии в почке, кишечнике и тканях стероидной мишени. Желудочно-кишечный тракт имеет сложную модель экспрессии, в значительной степени содержащей представителей UDP1A подсемейства. Эти формы сбалансированы для участия в первом метаболизме лекарственных препаратов, при оральном их применении. Была установлена существенная экспрессия UDP1A в тонком кишечнике человека, как фермента обладающего значительной аллельной изменчивостью и является примером полиморфной экспрессии в кишечнике [Fisher, Paine, Strelevitz, 2001]. Авторы считают, что кишечная глюкоронидация играет главную роль не только в первом пути метаболизма, но также в степени межличностной изменчивости при полном биоприсутствии. Сделан вывод, что при такой значительной генетической изменчивости и тканевой локализации в начальном органе, содержание UDP1A должно быть минимизировано в новых лекарствах.

Таким образом, как отмечалось ранее [Агабейли, Мамедова, 2006], а также, анализ механизма действия антимутогенов и антиканцерогенов представленный в настоящем разделе показывает, что с общепризнанных биологических позиций антимутогенез, основанный на естественных регуляторных системах, является компонентом более сложной иерархической организации - неспецифической защитной системы. В частности при обсуждении механизма антимутогенеза ряд исследователей ключевое значение придают регуляторной системе клетки, отводя основную роль циклазному механизму антимутогенеза, что выражается в увеличении количества эндогенного цАМФ до 20% [Семёнов, 1995]. Адаптивная система в культивированных клетках человека может реализоваться на уровне ДНК через стабилизацию её структуры и стимулирование репарационных процессов [Васильева, Засухина, 2002; Львова, Засухина, 2002; Гусейнов, Агабейли, Алекперов, 2005]. Ряд известных на сегодня антимутогенов предотвращают мутагенез и канцерогенез путём индукции или стимуляции эндогенных комплексов, ответственных за антиоксидантную защиту, а также детоксикации электрофильных молекул [Ramel, Alekperov, Ames et.al, 1986; Jitoe, Masuda, Tengah, 1992; Wang, Jiao, 2000; Гончарова, Даливеля и др., 2002], их влияния на репарацию ДНК [Даливеля, Савина и др., 2005]. Также, в формировании антимутогенеза на внутриклеточном уровне существенна роль и значение регуляторных систем клетки, которые контролируют такие генетические процессы, как репликация, транскрипция, трансляция и репарация [Семёнов, 1995; Васильева, Засухина, 2002]. Участие этих систем объясняет наличие у антимутогенов дозозависимой генетической инверсии генетического действия, различие в эффективности действия разных биологических объектов, формирования высокой антимутогенной активности для очень низких концентраций антимутогена [Агабейли, 1989]. Это связано с антимутогенезом на межклеточном (популяционном) уровне и проявляется не как обновление функции клеток, а как очищение организма от повреждённых клеток в процессе репопуляции или апоптоза [Kondo, 1998; Gasiorowski, Brokos et al, 2001].

Как видно из представленного обзора, антимутогенная система организма является системой охватывающей практически все ферментные и метаболические системы организма на всех его уровнях. Каждая из этих систем вносит свой вклад в защиту генома. Знание всех компонентов системы антимутогенеза и механизма их действия позволяет вести целенаправленную защиту организма через эти пути, включаясь непосредственно или опосредованно в работу этих систем.

## 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ

### 2.1. Общая характеристика роли антиоксидантов в мутационном процессе

Значение свободных радикалов как факторов вызывающих различные повреждения и нарушения в нормальном протекании физиологических процессов и возможность их стабилизации ингибиторами свободнорадикальных процессов было впервые сформулировано Н.М. Эмануэлем [Эмануэль, Липчина, 1958; Emanuel, 1976]. Впоследствии была показана, также значимость свободнорадикальных состояний в мутагенезе, канцерогенезе и старении [Harman, 1957, 1962, 1968; 1994; Packer, Mahood, More-Arelano, 1981; Bors, Michelo, Saran, 1981]. При этом оказалось, что при старении в клетках происходит снижение активности ферментов, в том числе антиоксидантных, накопление их не активных форм, частично или полностью утративших свои функциональные качества [Ohrloff, Hockwin, 1980]. В эритроцитах например, активность ферментов в старых клетках оказывается сниженной на 13-75%, что связывается, также с падением концентрации коферментов [Spooner, Percy, Rumley, 1979]. В состав молекулы ферментов могут входить, кроме аминокислот и другие сложные органические соединения, называемые кофакторами или коферментами. У многих ферментов кофакторами являются широко известные витамины - К, Е, В, РР и др., роль которых в функционировании ферментов исключительно велика. Это предопределило актуальность исследования антиоксидительных ферментов и их компонентов как факторов стабилизации генетического аппарата.

Как показали многочисленные исследования в области регуляции генетической нестабильности синтетическими ингибиторами свободнорадикальных процессов, многие антиоксиданты обладают неспецифическими защитными свойствами. Однако они не всегда могут найти практическое применение вследствие невысокой физио-

логичности. В связи с этим наибольший интерес представляет анализ источников по генозащитной активности природных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами. Эффективность их была подтверждена в экспериментальных исследованиях по предотвращению возникновения и прогрессирования опухолей, индуцированных воздействием факторов различной физико-химической природы [Ames, 1983; 1998; Weisburger, 2002]. Эти соединения также ингибируют действие различных токсикантов, в том числе и побочные эффекты лекарственных препаратов [Агабейли, Мамедова, 2006; Kuroda, 1990; Bienvenu et al, 1990; Williams, Iatropoulos, Jeffrey, 2002 а, б; Prior, 2003].

Значительную группу природных и синтетических препаратов, обладающих способностью модифицировать генетическую патологию, представляют - биоантиоксиданты, принимающие участие в регуляции окислительно-восстановительных процессах клетки. Биологическая функция биоантиоксидантов проявляется в стабилизации процессов перекисного окисления липидов и проницаемости мембран. Большой интерес представляет, также, анализ источников по генозащитной активности природных соединений, метаболитов, являющихся компонентами ферментативной и неферментативной защитной системы клеток и, в частности, тех противooksидательных веществ, которые присутствуют в живом организме [Landbo, Meyer, 2001]. Именно они играют главную роль в защите многих биологических структур от свободнорадикального окисления.

Основными компонентами биоантиоксидантной системы, защищающей биологические структуры от свободнорадикального окисления, являются витамины Е, А, К а также стерины, убихиноны, фосфолипиды и биоантиоксиданты -серусодержащие соединения - витамины С, В<sub>6</sub>, РР, биологические амины (серотонин и др.), антиоксидантные ферменты и комплексные системы. Большинство активных антиоксидантных соединений у растений - флавоноиды, изофлавоны, флавоны, антоцианы, кумарины, лигнины, катехины и изо-катехины [Prior, 2003, Kaur, Kapoor, 2002]. Указанные биоантиоксиданты обладают антиоксидательной активностью, инактивируют свободные радикалы кислорода и органических молекул [Kuroda, 1989; Howard, Hodis, Wendy et al, 2001], проявляют генозащитные и антиоксидантные свойства, которые были подтверждены в экспериментальных исследованиях по предотвращению возникновения и

прогрессирования злокачественных новообразований, индуцированных воздействием факторов различной физико-химической природы [Ames, 1983; Weisburger, 1992, 2002; Wattenberg, 1999; Lindsay, 1999; Alekperov, 2002; Yang, Liao et al., 2000], а также ингибирующих генотоксическое действие различных токсикантов, включая медицинские препараты и процедуры, которые обладают побочными эффектами, однако применяются по жизненным показаниям [Алекперов, 1967; 1979; 1984; Дурнев, Середенин, 1993; 1999; Kuroda, 1989; 1990; Williams, Iatropoulos, Jeffrey, 2002].

Ниже рассматриваются генетические эффекты основных биоантиоксидантов-низкомолекулярных соединений и антиоксидантных ферментов, играющих ключевую роль в предотвращении генотоксичности и стабилизации генетических систем.

## 2.2. Генозащитные эффекты

**Витамин А.** Витамин А и другие представители этого класса тесно связаны с каротиноидами. При помощи фермента каротиказы каротиноиды, попадая в организм животного и человека, расщепляются и образуют витамин А. Одна молекула каротина в результате расщепления превращается в две молекулы витамина А. Для витамина А характерны разносторонние физиологические и биохимические функции. В частности, хорошо известны такие свойства витамина А, как его способность стимулировать рост, участие в процессе сперматогенеза, противоинфекционность и т. д. Было обнаружено также и противоопухолевое действие витамина при спонтанных и канцероген индуцированных опухолях, что в дальнейшем нашло подтверждение в серии экспериментальных исследований [Busk, Ahlborg, 1982; Pastorino et al. 1993].

Особого внимания заслуживают генетические эффекты витаминов этого класса, так как, являясь элементами, необходимыми в организме в норме, они могут выступать так же в качестве компонентов естественной защитной системы клетки. Провитамин А – β-каротин был одним из первых витаминных препаратов, для которого была выявлена антимуtagenная активность [Алекперов, 1967; 1979; 1984]. В этих работах была показана его роль в модификации спонтанной мутабельности растительных клеток, в частности снижения частоты aberrаций хромосом.

Антимутагенная активность витамина А была установлена в экспериментах с использованием различных тест-систем и мутагенных факторов. В числе этих данных: уменьшение частоты сестринских хроматидных обменов в клетках китайского хомячка [Huang et al., 1981], снижение частоты генных мутаций в клетках *S. typhimurium* индуцированных циклофосфамидом [Buck, Sjostrom et al., 1984], бензпиреном [Calle, Sullivan, 1988]. Также была показана антимутагенная активность витамина А в клетках китайского хомячка, костного мозга мышей, бактериальных клетках - *E. coli*, *S. typhimurium* [Сардаряны, Мамедова, Алекперов, 1990; Balrd, Birnbaum, 1979; Mothersill, Moriarty, Seymour, 1986; Rao, Ramadevi, Das, 1986]. Результаты проведенных исследований показали, что механизм антимутагенного действия ретинола связан с одновременным влиянием на различные процессы, обеспечивающие поддержание целостности генома. Это заключение подтверждают результаты специальных экспериментов с использованием в качестве индукторов канцерогенов с различным механизмом действия, проведенных на клетках человека, дефектных по ферментам репарации [De Luca, 1993].

Антимутагенные свойства характерны также для комплекса природных соединений, имеющих в своём составе ретиноиды. Подтверждением этого явились многочисленные исследования, в которых изучалось влияние комплекса, включающего в свой состав витамины А, С, Е, на уровень индуцированной промышленными продуктами мутабельности при их остром, подостром и хроническом воздействии на лабораторных животных и людей [Алекперов и др., 1979; 1984; Алекперов R., 2000; Мамедова, 1998]. Соединения группы витамина А (ретил-витамин А<sub>1</sub>, ретиналь-А<sub>1</sub>-альдегид, ретиноевая кислота-витамин А<sub>2</sub>), его предшественники каротиноиды - β-каротин а также витамины Е, С являются важными элементами антиокислительной системы организма [Абрамова, Оксенгендлер, 1985; Абрамченко, 2001].

Витамин А, являясь компонентом неферментативных окислителей проявляет, наряду с другими механизмами регуляции мутагенеза, генозащитное действие путём участия в свободнорадикальных процессах, торможении микросомального окисления липидов, а также в результате торможения биотрансформации промутагенов. Каротины, в том числе β - каротин, и некоторые ретиноиды, проявляют генозащитный эффект в условиях воздействия ионизирующих излучений

[Miller, Geard et al., 1980], а также стимулированных фагоцитов человека в условиях воздействия свободных радикалов на генетические структуры [Weltberg, Weitzman et al., 1985]. В основе генозащитного действия природных форм витамина А, в условиях воздействия химических соединений непрямого действия, лежит способность ретинола и каротиноидов поглощать активные формы кислорода, индуцируемые промутагенами. В эти же годы были выявлены способность ретиноидов ингибировать канцерогенез [Moon, McCormic, 1983], антимутагенный эффект пищевого  $\beta$  - каротина [Bendich, Shapiro, 1984].

**Фолиевая кислота (Синонимы: птериновые витамины, витамин В<sub>9</sub>).** Цитогенетические эффекты фолиевой кислоты и её предшественника – парааминобензойной кислоты – были изучены в различных тест-системах – микроорганизмах, растительных и животных. Результаты этих исследований выявили их способность снижать мутабельность индуцированную радиацией, алкилирующими соединениями, метотрексатом, гипербарической оксигенацией [Ахундова, 1974; 1977; Васильева, Давниченко, Луцкова, 1979; Гуськов, Шкурат, Нечипуренко, 1984; Pienkowska, Kozirowska, 1986]. Производные фолиевой кислоты, антагонисты витаминов группы фолиевой кислоты, к которым относятся аминоптерин, аметоптерин, применяются в качестве ингибиторов злокачественного роста (саркомы и лейкемии) [Колотилова, Глушанков, 1976]. Имеются данные о антиканцерогенной активности фолиевой кислоты, которые будут освещены последующих главах. Следует отметить, что фолиевая кислота входит в состав коммерческого «ДНК крема», который является новым поколением косметических продуктов, предназначенных для предотвращения старения клеток за счёт антимутагенного действия на ДНК. Эти направления практической реализации потенциала антимутагенеза для решения проблем старения на организменном и клеточном уровнях рассматриваются в последующих разделах работы.

**Витамин Е (альфа-токоферол).** Родственность химической природы витамина К с витамином Е общеизвестна. Этому соответствуют и некоторые черты сходства биологической активности этих соединений и их производных. При восстановлении витамина К он превращается в нафтотокоферол, который проявляет 10% биологической активности альфа-токоферола и 0,5% активности витамина К<sub>1</sub>. Что касается общих биологических и структурных функций, то важней-

шим свойством их является способность к окислительно-восстановительным превращениям. В тоже время альфа-токоферол является одним из компонентов дыхательной цепи, действующей между НАД·Н и цитохромом С. Эти предположения были подтверждены данными о том, что НАД·Н<sub>2</sub> – цитохром редуктазы при старении теряют свою активность [Donaldson, Nason, Garret, 1958], которую можно восстановить добавлением альфа-токоферола. Впоследствии было установлено, что витамин Е взаимодействует с цепочкой транспорта, участвующей в окислении НАДФ с образованием перекиси водорода [Butterick, Bachner, Bocher, et al., 1983]. Большое значение имеют токоферолы в поддержании целостности мембранных структур. Таким образом, токоферол необходим организму и как антиоксидант, и как основной компонент мембран [Колотилова, Глушанков, 1976].

Генетическая активность альфа-токоферола изучена достаточно хорошо [Алекперов, 1979;1984]. Впервые его способность ингибировать мутабельность была установлена в независимых экспериментах, проведенных на растительных объектах [Ахундова, Алекперов, 1973] и культуре клеток человека [Shamberger, Baughman, Kalchert et al., 1973]. В первой из указанных работ была продемонстрирована способность токоферола модифицировать мутации, индуцированные ионизирующими излучениями, во второй - химическими канцерогенами. Впоследствии антимуtagenная активность токоферола была подтверждена на разных объектах (микроорганизмы *in vivo* и *in vitro*, клетках растений, культуры клеток человека и животных, животные *in vivo*), по разным мутационным тестам (генные мутации, абберации хромосом), в условиях спонтанного и индуцированного биологическими и физико-химическими факторами мутагенеза [Калинина, Агабейли и др., 1985; Shamberger, 1978; Shamberger et al., 1979; Агабейли, 1989; 2006; Алекперов, Мехми-заде, 1989; Алиев, 1989; Agabeyli, Mirza-zade, Melikova, 1998; Agabeyli, 2002]. Изучен механизм антимуtagenного действия токоферола и показано, что в основе его лежат уменьшение вероятности возникновения мутаций в вилках репликации ДНК и активация репарации [Калинина, Тарасов и др., 1981]. Раскрыты механизмы антимуtagenного регуляторного действия альфа-токоферола на генетический аппарат, выявлена закономерность зависимости генетической устойчивости организмов от эндогенного содержания этого витамина [Алекперов, 1979;1984; Алекперов, Мехми-Заде, 1989]. Одновременно установлено, что антимуtagenное действие токоферола может быть связано с пероксидазной активно-

стью [Агабейли, Меликова, Искендерова, 1984]. Значение же этого фермента, как элемента антимуtagenной системы ряда растений, показано в серии работ [Алекперов, 1979; 1984; Агабейли, 1980; 1989; Agabeyli, Melikova, 1981; 1982; Jnoie, Morita, Kada, 1981; Kada, 1981].

Особое место занимают работы по изучению роли эндогенных токоферолов в устойчивости природных популяций. Проведенные на различных дикорастущих видах овса и эгилопсов, они продемонстрировали наличие корреляции между эндогенным содержанием токоферолов и устойчивостью к действию техногенных и природных экстремальных факторов [Алекперов, 1984]. О роли токоферолов в устойчивости культурных растений свидетельствовали результаты экспериментов проведенных на пшенице, в которых было изучено влияние токоферола на индуцированную гамма-лучами мутабельность этого объекта и установлена его антимуtagenная активность [Агабейли, Меликова, Искендерова, 1984; Агабейли, 1989]. Результаты ряда исследований антимуtagenной активности токоферола выявили возможность использования альфа-токоферола в качестве антимутагена, нейтрализующего действие средовых мутагенов, что нашло экспериментальное доказательство в серии работ, выполненных как с индивидуальным витамином, так и комплексом витаминов Е, А и С [Алекперов, Алекперов, Алиев и др., 1977; Бигалиев, Елемесова, 1978; Мамедова, 1998; Агабейли, Абади, 1999].

Витамин Е уменьшает токсичность противоопухолевого действия перекисей, обусловленную переокислением липидов в сердце человека [Stuarth. de Alarson, Barvinchak, 1978]. Известна роль витамина Е, как перехватчика свободных радикалов и тушителя светящего кислорода в биологических системах, которые инициируют реакции, опосредованные радикалами [Mc Cay, Fong. Laj et al., 1978]. Исследование влияния введения внутрь витамина Е в дозе 900 ед., бета-каротина в дозе 40 мг и плацебо на реакцию хемилюминесценции и частоту сестринских хроматидных обменов (СХО) в циркулирующих лейкоцитах курильщиков в течении 6-ти недель не выявило изменения числа лейкоцитов и частоты СХО у исследуемых групп во все сроки эксперимента. Установлено увеличение содержания витамина Е и бета-каротина в плазме крови. Сделано заключение, что витамин Е подавляет  $H_2O_2$ -генерацию, активированную фагоцитами. Бета-каротин, доминантно являющийся

внеклеточной «ловушкой» уничтожает оксиданты, генерированные системой миело-пероксидаза ( $H_2O_2$ ) галоид. Существующие гипотезы о механизме биохимического действия токоферолов сводятся к их антиоксидантным свойствам, влиянию на биосинтез ферментов класса оксидоредуктаз, действием на синтез геминовых ферментов [Guy, Theron, Van Rensburg et al., 1990].

Ранее была показана роль свободных радикалов в мутагенезе и установлена способность токоферолов реагировать со свободными радикалами [Храпова, 1977], что объясняется особенностями их антиокислительного действия. Автором было выдвинуто предположение, что незначительные изменения концентрации токоферолов в липидах существенно влияют на скорость окислительных процессов, что и придаёт токоферолам определённую уникальность. Токоферолы являются активными антиоксидантами и фактором стабилизирующим мембраны [Makoto, Katsuhiko, 1977], что может лежать в основе их защитных свойств при воздействии на организм повреждающих факторов самой различной природы. Не случайно токоферолы рассматриваются как пищевые факторы, способные нейтрализовать мутагенные эффекты средовых токсикантов [Алекперов, 1979; 1984; Ames, 1983; Kuroda, 1990; Issing, 2001]. Как видно из приведенных источников, антимутагенная эффективность токоферолов была показана в многочисленных исследованиях, проведенных на различных тест-системах *in vitro* и *in vivo*.

Позже исследования токоферолов были сосредоточены на возможностях использования его защитных свойств непосредственно на практике. В частности, большое внимание уделялось применению антиоксидантов в качестве пищевых продуктов, так как в пище содержится большое количество природных мутагенов и канцерогенов, антимутагенов и антиканцерогенов [Ames, 1983]. Было показано, значение профилактического применения токоферола для предотвращения неблагоприятных последствий перекисного окисления липидов, приводящих к сшивкам ДНК и другим повреждениям [Sumnerfield, Tappel, 1984]. Необходимо отметить, что уже в то время У.К. Алекперов и Б. Эймс [Алекперов, 1976, 1979; Alekperov, 1981; Ames, 1983] указывали на важную роль природных антиокислителей и в частности приёму их с пищей в механизме защиты организма от мутагенов и канцерогенов. Особое внимание уделялось пищевым антиокислителям, среди которых наиважнейшее значение имеют

альфа-токоферол, бета-каротин, селен, глутатион, аскорбиновая кислота, мочевая кислота [Ames, 1983].

**Витамин С** (аскорбиновая кислота) обладает высокой биологической активностью. Антимутагенная активность этого витамина была выявлена в многочисленных исследованиях на различных организмах как при спонтанном, так и индуцированном мутагенезе и старении Селимбаева, 1967; Ахундова, 1974; Агабейли, 1989; Агабейли, Абади, 1999; Norcus, Kuenzing, 1985] и его комплексном витаминном применении [Алекперов, Алекперов и др., 1977; Мамедова, 1998; Агабейли, Абади, 1999].

В серии собственных экспериментов нами было также изучено раздельное и комплексное влияние витаминов Е и С на частоту aberrаций хромосом в клетках *Allium cepa* при пред- и постмутагенной обработке семян. Проведена сравнительная оценка антимутагенной эффективности как раздельного, так и комплексного применения аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола в нейтрализации спонтанной и индуцированной химическим мутагеном нитрозометилмочевинной (НММ), действие которого связано с прямым алкилированием ДНК, генотоксичности в растительных клетках [Агабейли, Абади, 1999]. Результаты исследования (Таблица, 1) показали, что витамины Е и С при раздельном их применении проявляют высокие генозащитные свойства в используемых дозах и снижают относительное количество индуцированных aberrаций хромосом в пределах 58% и 44% при предмутагенном и 44% при постмутагенном воздействии. Применение комплексного воздействия витаминов на индуцированный НММ мутационный процесс приводит к предотвращению индуцированной мутабельности с более высокой эффективностью, 64%.

Эти данные подтверждали, полученные ранее результаты о эффективности комплексного применения витаминов при воздействии различных мутагенных факторов на генетические структуры в клетках растений, животных и человека и перспективы их практического применения для предотвращения генотоксичности [Алекперов, Алекперов, Алиев и др., 1978].

Витамин С играет важную роль в биотрансформации (особенно в микросомальном окислении) ряда эндогенных и несвойственных ор-

ганизму человека веществ, что связано с функционированием цикла цитохрома Р-450, стимулирует активность цитохромного цикла и процессы гидроксилирования, ингибирует гепатоксическое действие системы ксантинооксидаза-гипоксантин, генерирующей свободные радикалы кислорода [Weitberg, Weitzman, 1984], химических соединений непрямого действия диметилбенз(а)антрацена [Shamberger, Baughmant, et al., 1973], квейретина [Neale, Solt, 1981] и др.

Таблица 1

**Раздельное и комплексное (ЕС) влияние витаминов Е и С при различных способах их воздействия на мутабельность хромосом в клетках меристемы корешков *Allium cepa* [Агабейли, Абади, 1999]**

Вариант опыта	Концентрация ЕС и Е,С, в мкг/мл, НММ,%	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
Контроль	-	893	37	4,15±0,57	-	-
НММ	0,02	1431	134	9,36±0,76	5,1	-
Е+НММ	10	998	45	4,51±0,65	4,8	0,51
	0,02	918	48	5,22±0,73	3,9	0,44
НММ+Е	10	1048	54	5,15±0,68	4,1	0,44
	0,02	1230	62	5,04±0,63	4,2	0,46
С+НММ	10	1121	44	3,92±0,33	6,5	0,58
	0,02	1200	67	5,58±0,43	4,3	0,40
НММ+С	10	798	45	5,68±0,81	3,3	0,44
	0,02	1137	63	5,54±0,67	3,7	0,40
ЕС+НММ	10	934	30	3,21±0,10	8,0	0,65
	0,02	1143	38	3,32±0,52	6,5	0,64
НММ+ЕС	10	848	38	4,48±0,71	4,6	0,52
	0,02	921	37	4,01±0,64	5,3	0,57

Об антиканцерогенных свойствах аскорбиновой кислоты известно достаточно много. В число этих данных входит информация о её способности ингибировать канцерогенез, вызванный в экспериментальных условиях различными агентами и в разных органах [Wattenberg, 1985; Bartsch, Pignatelli et al., 1988]. К группе протекторов, действующих по тому же механизму защитного экранирования, относят, также, глутатион, тиоловые эфиры, тиосульфаты, дисульфиды. Согласно имеющимся данным, наиболее общим свойством химически разнообразной и многочисленной группы антиоксидан-

тов, обладающих широким спектром действия и влияющих практически на все этапы канцерогенеза, является их радикофильность, способность перехватывать и стабилизировать свободные радикалы. Накоплена обширная литература и по антиканцерогенным эффектам перехватчиков свободных радикалов. Предотвращение канцерогенеза посредством химиопротекторов подробно освещено в обзоре Л. Ваттенберга [*Wattenberg, 1997*].

Антиоксиданты являются одним из интенсивно исследуемых объектов лекарственного антимуtagenеза, см. Агабейли Р, Мамедова Н. (2006). Это касается модификации альфа-токоферолом, аскорбиновой кислотой, ретинолом, каталазой, пероксидазой, глутатионпероксидазой, глутатионтрансферазами, супероксиддисмутазой и др. мутагенеза, индуцированного ионизирующими излучениями, лекарственными препаратами [*Агабейли, 1989; 2002; Дурнев, 1991; 2001; Kuroda, 1990; Мамедова, 2002; Bienvenu, Herodin, Fatome et al., 1990; Agabeyli, Melikova, 1981; 1982; Agabeyli, 1985; 2001; 2002; 2003*].

Исследуя роль эндогенных антиоксидантов и возможность регуляции их количества для коррекции устойчивости к действию экстремальных факторов, обладающих генотоксическими свойствами, было установлено, что защита липопротеидов, играющих важную роль в этом процессе, зависит от содержания и активности ряда веществ. В частности, было выявлено, что важнейшая роль в их защите принадлежит аскорбату, хотя одновременно исследовалась роль в перекисном окислении липидов альфа – токоферола, уратов, билирубина [*Frei, Stocker, England et al, 1990*]. Медикаментозная регуляция содержания аскорбатов, а также альфа-токоферола, является также, одним из реальных путей использования антимутагенов для предотвращения нарушений, вызванных старением. Экспериментальное подтверждение этому было получено, также, в экспериментах на модели разновозрастных крыс, содержащихся на диетах с различным содержанием альфа-токоферола [*Packer, Landvik, 1990*]. Наиболее подробная информация об антимутагенной активности витаминов была представлена в работе Курода [*Kuroda, 1990*], в которой экспериментально доказана возможность ингибирования мутабельности, индуцированной химическими веществами, путём прямой и метаболической инактивации токсикантов, активации процессов репарации ДНК. С точки зрения практической значимости представляют интерес данные о восстановлении генетических повреждений в лимфо-

цитах периферической крови у рабочих производства каменноугольной смолы после приёма витамина С [Dobias, Janca et al., 1985], нейтрализация мутагенного воздействия фосфорорганических пестицидов, малатиона и рогора на растения после обработки их коммерческим препаратом «Redoxon», изготовленным на основе аскорбиновой кислоты [Hoda, Bose et al., 1991], а также многочисленные исследования проведенные в этом направлении позже, результаты которых будут освещены в соответствующем разделе ниже.

**Витамин К.** Витамины этой группы представлены в живых организмах различными производными нафтохинона. Общефизиологические функции их связаны с участием в переносе энергии к хлорофиллу растений, процессе свёртывания крови у млекопитающих и людей [по Агабейли, 1989, 1991]. Что касается ультраструктурной локализации и цитофизиологических функций, то они обусловлены тем, что витамин К входит в состав липидной фракции и необходим для нормального функционирования мембран клеток и клеточных органелл [Matusic, 1970]. Известны радиосенсибилизирующие свойства этого витамина, обеспечивающие, двух - трёхкратное увеличение продолжительности жизни больных раком лёгкого в условиях воздействия ионизирующих излучений [Deeley, 1962]. Этот феномен, очевидно опирается на частичную стабилизацию клеточных и митохондриальных мембран, нормализацию последствий лучевого поражения окислительного фосфорилирования, снижение количества свободных радикалов, а также гидроперекисей и перекиси водорода [Кожокару, Заславский, Акоев и др., 1980]. Показана роль витамина К в окислительном фосфорилировании [Дэвис, Джованелли, Рис, 1966; Murthy, 1976]. С одной стороны витамин К обладает выраженным противолучевым действием, выявленным при анализе леталей у различных объектов, с другой – является мембраноспецифическим агентом, среди которых выявлено значительное количество радиопротекторов [Фоменко, Акоев, 1984].

Первые эксперименты по изучению генетической активности витамина К были выполнены на классических тест-объектах – луке-батуне *Allium fistulosum* L. и скерде *Crepis capillaries* L. Wallr [Агабейли, 1980]. Общеизвестно, что генетический эффект тех или иных факторов может зависеть от таких параметров, как воздействующая доза и продолжительность экспозиции. Исходя из этого, в одном из первых исследований, проведенных в этом направлении, была осу-

ществуется попытка оценить эффективность препарата в довольно широком диапазоне концентраций ( $1 \cdot 10^{-5}$  - 10 мкг/мл) и экспозиции достаточной продолжительности (50 час.) Результаты исследований показали [Агабейли, 1980; 1989], что за исключением самой низкой концентрации (0,0001 мкг/мл), все разведения приводят к снижению спонтанной мутабельности, однако этот феномен наиболее значим при действии вещества в концентрации 0,001 мкг/мл. Исследования показали, что витамин К обладает способностью снижать темпы спонтанного мутирования, проявляет антимутагенную активность [Агабейли, Алекперов, 1978; Агабейли, Мехтиеv, Меликова, 1980].

Одной из важнейших характеристик антимутагенов является проявление их свойств на мутациях, вызванных факторами различной природы. Это особенно важно, так как уже в первых работах антимутагены были охарактеризованы как факторы, вызывающие уменьшение не только спонтанных, но также и индуцированных мутаций [Rieger, Michaelis, Green, 1976]. Указанные обстоятельства предопределили необходимость проверки модифицирующего действия витамина К на индуцированную ЭИ мутабельность, которые были выполнены на классическом тест-объекте скерде, кариотип которого позволяет проводить анализ aberrаций хромосом в метафазных клетках, (Таблица, 2).

Таблица 2

**Влияние этиленimina (ЭИ) и витамина К на частоту aberrаций хромосом в клетках меристемы корешков *Crepis capillaries L. (Wallr)* [Агабейли, 1980]**

Вариант опыта	Концентрация, в М и мкг/м	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		td	ФЭА
			n	M±m		
контроль	-	840	19	2,25±0,50	-	-
ЭИ	$2,3 \cdot 10^{-2}$	698	115	16,40±1,40	-	-
Витамин К	0,001	863	56	5,49±0,77	6,7	0,66
	0,01	687	48	6,90±0,96	5,6	0,57
	0,1	829	82	8,96±0,84	3,7	0,45
	10	928	83	6,95±0,38	4,7	0,57

Результаты экспериментов показали, что этиленимин значительно повышает уровень aberrаций хромосом, тогда как введение витамина К приводит к достоверному их снижению в довольно широком

диапазоне концентраций. При этом модифицирующее действие витамина К в эксперименте на скерде с применением метафазного метода анализа хромосом выражены значительно сильнее. В тоже время не исключено, что выявленный феномен связан с особенностями модификации индуцированной мутабельности.

Количественная оценка модифицируемости изучаемыми соединениями спонтанной и индуцированной мутабельности представляет самостоятельный интерес и, очевидно, определяется характером деградации генетического аппарата под воздействием старения (спонтанная мутабельность) и конкретного физико-химического фактора. В частности, показано, что скорость возрастания частоты aberrаций хромосом при старении может зависеть от вида растений [Nozoffari, Seyed, Gahan, 1978]. В качестве общей закономерности была предложена гипотеза [Акифьев, Потапенко, Коротков, 1979], согласно которой в основе старения клеток эукариот лежит запрограммированное разрушение регуляторных зон генома в соматических клетках. Различия в характере повреждений, вызванных старением и этиленмином, степень их обратимости очевидно являются факторами, влияющими на наблюдаемые различия в эффективности ингибирования мутабельности, индуцированной старением и этиленимином.

Также была изучена зависимость антимуtagenного действия витамина К от температуры [Агабейли, 1980;1989], так как этот показатель можно рассматривать как указание на опосредованность действия антимутагена ферментными системами. Температурная модификация мутаций наблюдалась в условиях индукции их этиленимином (ЭИ) - алкилирующим соединением, эффект которого в зависимости от объекта и условий обработки может иметь место перед и в период синтеза ДНК [Williams, 1976]. В частности, витамин К снижал мутабельность, как при введении на 9 час., сразу после отмывки ЭИ, так и в том случае, когда указанная экспозиция начиналась через 9 часов после отмывки от мутагена. Однако, эффективность антимутагена в первом случае была значительно выше, когда уровень мутаций снизился с  $32,78 \pm 3,73\%$  при действии ЭИ до  $5,99\%$ , введение же его спустя 12,5 час. после замачивания семян скерды обеспечивало снижение мутирования лишь на 15-20% , Таблица, 3.

Таким образом, в плане изучения функциональной значимости витамина К была установлена его способность ингибировать спонтанную

и индуцированную мутабельность. Доказательства возможного участия витамина К в регуляции мутационного процесса могут следовать из экспериментов, характеризующих степень чувствительности объекта в зависимости от его эндогенного содержания.

Таблица 3

**Действие витамина К на индуцированные этиленимином (ЭИ) мутации хромосом в клетках *Crepis capillaries* при различных условиях проращивания семян [Агабейли, 1989]**

Вариант опыта	Условия инкубации			Условия дальнейшей инкубации			Изучено клеток	Метафазы с аберрациями хромосом, %		td (ЭИ-вит. К)
	среда	конц. в М, мкг/мл	t	среда	конц.	t		n	M±m	
контроль	-	-	-	-	-	-	436	63	2,70±0,78	-
ЭИ	-	2,3 · 10 <sup>-2</sup>	-	-	-	-	158	51	32,78± 3,73	-
	К	1,0	25 <sup>0</sup>	H <sub>2</sub> O	-	-	1050	71	6,76± 0,77	6,8
	К	0,01	25 <sup>0</sup>	H <sub>2</sub> O	-	-	885	53	5,99 ± 0,80	7,0
	К	1,0	5 <sup>0</sup>	H <sub>2</sub> O	-	-	344	62	18,02 ± 2,07	3,5
	К	0,01	5 <sup>0</sup>	H <sub>2</sub> O	-	-	1358	323	23,78± 1,15	2,3
	H <sub>2</sub> O	-	25 <sup>0</sup>	К	0,01	5 <sup>0</sup>	625	95	15,20± 2,07	4,3

Следует отметить, что описанные выше эксперименты были первыми, в которых была установлена антимутагенная активность витамина К и определены пути коррекции им спонтанной и индуцированной мутабельности. Впоследствии интерес к этой группе соединений значительно возрос и в настоящее время существует значительное количество данных об антимутагенной активности витаминов [Kuroda, 1990; 1998, 1999; Алекперов, 1979; 1984; Агабейли, 1989; Алиев, 1989; Агабейли, Мамедова, 2006].

**Селен и селеносодержащие соединения.** Многие годы селен и его производные считали токсичными и опасными для живых организмов. Однако, 1957 год XX-го столетия можно считать годом открытия селена, как полезного элемента и незаменимого микроэлемента в живом организме. Наибольшее количество селена содержится в тканях органов с высокой функциональной (сетчатка, сердце) и метаболической (печень, селезёнка, почки, гипофиз) активностью, где необходимы высокочувствительные и высокопроизводительные механизмы обеспечения постоянной жизнедеятельности.

Селен и его производные относятся к группе антиоксидантов [Ленинджер, 1974]. Основным фактором антиоксидантной системы организма, регулирующей интенсивность свободнорадикальных процессов перекисного окисления, является не только концентрация в тканях биологических антиоксидантов, важнейшим из которых является альфа-токоферол, но и ферментные системы, осуществляющие восстановление и детоксикацию перекисей, в частности глутатионпероксидазы, восстанавливающая гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот [Спиричев, 1974]. Селен входит в активный центр фермента глутатионпероксидазы, который предупреждает перекисление липидов и уменьшает накопление в клетках продуктов перекисления, что весьма важно для организма, так как уменьшение интенсивности перекисных процессов способствует целостности клеточных и субклеточных мембран [Flohe L. Guntzler, 1973]. Соединения селена являются более активными антиоксидантами в сравнении с их серными изологами, каталитическая способность их выше, чем у соединений серы. Позже была выявлена роль селена в поддержании активности глутатионпероксидазы [Scott, Ketteher, Losowsky, 1977; Anderson, Berret, Patterson, 1978]. Внимание исследователей к этой проблеме и огромное количество экспериментальных работ выявило очевидность роли селена в предотвращении различных патологических процессов. В частности было установлено, что введение низких концентраций селеносодержащих соединений обеспечивает радиозащитный и противоопухолевый эффекты. В то же время антиоксидантная активность селена связывается с его присутствием в глутатионпероксидазе [Vernie, 1984].

Были получены сведения о влиянии пищевого селена на активность смешанных оксидаз печени крыс [Shull, Buckmaster, Cheske, 1979], высказано предположение о важной роли селена в обмене ксенобиотиков в печени. Окислительно-восстановительные свойства селена ставятся в связь с его биологическими функциями противooksидателя липидов, тормозящего перекисное окисление свободных радикалов, восстановителя межмолекулярных повреждений.

В литературе существуют также многочисленные данные, характеризующие генетические эффекты соединений селена. Так, с одной стороны эпидемиологическими исследованиями была выявлена связь между дефицитом селена и возникновением злокачественных новообразований на популяционном уровне [Ames, 1983], установле-

на корреляционная зависимость между дефицитом селена и увеличением раковых и сердечно-сосудистых заболеваний [Ramel, 1984]. С другой стороны выявлена способность влияния солей селена ингибировать генотоксические эффекты химических канцерогенов [Shamberger, Vaughan, Kalchert et al., 1973; Агабейли, Мехтиеv, Меликова, 1978; 1980]. Наряду с этим была выявлена тесная связь функции селена в организме с токоферолом [Edvin, Diplock, Bunyan et al., 1961; Diplock, Caugill, Giasuddin, 1976; Беренштейн, Фидельская, Яценко, и др., 1976]. Это стало очевидным из экспериментов продемонстрировавших способность селена предупреждать появление некоторых химических признаков Е-авитаминоза [Колотилова, Глушанков, 1976], а также из того, что селен и токоферол являются элементами одних и тех же клеточных структур, таких как мембраны [Diplock, Caugill, Leffery, 1979]. В связи с интенсивным исследованием биологических свойств селена и его производных, всё более очевидной становилась роль селена в предотвращении различных патологических процессов. Было установлено, что низкие концентрации селеновсодержащих соединений обеспечивают радиозащитный и противосудухолеvые эффекты.

Исследования, направленные на выяснение механизма действия селена на физиологические процессы в организме, давали основание предполагать, что в организме животных селен участвует в аэробном окислении, замедляя его интенсивность и этим самым регулирует скорость течения окислительно-восстановительных реакций в целом. По имеющимся данным биохимические функции селена, ввиду его малых содержания в организме, заключаются в каталитической роли [Диплок, 1966]. Селен может непосредственно взаимодействовать с ионами Е или же скрывать сульфгидрильные группы, которые обычно действуют стабилизаторами витамина С. Селен активно соединяется с белками и в основном содержится в глобулиновой фракции, кроме того включается в белки сыворотки крови, гемоглобин, лейкониты, липопротеин сыворотки, фибриноген, урокиназу и фибринозу. В то же время, в указанной работе отмечается, что селен является антиокислителем, оказывает влияние на митотическую активность клеток, в высоких дозах тормозит деление клеток, в низких стимулирует митотическую активность. Результаты исследований показали, что селен и его производные действуют на клеточные и субклеточные мембраны. Эти данные способствовали расширению фармакологического спектра применения препаратов этой группы

при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением целостности клеток и тканей. Было обнаружено влияние селенита натрия (0,4-4,4мМ на чашку) на частоту спонтанного мутирования мутаторных штаммов дрожжей, полное подавление возникновения спонтанных мутаций как в лизиновом, так и в гистидиновом локусах всех 9-ти исследованных мутаторных штаммов [Rosin, 1981].

Говоря о функции селена в организме необходимо отметить связь его с витамином Е, который, как показали исследования, по видимому, необходим для поддержания в восстановленном состоянии селенита натрия, связанного с негемовым железом в каталитически активных белках митохондрий и эндоплазматического ретикулума [Edvin, Diplok, Bonyan et al, 1961; Diplok, Лусу, 1973]. Была предложена гипотеза сопряжённого антиоксидантного действия селена и витамина Е [Владимиров, Арчаков, 1972]. Согласно этой гипотезы селен в составе фермента глутатионпероксидазы разрушает образовавшиеся пероксиды, а витамин Е предупреждает их формирование, что до известной степени объясняло связь селена и витамина Е, раскрывая общность одной из физиологических функций этих двух веществ. Также, предполагалось, что защитный эффект малых доз селенита натрия может быть обусловлен его способностью предохранять цитомембраны биологических систем от окисления, стабилизировать в них липиды, препятствовать выходу лизосомальных ферментов и в том числе может быть опосредовано действием через глутатионпероксидазу [Соколова, Блажевич, 1976].

Наличие антимуtagenных свойств у токоферола указывало на перспективность исследования генетических эффектов соединений селена, тем более, что ранее была показана способность определённых концентраций соединений селена снижать индуцированную канцерогенами мутабельность [Shamberger, Baughman, Kalchert et al., 1973;1979]. Последние из указанных работ выполнены были на микрорганизмах и культуре лейкоцитарных клеток человека.

Исследования, направленные на изучение действия селена на генетические структуры растительных объектов, были ограничены небольшим числом работ, выполненные в основном на модели спонтанного мутирования [Абуталыбов, Меджидов, Алекперов, 1976; Меджидов, 1974]. Изучение эффективности модификации селеном индуцированной мутабельности было исследовано более детально

[Мехтиев, Агабейли и др., 1978; 1980; 1981; Агабейли, 1989; 1991]. В этих исследованиях было установлено, что ингибирование мутабельности селенитом натрия имело место при индукции мутаций гамма-лучами и этиленимином. Этот феномен наблюдался и при использовании в качестве объекта разных сортов *Triticum aestivum* L. - «Псевдогостианум» и «Кавказ». Эффективность селенита натрия в отношении модификации индуцированной мутабельности в значительной степени зависела не только от концентрации препарата, но и от сорта, на котором были проведены исследования.

В частности сорт «Псевдогостианум» отличался большей отзывчивостью на модификатор, чем сорт «Кавказ». По полученным данным сорт «Псевдогостианум» характеризовался повышенной глутатионпероксидазной активностью, а селен как известно входит в состав активного центра этого фермента, то можно было полагать, что это обстоятельство является важным фактом, влияющим на степень проявления эффективности селенита натрия [Агабейли, 1989; 1991]. Эффективность селенита натрия может быть связана не только с глутатионпероксидазной активностью. На этот показатель существенное влияние может оказывать и такой параметр, как эндогенное содержание токоферолов. Обоснованность подобного заключения связана была с тем, что эффективность селенита натрия как антимутагена зависит также от количества эндогенного токоферола, содержащегося в изучаемом объекте. При использовании в качестве объекта лукабатуна, характеризующегося низким содержанием токоферолов, эффективность препарата (ФЭА) составила 0,30 [Меджидов, 1980], те же концентрации селенита натрия при воздействии на пшеницу характеризуются ФЭА равным 0,50-0,60 [Агабейли и др. 1978; 1980; 1989]. Однако, это касается лишь некоторых, как правило низких концентраций. Высокие же концентрации селенита натрия обладают выраженным цитостатическим действием.

В опытах на *Triticum aestivum* L. с высокой частотой спонтанной мутабельности мутагенный эффект высоких концентраций селенита натрия выявлен не был [Мехтиев, Агабейли и др., 1978; 1981], что очевидно было обусловлено истощением антиоксидантной системы в процессе старения семян, сопровождающегося снижением эндогенного содержания витамина Е, хотя на других объектах этот феномен имел место [Меджидов, 1978]. В то же время, для других объектов сведения о мутагенности соединений селена имеются. Так,

при исследовании двух водорастворимых соединений селена - селенита натрия и селената натрия в двух бактериальных тест-системах на *Bacillus subtilis* (индикаторные штаммы Н17, и Н45) и *Salmonella typhimurium* (индикаторные штаммы ТА100, ТА 98, ТА 1537) оба производных селена оказались слабыми мутагенами [Noda, Takano, Sakurai, 1979], вызвав в тесте Эймса мутации типа замены пар оснований. Действие селенита натрия на хромосомы *in vitro* в первичных сперматоцитах и клетках костного мозга мыши не привело к проявлению мутаций [Norpa, Westermarck, Oksanen u.a., 1980], тогда как при исследовании действия селенита натрия на аберрации хромосом и сестринские хроматидные обмены в костном мозге китайского хомячка было выявлено значительное увеличение частоты сестринских хроматидных обменов и увеличение частоты клеток с абберациями хромосом [Norpa, Westermarck, Knuutila, 1980]. Для соединений селена на культуре клеток человека и их взаимодействии с ДНК проверочной системой, и инактивации трансформированной активности в *Bacillus subtilis* показана мутагенная и кластогенная активность [Nakamura, Yoshikava, Sayato et al, 1976]. Во всех указанных экспериментах мутагенность соединений селена была установлена только при действии их в высоких концентрациях.

Таким образом, результаты проведенных многочисленных исследований показали, что антимуутагенная активность соединений селена связана с глутатионпероксидазной активностью и эндогенным содержанием токоферолов.

Следует отметить, что эндогенное содержание аутоантимуутагенов и связанная с этим устойчивость является также важным с позиций адаптивных сельскохозяйственных технологий, которые в настоящее время рассматриваются с позиций глобального изменения климата. Подбор и создание сортов растений и подбор животных, обладающих относительно большей общей и генетической устойчивостью является важнейшим элементом программ по поддержанию эффективности растениеводства и животноводства в новых экстремальных климатических условиях.

**Рибофлавин.** Как отмечалось выше, многие витамины содержатся в форме кофакторов в ряде окислительно-восстановительных ферментов, относящихся к классу оксидоредуктаз [Колотилова, Глушанков, 1976]. К ним относятся также и витамины Е и К, которые, как было

показано, обладают способностью подавлять спонтанную и индуцированную мутабельность. Что касается рибофлавина -витамина В<sub>2</sub>, являющегося кофактором более 50 флавиновых ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, то сведения о генетическом эффекте этого витамина были ограничены исследованиями выполненными на *Allium fistulosum L.* и *Triticum aestivum L.*, в которых была установлена способность рибофлавина ингибировать спонтанную мутабельность [Агабейли, 1983; 1986; 1989]. Было выявлено, что степень антимуtagenности этого витамина зависела от специфики объекта, что нашло отражение в разности концентраций, ингибирующих мутабельность, а также в относительной эффективности различных разведений. Высокие концентрации рибофлавина не увеличивали частоту aberrаций хромосом и этот показатель находился на уровне контрольных значений. Эффективность антимутагенного действия препарата значительно различается в зависимости от объекта. Анализ показал, что рибофлавин приводит к снижению уровня индуцированной мутабельности [Агабейли, 1989]. Специфика модификации радиационно-индуцированных мутаций заключается в том, что диапазон эффективных концентраций в этом случае значительно шире.

**Никотинамид (НАД) и никотинамидаденинфосфат (НАДФ (Н))-витамин РР**, являются коферментами пиридинзависимых дегидрогеназ и называются так вследствие наличия в молекуле производного пиридина-никотинамида. Как отмечалось, многие коферменты содержат в качестве активных компонентов вещества, присутствующие в организме в следовых количествах, как например рибофлавин, тиамин, пантотеновая кислота или никотинамид. Для нормальной жизнедеятельности все эти вещества являются абсолютно необходимыми. В то же время, для ряда организмов они являются витаминами. Таким образом, большинство витаминов являются предшественниками важных коферментов. НАДФ(Н) являясь одним из важнейших коферментов, действует как переносчик богатых энергией электронов и, так же как АТФ, служит переносчиком богатых энергией фосфатных групп между катаболическими и анаболическими реакциями (Ленинджер, 1974).

Разнообразны и функциональные особенности НАД и НАДФ(Н). В частности показано, что ряд органических соединений растительного происхождения, характеризующихся НАДФ (Н)-оксидазной ак-

тивностью, обладают дисмутагенизирующими свойствами т.е. способностью инактивировать действие средовых мутагенов, таких как продукты пиролиза триптофана [Kada, Morita, Inoue, 1978; Inoue, Shimoi, Kada, 1981]. Была показана возможность интенсификации репаративного синтеза ДНК в лимфоцитах человека, подвергнутых действию УФ-света или химических агентов, с помощью никотинамида и несмотря на то, что механизм защитного действия никотинамида оставался не изученным было выдвинуто предположение о перспективах использования никотинамида как антимутагена и стимулятора репарации при наследственных заболеваниях, связанных с дефектом репарации [Berger, Sikorski, 1980]. Одновременно, была показана стимуляция рентгеновским облучением (2,5-10Гр) синтеза поли (АДФ)рибозы, регистрируемая по включению  $^3\text{H}$ -НАД в поли (АДФ)рибозу в нормальных человеческих лимфоцитах и не обнаруженная в лимфоцитах больных атаксией-телеангиэктазией [Edwards, Tayler, 1980]. Позже, в специальных экспериментальных условиях с использованием человеческих фибробластов была выявлена радиационноиндуцированная стимуляция  $^3\text{H}$ -НАД в поли (АДФ)рибозу. В частности, если клетки росли в среде F-12, которая имела низкую концентрацию никотинамида, низкие дозы облучения стимулировали включение  $^3\text{H}$ -НАД в поли (АДФ)рибозу. При добавлении в среду никотинамида стимуляция снижалась. Одновременно анализ показал, что восстановленный глутатион в концентрации 2мМ стимулировал, а в концентрациях 6-20мМ ингибировал включение  $^3\text{H}$ -НАД в поли (АДФ)рибозу, тогда как другие тиолы не оказывали ингибирующего действия.

Наряду с этими данными были выполнены и прямые эксперименты, характеризующие антимутагенные эффекты НАД и НАДФ(Н), их влияние на уровень спонтанной и радиационноиндуцированной мутабельности [Агабейли, 1983; 1984; 1986; Агабейли, Меликова, 1986; Агабейли, 1989]. Характер полученных данных свидетельствовал о том, что оба испытываемых соединения статистически достоверно снижают частоту aberrаций хромосом. Исключение составил НАДФ(Н) в концентрации 100мкг/мл, практически не влияющий на частоту спонтанной мутабельности хромосом. Сравнительная оценка эффективности НАД и НАДФ(Н) показала, что степень ингибирования ими спонтанной мутабельности практически одинакова. Различия лишь в описанной выше разнице эффектов веществ в концентрации 100мкг/мл [Агабейли, 1989].

Результаты исследований по изучению пролиферативной активности на основе оценки митотического индекса и анализ соотношения количества клеток, находящихся в разных фазах митоза показали, что НАД и НАДФ (Н) обладают митостимулирующим действием. При этом, стимуляция митоза достаточно высока и при действии ряда концентраций число делящихся клеток возрастает в 1,5 раза и больше. Общеизвестно, что в основе повышения митотического индекса могут лежать разные, порой противоположные процессы. В частности, с одной стороны повышение митотического индекса может быть отражением реальной стимуляции деления, с другой стороны, высокий митотический индекс может наблюдаться при блокировании клеток на различных этапах клеточного цикла, митотических блоках [Енифанова, 1965]. В последнем случае наблюдаются специфические изменения в соотношении количества клеток, находящихся на разных этапах клеточного цикла таким образом, что на фоне резкого увеличения индекса заблокированной фазы наблюдается снижение индекса последующей фазы. Оценка с этих позиций результатов действия НАД и НАДФ (Н) показала, что на фоне общего увеличения митотического индекса, равномерно возрастает количество клеток находящихся на разных этапах деления, что является отражением реального митостимулирующего действия [Агабейли, 1989].

Подтверждением антимутагенности этих препаратов являются также приведенные ранее данные, характеризующие влияние НАД и НАДФ (Н) на динамику мутирования в течении первого митотического цикла [Агабейли, 1986]. Таким образом, были получены прямые экспериментальные доказательства антимутагенного действия НАД и НАДФ (Н). Показано, что НАД, содержащийся в клеточном ядре в высокой концентрации, а также НАДФ (Н) ингибируют мутабельность, возможно за счёт регуляции общего уровня окислительных процессов в клетке [Агабейли, 1986; Agabeyli, 1989]. Подтверждением антимутагенности указанных окислительных ферментов, хотя и косвенным, являются данные, согласно которым дефицит НАД в клетке является фактором, приводящим к увеличению частоты индуцированных мутаций в клетках китайского хомячка [Okada, Mitsui, Raneko, 1987].

Следует отметить, что антимутагенность указанных окислительных ферментов проявляется в области их низких концентраций. Так, согласно имеющимся данным, действие концентраций, которые явля-

ются чрезвычайно высокими (1,0%), вызывали у пшеницы изменения количественных признаков, которые устойчиво передавались в поколениях [Богданова, 1987]. Это свидетельствует о наличии мутагенных свойств препарата при его эндогенном введении в высоких концентрациях.

Полученные данные свидетельствовали о том, что антимуутагенная эффективность НАД и НАДФ (Н) высока. Это подтвердили также эксперименты, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности исследуемых веществ и альфа-токоферола, являющегося одним из наиболее изученных и эффективных среди известных антимуутагенов. Эффективность НАД и НАДФ (Н) в этих экспериментах была высока и превышала антимуутагенную эффективность альфа-токоферола. Особенно ясно это было видно из суммарных данных, показавших, что для НАД, НАДФ (Н) и альфа-токоферола величина ФЭА составила, соответственно, 0,45; 0,40 и 0,34, хотя все три вещества были использованы в одной (0,1мкг/мл) концентрации [Агабейли, 1986; 1989]. Однако, необходимо отметить и то, что потенциальные возможности проявления более высокой антимуутагенной эффективности изученных препаратов находятся в пределах более низких концентраций, о чём свидетельствуют многочисленные данные по исследованию их генетической активности [Алекперов, 1979; 1984; Агабейли, 1989, 1991].

По имеющимся данным, одним из механизмов генозащитного действия ряда антимуутагенов является их влияние на экспрессию генов репарации [Nguen, Favreau, and Picket, 1996]. Известно, что регуляция экспрессии генов происходит на уровне транскрипции. В тоже время определённый интерес представляет посттрансляционная модификация ДНК и некоторых ферментов за счёт поли – АДФ-рибозилирования, которое свойственно высшим эукариотическим организмам и осуществляется с помощью поли(АДФ-рибозо) полимеразы. Никотинамид ингибирует активность фермента поли (АДФ-рибозо)полимеразы [Ryabokon, Nikitchenko, Rzeszowska-Wolny et al., 2003]. В тоже время  $NAD^+$  является источником АДФ-рибозы для синтеза поли (ADP-рибозо) полимеразы [D Amours, Desnoyers, D Silva et al. 1999; Herceg, Wang, 2001]. Предполагается, что внутриклеточный баланс никотинамида и  $NAD^+$  играет важнейшую роль для поддержания целостности генома и устойчивости клеток к стрессовым факторам среды [Zhang et al., 2003] и его сдвиг в ту или

другую сторону влияет на синтез и деградацию поли (АДФ-рибозо) полимеразы.

**Цитохром С.** Цитохромы принимают активное участие в окислительно-восстановительных процессах. Как отмечалось, окислительный метаболизм ксенобиотиков в первую очередь связан с системой цитохрома P450 [Peter, Ioannides, Levis, 1988]. Исследование генетической активности цитохрома С в ряде экспериментальных работ выявило его способность проявлять антимуtagenную активность, снижая мутабельность индуцированную различными физико-химическими мутагенными факторами в различных тест-системах, в том числе в клетках китайского хомячка, онкогенных клетках и клетках растений [Yankoulov, Mechandzhiev, 1979; Sofuni, Hatanaka et al., 1984; Lafleur, Plaijmackers-Westmijze et al., 1984; Агабейли, 1989]. Полученные данные о генетической активности цитохрома показали, что цитохром С в высоких концентрациях не обладает мутагенным или цитотоксическим действием, а в концентрации 0,1 мкг/мл проявляет статистически достоверное снижение aberrаций хромосом в растительных клетках. Результаты этих исследований, впервые на *Allium fistulosum* выявили способность цитохрома С снижать частоту спонтанной мутабельности хромосом [Агабейли, 1989].

**Глутатион** является кофактором ряда ферментов и ферментных систем и представляет интерес для изучения его генетической активности. В общебиологические функции глутатиона входят его способность подвергаться биологическому окислению и восстановлению в связи с чем глутатион может служить биологическим переносчиком водорода, выполнять роль специфического кофермента в глиоксалазной системе и в системах малеилацетоацетат и малеилпируватизомеразы, а также в системе формальдегидгидрогеназы. Глутатион действует также, как специфический кофермент для небольшого числа ферментов или ферментных систем. В этих случаях цистеин не может заменить глутатион [Диксон, Уэбб, 1966]. Глутатион содержится в любой клетке. Присутствие в клетке определённого количества восстановленного глутатиона необходимо, так как этот трипептид участвует в защите – SH-групп ферментов и белков от окисления и блокирования ионами тяжёлых металлов. Особая роль принадлежит глутатиону в защите тканей от действия ионизирующего излучения. Восстановленный глутатион участвует в разрушении перекиси и гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот, гор-

монов, нуклеиновых кислот и т.д., образующихся в процессе метаболизма. В состав глутатиона входит по одной молекуле глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. При образовании между двумя молекулами глутатиона дисульфидной группы- S-S (в результате взаимодействия- SH групп) глутатион становится донором водорода. Присутствием -S- H- групп объясняется и роль глутатиона как активатора ферментов.

Глутатион содержится во многих пищевых продуктах и является одним из главных антиоксидантов в растворимой фракции клеток [Ames, 1983; Warholm, Gutenberg, Mannervick, 1981], проявляет защитные свойства, восстанавливая пролиферацию клеток, нарушенных супероксидом [Kawasaki, Hachimoto, 1975]. Аналогичными защитными свойствами обладают глутатионтрансферазы [Jakoby, 1979], GSH-трансферазы (некоторые из них действуют как пероксидазы) выполняют важные функции против оксидативных и алкилирующих канцерогенов [Barthelmes, 1970]. Пищевой глутатион является эффективным антиканцерогеном против афлотоксина [Novi, 1981]. Перспективность этого препарата предопределена также и тем, что будучи компонентом натуральных пищевых продуктов, глутатион или содержащие его продукты могут быть использованы в качестве элемента лечебно-профилактического питания для лиц высокого профессионального риска, контактирующих с мутагенами в производственной среде. Обоснованность подобного заключения следует также из серии экспериментальных работ и эпидемиологических наблюдений, согласно которым высокое содержание в пище глутатиона является фактором антириска в отношении канцерогенеза [Wattenberg, 1983].

Вместе с тем, в литературе имеются данные об усилении глутатионом действия ряда токсичных соединений. В частности, показано усиление глутатионом мутагенности высоких доз соединений селена в клетках млекопитающих, [Whiting, Wei, Stich, 1980 a,b]. Одновременно было выявлено, что глутатион способен приобретать мутагенные свойства в процессе метаболической активации [Glatt, Frotic-Sabljic, Oesch et al., 1983], также, конъюгация с глутатионом способствует активации мутагенного действия 1,2 дихлорэтана [Rannug, Sundvall, Ramel, 1978].

В связи с указанным были проведены комплексные исследования генетической активности глутатиона, с применением различных

тест-систем и методов генетического анализа. В том числе были проведены исследования по изучению действия глутатиона на спонтанную и индуцированную мутабельность с использованием различных объектов и мутационных тестов [Агабейли, 1983, 1985; 1989; Agabeyli, 1985].

Первоначально было проанализировано влияние глутатиона на частоту спонтанной мутабельности хромосом в клетках растительных объектов *Allium fistulosum* и *Triticum aestivum*. Результаты опытов с пшеницей показали, что глутатион в концентрации 0,01 и 0,001 мкг/мл не влияет на спонтанную мутабельность хромосом, тогда как концентрации 0,1-100 мкг/мл проявляли активное ингибирование мутабельности.

Растительные объекты характеризуются различным эндогенным содержанием токоферолов, метаболическая связь которых с селеном и, соответственно, глутатионпероксидазой известна и обсуждена в одном из предыдущих разделов настоящей работы. *Triticum aestivum* относится к объектам, с высоким содержанием эндогенных токоферолов, в отличие от *Allium fistulosum*, имеющего относительно низкое их содержание. Если допустить, что один из путей ингибирования глутатионом мутабельности осуществляется на основе синергизма с эндогенными антиоксидантами, то в эксперименте должна наблюдаться различная эффективность этого антимуутагена на видах, контрастно противоположных по содержанию биоантиоксидантов. Экспериментально это подтверждено на *Allium fistulosum*, результаты опытов с которым приведены в ранних работах [Агабейли, 1985, 1989].

Одним из параметров, характеризующих эффективность антимуутагенов, является фактор эффективности антимуутагена (ФЭА). Анализ показал, что показатель ФЭА глутатиона для *Allium fistulosum* составил для минимальных концентраций 0,20, для максимальных 0,43. Что касается пшеницы, то для этого объекта ФЭА составил соответственно 0,33 и 0,68. Как видно, специфика объекта, в данном случае возможно содержание токоферолов, вносит определённый вклад в проявление антимуутагенного эффекта глутатиона [Агабейли, 1983; Калинина, Агабейли, Свистунова и др., 1985].

Высказанное при выполнении этой работы предположение о связи эффекта глутатиона с токоферолом было позднее подтверждено в

числе ряда экспериментальных работ. Исследование влияния глутатиона на мутационный процесс в клетках *Allium fistulosum*, индуцированный действием ионизирующих излучений, выявило его высокоэффективные радиозащитные свойства. В этих экспериментах глутатион снизил более чем на половину количество клеток с абберациями хромосом. Как и в экспериментах с модификацией спонтанного и индуцированного старением мутирования глутатион в концентрации 10 и 100 мкг/мл менее эффективно ингибировал мутационный процесс. Глутатион модифицирует митотическую активность клеток, при этом в зависимости от концентрации может наблюдаться ингибирование пролиферации [Amy Rebhun, 1979].

В проблеме антимуtagenеза одним из важнейших аспектов является изучение эффективности ингибиторов мутабельности в отношении разных типов мутаций: аббераций хромосом и генных мутаций. Влияние глутатиона на спонтанную и индуцированную нитрозогуанидином, митомицином С, бихроматом калия и ультрафиолетовым облучением мутабельность в клетках *E. coli* (Таблицы 4, 5) показало высокую эффективность глутатиона в отношении снижения спонтанной мутабельности в бактериальных клетках. Частота мутаций при действии глутатиона была снижена на 65% [Калинина, Агабейли, и др., 1985]. Сравнительная оценка антимуtagenного действия альфа-токоферола и глутатиона, показала (Таблица 4), что оба препарата с одинаковой эффективностью снижают спонтанную мутабельность в бактериальных клетках. Частота мутаций при действии альфа-токоферола снижена на 68%.

Сравнительная оценка их антимуtagenного действия показала почти одинаковую эффективность также при модификации спонтанной и индуцированной нитрозогуанидином и бихроматом калия мутабельности (Таблица, 5). Выявленная эффективность глутатиона в отношении ингибирования индуцированной мутабельности свидетельствовала о новых аспектах его функциональной значимости и его практической перспективе. В Таблице 6 приводятся данные по антимуtagenному действию глутатиона при модификации им индуцированной мутабельности в зависимости от концентрации, выявившие высокую эффективность глутатиона и в этих экспериментах.

Таблица 4

**Модифицирующее действие глутатиона (Г) и альфа-токоферола (АТ) на спонтанный мутагенез в клетках *E.coli***

Вариант	Частота мутаций $\times 10^{-8}$	P	%, снижение частоты мутаций
Г	1,2± 0,6	<0,05	65
АТ	1,1± 0,3	<0,05	68
0(контроль)	3,4± 0,8	-	-

Таблица 5

**Модифицирующий эффект глутатиона на индуцированный нитрозогуанидином (НГ), митомицином С (МтС), бихроматом калия (БК) и УФ-лучами (УФ) мутагенез в клетках *E. coli***  
[Калинина, Агабейли, Свистунова и др., 1985]

Мутаген	Частота индуцированных мутаций	Глутатион		
		Частота мутаций	P	%, снижение частоты мутаций
НГ	1,2·10 <sup>-5</sup> ±0,2	0,5·10 <sup>-5</sup> ±0,3	<0,01	62
МтС	2,5·10 <sup>-6</sup> ±0,5	1,5·10 <sup>-6</sup> ±0,3	>0,05	40
БК	2,2·10 <sup>-6</sup> ±0,5	1,0·10 <sup>-6</sup> ±0,2	<0,05	55
УФ	1,9·10 <sup>-5</sup> ±0,5	1,5·10 <sup>-5</sup> ±0,2	>0,05	21

Таблица 6

**Антимутагенное действие глутатиона (Г) при индукции нитрозогуанидином (НГ) мутаций в клетках *E. coli* в зависимости от концентрации [Агабейли, 1991]**

Вариант опыта	Концентрация, мкг/мл	Частота индуцированных мутаций
Контроль	-	3,0-7,5·10 <sup>-5</sup>
НГ	-	1,4·10 <sup>-5</sup>
Г	0,1	0,86·10 <sup>-5</sup>
„-“	1,0	0,98·10 <sup>-5</sup>
„-“	10	0,53·10 <sup>-5</sup>

В описанных выше опытах, клетки кишечной палочки подвергались одновременной обработке мутагеном и антимуагеном. Принимая во внимание, что способ обработки антимуагеном может влиять на его эффективность, были проведены эксперименты с различными вариантами комбинации воздействия мутагеном и антимуагеном. Данные Таблицы 7 показывают, что способ введения оказывал существенное влияние на эффективность глутатиона.

Таблица 7

**Антимуагеновое действие глутатиона (Г) на индукцию нитрозогуанидином (НГ) мутаций в клетках кишечной палочки в зависимости от последовательности обработки *E.coli* [Агабейли, 1991]**

Вариант опыта	Частота индуцированных мутаций, %	ФЭА
Клетки+НГ	$1,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	—
(Клетки+НГ) + Г	$0,81 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	0,43
(Клетки + Г + НГ	$1,8 \cdot 10^{-5} \pm 0,1$	—

Арабидопсис (*Arabidopsis thaliana*) представляет удобную модель для изучения проблем антимуагеноза [Мирза-заде, 1988], в связи с чем исследовано антимуагеновое действие глутатиона и на этом объекте. Высокая эффективность антимуагенового действия глутатиона была подтверждена и в экспериментах по исследованию частоты хлорофильных мутаций, индуцированных гамма-лучами. Как показал анализ, глутатион в концентрации 0,1мкг/мл существенно снизил частоту хлорофильных мутаций с  $10,85 \pm 2,73\%$  до  $2,94 \pm 1,64\%$ , Таблица 8.

Таблица 8

**Влияние глутатиона (Г) на частоту хлорофильных мутаций индуцированных у *Arabidopsis thaliana* гамма-лучами (ГЛ) [Агабейли, 1991]**

Вариант опыта	Конц-ия ГЛ в Гр, Г в мг/мл	Анализировано стручков	Из них изменённых, %		$t_d$	ФЭА
			число	n M±m		
0 (контроль)	-	-	-	$0,02 \pm 0,04$	-	-
ГЛ	10	129	14	$10,85 \pm 2,73$	-	-
	0,1	102	3	$2,94 \pm 1,67$	2,4	0,72
ГЛ+Г	0,01	121	4	$3,31 \pm 1,62$	2,5	0,69

Пребывание в условиях реальных космических полётов может выступать в качестве фактора, индуцирующего повышение темпов мутирования. В связи с этим, было осуществлено сравнительное изучение модификации оксидазными ферментами мутабельности хромосом в клетках семян гороха и скерды, находящихся в условиях реальных космических полётов [Agabeyli, 1993, Агабейли, 1991, 2002]. Как показали результаты исследований (Таблица,9) мутабельность хромосом в меристематических клетках проростков из семян гороха *Pisum sativum* сорта Кубанец подвергнутых действию условий космического полёта в течении 42 суток на орбитальной станции «Союз-7» возросла с  $2,93 \pm 0,69\%$  в контроле до  $11,40 \pm 1,93\%$ . Обработка глутатионом проростков из семян гороха, подвергнутых воздействию факторов космического полёта, модифицирует индуцированную мутабельность и приводит к её снижению до  $4,84 \pm 0,85\%$ . Как видно из результатов Таблицы 10, мутабельность хромосом скерды оказалась значительно возросшей как в варианте при хранении в лабораторных условиях при  $t=4^{\circ}\text{C}$ , так и при пребывании в длительном космическом полёте (522 суток) на орбитальной станции «Союз-7» Процент изменённых метафаз в контроле составил –  $10,51 \pm 0,42\%$ , что превысило первоначальный уровень почти в 9 раз. Анализ спектра структурных мутаций хромосом в этом варианте показал, что мутабельность семян возрастает в процессе хранения за счёт увеличения аберраций преимущественно хромосомного типа, из которых основной категорией являлись хромосомные делеции.

Таблица 9

**Влияние реального космического полёта (КП, 42 суток) на мутабельность хромосом *Pisum sativum* и её модификация глутатионом (Г) [Агабейли, 1991; 2002]**

Вариант опыта	Изучено клеток	Клетки с аберрациями хромосом, %		td к КП	t <sub>d</sub> к Г	P	ФЭА
		n	M±m				
0 (контроль)	596	17	$2,93 \pm 0,69$		-	-	-
КП	371	31	$11,40 \pm 1,93$	4,1	-	-	-
КП+Г	536	26	$4,84 \pm 0,85$	-	3,1	<0,001	0,57

Процент аберраций хромосомного типа составил  $51,02 \pm 7,14\%$ ; хроматидного типа –  $12,24 \pm 4,68\%$ , Рис. 1.



Рис. 1. Влияние глутатиона на спектр структурных мутаций хромосом семян скерды находившихся в условиях ДКП.

Анализ показал, что влияние условий длительного космического полёта привело к проявлению в клетках скерды различных типов цитологических нарушений, Рис. 1. Наблюдали массовое появление клеток с несбалансированным числом хромосом, анеуплоидов, многоядерных клеток, а также клеток с микроядрами (фото 1-4). Анализ влияния глутатиона на мутабельность, индуцированную условиями как кратковременного, так и длительного космического полёта, выявил существенное снижение уровня мутабельности. Одновременно уменьшалась доля клеток с другими цитологическими нарушениями: анеуплоидией, многоядерностью и др. Таким образом, проведенные исследования, охватывающие анализ влияния глутатиона на мутабельность, индуцированную у различных объектов факторами различной физико-химической и биологической природы, выявил высокую антимуtagenную эффективность этого препарата и универсальность его действия. Анализ спектра структурных aberrаций хромосом продемонстрировал, что антимуtagenное действие глутатиона осуществляется без статистически достоверного изменения соотношения отдельных категорий мутаций. Исключение составляли опыты на семенах, экспонированных в условиях реального космического полёта в течении 522 суток на борту пилотируемого космического аппарата «Союз-7».

Таблица 10

**Влияние глутатиона восстановленного (Г) на индуцированную факторами длительного космического полёта (ДКП, 522 суток) мутабельность хромосом в клетках меристемы корешков скерды [Агабейли, 1991; 2002]**

Вариант опыта	Концентрация, мкг/мл	Изучено клеток	Метафазы с аберрациями хромосом, %		td	ФЭА
			n	M±m		
0 (контроль)	-	466	49	10,51±1,42	-	-
ДКП	-	546	207	36,8±2,06	10,5	
Г	0,01	755	77	11,91±1,17	10,5	0,67
	0,1	673	126	18,7±1,50	7,1	0,49
	1	688	115	6,42±1,53	7,9	0,82
	10	954	114	11,94±1,04	10,7	0,67

Было выявлено, что при ингибировании глутатионом уровня индуцированной длительным космическим полётом мутабельности в наибольшей степени подавляется в процессе образования мутаций хромосомного типа, что указывало на приуроченность эффекта к пресинтетической фазе митотического цикла [Агабейли, 1991].

Принимая во внимание высокую эффективность глутатиона как антимутагена, были проведены эксперименты, в которых одновременно оценивалось влияние на мутабельность глутатиона и альфа – токоферола, одного из наиболее изученных и эффективных антимутагенов. Результаты этих экспериментов, в которых в качестве объекта использовалась бактериальная тест-система *E.coli*, а в качестве индукторов мутаций – нитрозогуанидин, митомицин С, УФ-облучение и бихромат калия, представлены в Таблице 11, показали, что как спонтанная, так и индуцированная мутабельность ингибируется глутатионом и токоферолом в одинаковой степени.

Таблица 11

**Модифицирующий эффект глутатиона и альфа-токоферола на индуцированный нитрозогуанидином (НГ), митомицином С (МтС), бихроматом калия (БК) и УФ-лучами (УФ) мутагенез в клетках *E.coli* [Калинина, Агабейли и др., 1985].**

Мутаген	Частота индуцированных мутаций	Глутатион			Альфа-токоферол		
		Частота мутаций	P	%	Частота мутаций	P	%
НГ	$1,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	$0,5 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	<0,01	62	$0,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	<0,01	71
МтС	$2,5 \cdot 10^{-5} \pm 0,5$	$1,5 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	<0,05	40	$1,3 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	<0,05	48
БК	$2,2 \cdot 10^{-5} \pm 0,5$	$1,0 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	<0,05	55	$0,8 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	<0,02	64
УФ	$1,9 \cdot 10^{-5} \pm 0,5$	$1,5 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	>0,05	21	$1,5 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	>0,05	21

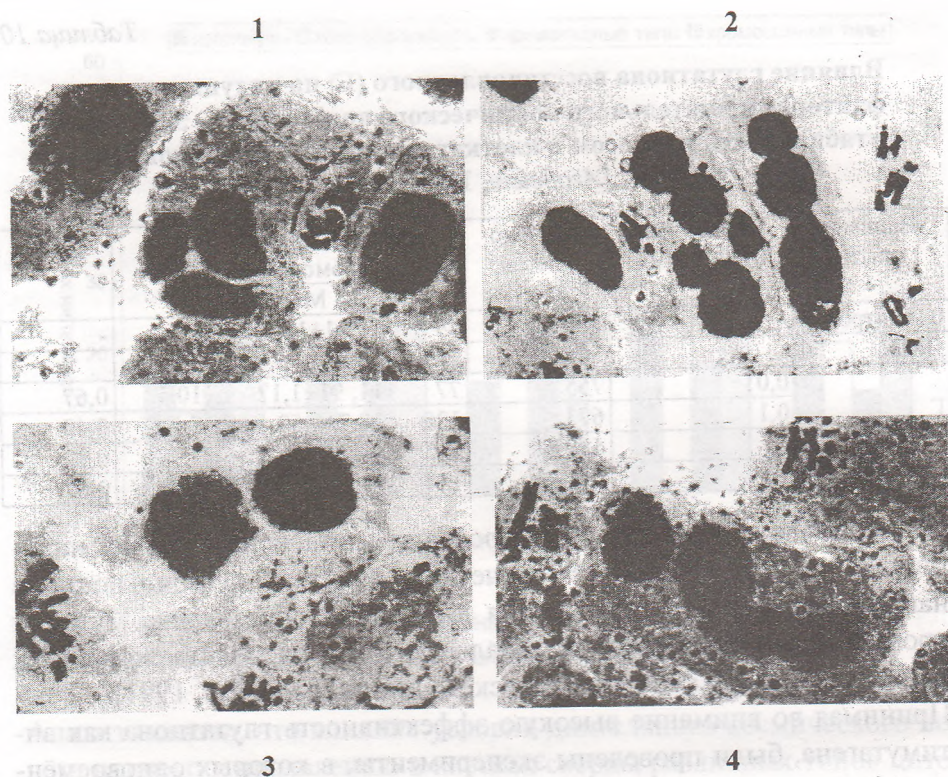


Фото 1-4. Многоядерность в клетках скерды индуцированная условиями ДКП. Ацетокармин 9x14x100. 1. Многоядерная клетка. 2. Трехядерная клетка. 3. Двухядерная клетка. 4. Многоядерная клетка

**Пероксидаза.** (классическая пероксидаза КФ 1.11.1.7) Среди различных классов ферментов особое место занимают оксидоредуктазы, включающие - дегидрогеназы, оксидазы, пероксидазы, гидроксидазы, оксигеназы. Указанные группы ферментов имеют важное значение и обеспечивают нормальный ход окислительных процессов, в том числе и при различного рода неблагоприятных воздействиях. Липидная пероксидация и образование кислородных радикалов, являющиеся естественными процессами, при экстремальных условиях детоксируются естественной ферментативной системой, включающей глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, каталазу, пероксидазу.

В 1855 г. Шёнбайн [*Schönbein*, 1898] установил, что окисление определенных органических соединений разбавленными растворами перекиси катализируется веществом, встречающимся в растениях и

животных. В 1898 году Линосьер [*Linossier, 1898*] назвал это вещество пероксидазой. Впервые пероксидаза была выделена и очищена из хрена *Armoracia rusticana* в 1937 г. [*Keilin, Mann, 1937*] и кристаллизована Теореллом [*Theorell, 1942*]. Самыми богатыми источниками этого фермента являются сок инжира и корень хрена. Пероксидаза встречается в слюне человека, мозговом веществе надпочечника, печени, почках и лейкоцитах. Предполагают, что пероксидазы могут принимать участие в удвоенных окислениях и предупреждать перекисное отравление.

Существуют болезни патогенез которых возникает из нарушения того или иного компонента пероксидазной системы или пероксидазо-сомы в целом (см. *Роговин* и др., 1977). Уже в те годы обозначилась тенденция к поиску патогенетического начала на уровне молекуло-молекулярная патология – на основе цитогенетики. Результаты проведенных в этом направлении многочисленных работ свидетельствовали о связи пероксидаз с генетическими процессами в клетке, вследствие чего изучение роли их в стабилизации генетического аппарата представляло особый интерес.

Активность пероксидазы выявлена в различных органах и тканях живых организмов [*Агабейли, 1989; 2002*]. Изучение химической природы растительной пероксидазы показало, что простетическая группа этого фермента тождественна, также железопорфируну гемоглобина и каталазы [*Абрамова, Оксенгендлер, 1985*].

Последующие исследования показали, что активирование пероксидазы под воздействием инфекции является характерной ответной биологической реакцией, по которой судят об устойчивости растений [см. *Агабейли, 1989; 2002; Агабейли, Мачедова, 2006*]. Одновременно была выявлена связь окислительно-восстановительных ферментов с хромосомами, в том числе, принадлежность локуса глутатионпероксидазы человека к хромосоме 3 [*Donald, Wang, Hamerton, 1979*], способность пероксидазы связываться с хромосомами [*Vigue, 1980*], хромосомальная локализация изоферментов пероксидазы в зернах пшеницы [*Benito, Pe' res de la Vega et al., 1979; 1980; Höhler, Schlegel, Bluthner, 1979*], локализация пероксидазы в хромосомах 1 и 5 ячменя [*Бияшев, Нецветаев, Созинов, 1986*].

В результате анализа накопленных данных становилось очевидным, что оксидоредуктазные ферменты могут выступать в качестве эле-

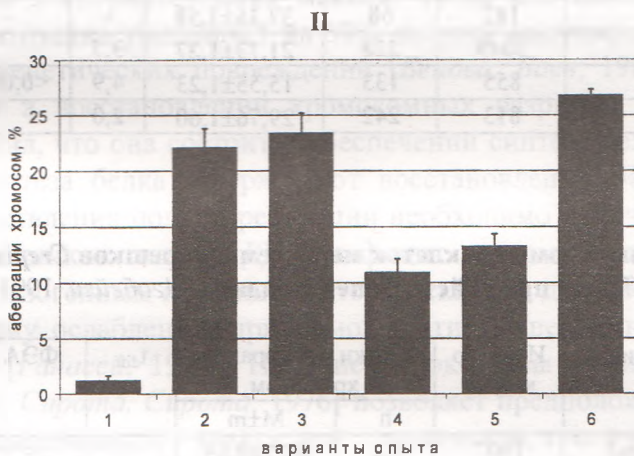
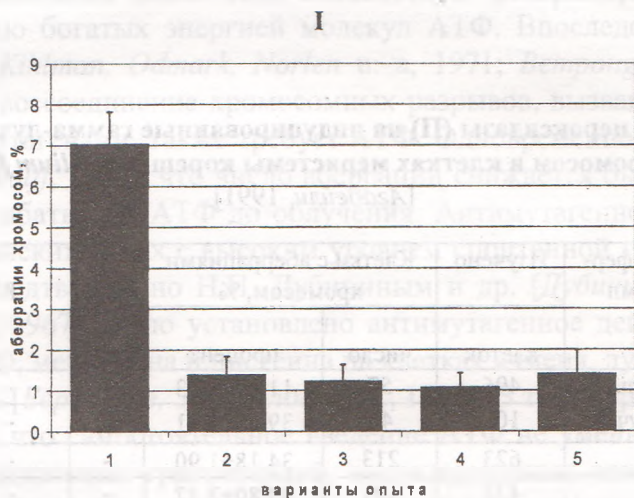
мента естественной неспецифической системы, могущей играть стабилизирующую роль при различных патологических процессах, в том числе связанных с поражением генетического аппарата. О возможности подобного действия этих ферментов свидетельствовали экспериментальные данные, характеризующие их генетические эффекты.

Цитогенетический эффект пероксидазы впервые изучен на меристематических клетках *Allium fistulosum* и *Triticum aestivum* [Агабейли, Мехмиев, Меликова и др., 1980; Агабейли, Меликова, Мурадова, 1981; Агабейли, Melikova, 1981, 1982; Агабейли, Меликова, Мурадова, 1983; Агабейли, 1984]. Первые этапы этих исследований были связаны с определением дозовых зависимостей эффекта фермента и установлением эффективных концентраций в отношении снижения относительного количества возникших спонтанно, и радиационноиндуцированных мутаций хромосом у *Triticum aestivum* [Агабейли, Melikova, 1980; 1981; Агабейли, 1991].

Как видно из результатов, представленных на *Рис.2*, все изученные концентрации фермента с высокой эффективностью, превышающей 80%, снижали возникшие спонтанно и эффективно снижению пероксидазой aberrаций хромосом индуцированных гамма-лучами в клетках пшеницы. В этих вариантах экспериментов экзогенное введение пероксидазы обеспечивало почти 50% снижение уровня индуцированных радиацией хромосомных мутаций. Обращает на себя внимание тот факт, что если спонтанная мутабельность модифицировалась всеми изученными концентрациями фермента, то в случае индукции мутаций радиацией эффективными были лишь две из них – 3 и 4 ед/мл. Изменение этих концентраций как в сторону увеличения, так и уменьшения приводило к потере защитных свойств.

Результаты экспериментов на *Allium fistulosum* (Таблица 12), показали, что и на этом объекте радиационноиндуцированные мутации модифицируются только двумя из всех изученных концентраций пероксидазы с активностью – 5 и 4 ед/мл. Пероксидаза обеспечивает более, чем 60%-ное снижение уровня мутабельности хромосом. Антимутагенная активность пероксидазы была подтверждена и в экспериментах на синхронной по клеточному составу популяции семян скерды. На этом объекте пероксидаза эффективно снижала спонтанную мутабельность хромосом в широком диапазоне концентраций

(10; 5; 1; 0,1 мкг/мл). Наиболее эффективное действие наблюдалось в концентрации 5 мкг/мл, когда мутабельность снизилась почти в 8 раз (Таблица 13).



**Рис.2.** Влияние пероксидазы (II) на спонтанную (I) и радиационноиндуцированную (II) мутабельность хромосом в клетках меристемы корешков *Triticum aestivum*. I) 1 - контроль; 2 – П, 1 ед/мл; 3 – П, 2 ед/мл; 4 – П, 3 ед/мл; 5 – П, 4 ед/мл. II) 1-контроль; 2-ГЛ; 3-П, 2 ед/мл; 4-П, 3 ед/мл; 5- П, 4 ед/мл; 6-П, 6 ед/мл [по Агабейли, 1991]

Анализ спектра структурных мутаций хромосом скерды при действии пероксидазы не выявил изменений в относительном количестве встречаемости хроматидных и хромосомных обменов в опыте. При

действии этого вещества в высокой концентрации (100 мкг/мл) имело место достоверное увеличение доли клеток с разрывами по центромере, что могло быть следствием специфического действия [Агабейли, 1989].

Таблица 12

**Влияние пероксидазы (П) на индуцированные гамма-лучами (ГЛ) мутации хромосом в клетках меристемы корешков *Allium fistulosum* L. [Агабейли, 1991]**

Активность фермента, ед/мл	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	P	ФЭА
		число	процент			
0 (контроль)	496	57	11,49±1,43	-	-	-
0 (гамма-лучи)	108	43	39,81±4,71	-	-	-
1	623	213	34,18±1,90	-	-	-
2	436	191	43,80±2,37	-	-	-
3	182	68	37,36±3,58	-	-	-
4	1049	228	21,73±1,27	3,7		0,45
5	855	133	15,55±1,23	4,9	<0,001	0,60
6	813	242	29,76±1,60	2,0		0,25

Таблица 13

**Мутирование хромосом клеток меристемы корешков *Crepis capillaris* L. (Wallr) при действии пероксидазы [Агабейли, 1991]**

Концентрация, в мкг/мл	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>diff</sub>	ФЭА	P
		n	M±m			
0 (контроль)	1007	43	4,27±0,63	-	-	-
0,001	1185	22	1,85±0,24	3,5	0,56	<0,001
0,01	1113	32	2,87±0,69	1,7	0,32	-
0,1	1027	13	1,26±0,34	4,2	0,70	<0,001
1	1051	17	1,67±0,39	3,5	0,60	<0,001
5	923	5	0,54±0,24	5,5	0,87	<0,001
10	1106	24	2,16±0,43	2,7	0,49	
100	1073	68	6,33±0,74	2,1	-	-

Восстановление повреждений, индуцированных различными физико-химическими факторами, может быть также следствием стимуля-

ции пероксидазой репарационных процессов клетки. Подавление окислительного метаболизма замедляет восстановление [Wolff, 1955; Wolff, Luippold, 1955]. В результате было высказано предположение, что окислительный метаболизм способствует репарации, благодаря образованию богатых энергией молекул АТФ. Впоследствии было показано [Kihlman, Odmark, Norlen и др., 1971; Bempong, Newsome, 1978], что воссоединение хромосомных разрывов, вызванных химическими мутагенами, также требует АТФ. Одновременно было установлено [Wolff, 1955], что число aberrаций снижается быстрее, если семена обрабатывать АТФ до облучения. Антимутагенное действие АТФ на конских бобах с высоким уровнем спонтанной мутабельности было подтверждено Н.П. Дубининым и др. [Дубинин, Руднева, Щербаков, 1967]. Было установлено антимутагенное действие комплекса АТФ, метионина и цистеина на клетках ячменя, лука-батуна и дрозофилы [Бердышев, Зуй, Голда и др., 1982]. В то же время имеются данные, что самостоятельное введение АТФ не уменьшает количества реципрокных транслокаций, индуцированных рентгеновским излучением в сперматогониях мышей, тогда как комплекс АТФ, АЭТ и серотонина уменьшает на 50% частоту индуцированных излучением генетических повреждений [Бенова, Баев, 1984]. Изучая роль АТФ в восстановлении хромосомных разрывов, Ш. Вольф предположил, что она состоит в обеспечении синтеза белка, а ингибиторы синтеза белка задерживают восстановление [Wolff, 1972]. Для осуществления полной репарации необходимо наличие в клетке предшественников синтеза ДНК, дефицит которых может восполняться их экзогенным введением, что вытекает из данных по пострадиационному ослаблению при помощи этих веществ повреждения хромосом [Ганасси, 1976]. Наличие пероксидазы в митохондриях [Миронова, Сирота, Сирота, 1976] позволяет предположить ее участие в дыхательном транспорте электронов, т. е. в нормальном дыхании клеток. Факторы, способствующие возникновению мутаций — старение, мутагены среды и т. д., приводят к повреждению нормального функционирования окислительно-восстановительных процессов клетки.

В экспериментах по исследованию пролиферативной активности меристематических клеток проростков лука-батуна и пшеницы при действии гамма-лучей, фунгицида-гранозана и влияния на процессы клеточного деления пероксидазы [Агабейли, Меликова, 1984; Агабейли, 1989] была установлена способность этого фермента стимулиро-

вать клеточную пролиферацию. Стимулирующий клеточную пролиферативную активность эффект пероксидазы может быть связан со свойствами активировать метаболизм. Результаты проведенных нами экспериментов позволили предположить что, экзогенная пероксидаза приводит к обогащению мембран окислительными реакциями и к регуляции клеточной пролиферации. Исследование клеточной пролиферации растительных клеток в норме и при действии экстремальных факторов и её модификация антиоксидантными ферментами позволило проследить взаимосвязанность систем и процессов протекающих в клетке. Было установлено, что изученные в настоящей работе антиоксиданты, антиоксидантные ферменты проявляют стабилизирующий и стимулирующий эффекты на пролиферативную активность растительных клеток при её ингибировании физико-химическими факторами. Эти эффекты достигаются при использовании уже малых доз препаратов, что возможно связано с их влиянием на окислительно-восстановительный потенциал участка цепи переноса электронов, нормализуя поражения окислительного фосфорилирования уменьшая количество свободных радикалов, гидроперекиси и перекиси водорода через активацию аутантимутагенных и репарационных систем [Мехтиеv, Агабейли, Меликова и др., 1983; Агабейли, 1989;1991].

Анализ генетической активности пероксидазы был проведен и в экспериментах на бактериальных клетках. Влияние пероксидазы на спонтанную и индуцированную мутабельность у *E.coli*. (Таблица 14) выявило высокую антимуtagenную эффективность фермента. Спонтанная мутабельность у кишечной палочки модифицировалась пероксидазой с эффективностью (ФЭА=0,82), превышающей антимуtagenный эффект токоферола (ФЭА=0,68). Исследования, проведенные в области изучения действия пероксидазы на индуцированную мутабельность кишечной палочки показали, что этот фермент обладает способностью ингибировать индуцированную нитрозогуанидином мутабельность, причем антимуtagenный эффект наблюдали при использовании фермента в концентрации 10 мкг/мл (Таблица 15). В таблице приводятся также данные по антимуtagenному действию глутатиона. Сопоставление результатов действия двух ингибиторов мутабельности показало, что глутатион более эффективен в модификации индуцированной мутабельности, тогда как пероксидаза с высокой эффективностью снижала уровень спонтанных мутаций.

Таблица 14

**Антимутагенный эффект пероксидазы и альфа-токоферола на спонтанный мутагенез в клетках *E.coli***

Варианты опыта	Частота спонтанных мутаций, %	k	t	P	ФЭА
Контроль n = 5	$3,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,8$	-	-	-	-
Пероксидаза n = 9	$0,62 \cdot 10^{-8} \pm 0,2$	5,5	4,4	<0,01	0,82
$\alpha$ -токоферол n = 5	$1,1 \cdot 10^{-8} \pm 0,3$	3,1	2,61	<0,05	0,68

k – отношение частоты мутаций спонтанных и индуцированных  
t – критерий Стьюдента, P – уровень значимости

В описанных выше опытах клетки кишечной палочки подвергались одновременной обработке мутагеном и антимутагеном. Принимая во внимание, что способ обработки антимутагеном может влиять на его эффективность, были проведены эксперименты с различными вариантами комбинации воздействия мутагеном и антимутагеном.

Таблица 15

**Антимутагенное действие пероксидазы и глутатиона при индукции нитрозогуанидином (НГ) мутаций в клетках *E.coli***

Концентрация антиоксидантов	Частота индуцированных мутаций	
	Пероксидаза	Глутатион
0.1 мкг/мл	$2,6 \cdot 10^{-5}$	$0,86 \cdot 10^{-5}$
1.0 мкг/мл	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$0,98 \cdot 10^{-5}$
10 мкг/мл	$0,96 \cdot 10^{-5}$	$0,53 \cdot 10^{-5}$

**Примечание:** частота спонтанных мутаций –  $3,0-7,5 \cdot 10^{-8}$ ; частота мутаций индуцированных НГ  $1,4 \cdot 10^{-5}$

Данные Таблицы 16 показывают, что в этих экспериментах способ введения не оказывал существенного влияния на эффективность пероксидазы. Сравнение действия глутатиона и пероксидазы свидетельствует в пользу первого.

Таблица 16

Сравнительная оценка антимутагенного действия пероксидазы и глутатиона при индукции нитрозогуанидином (НГ) мутаций в клетках *E.coli* в зависимости от последовательности обработки

Вариант опыта	Пероксидаза		Глутатион	
	Частота индуцированных мутаций	ФЭА	Частота индуцированных мутаций	ФЭА
Клетки+НГ	$1,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	-	$1,4 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	-
(Клетки+НГ)+Антиоксидант	$0,95 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	0,32	$0,81 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	0,43
(Клетки-Антиоксидант)+НГ	$0,88 \cdot 10^{-5} \pm 0,2$	0,38	$1,8 \cdot 10^{-5} \pm 0,1$	-
Клетки -Антиоксидант+НГ	$0,96 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	0,31	$0,53 \cdot 10^{-5} \pm 0,3$	0,62

**Примечание:** частота спонтанных мутаций –  $3,0-7,5 \cdot 10^{-8}$

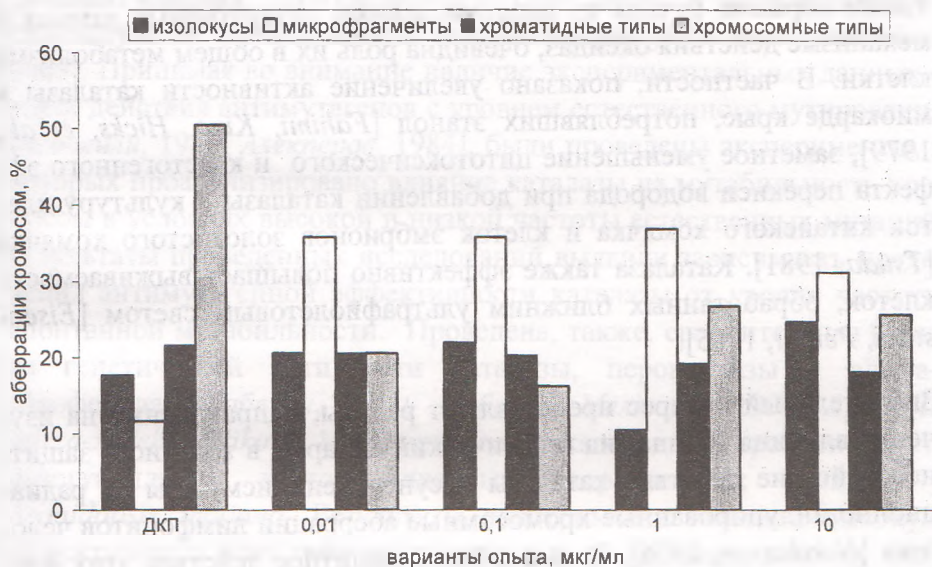
В таблице 17 представлены экспериментальные данные по влиянию разных концентраций пероксидазы на мутабельность скерды, индуцированную условиями длительного космического полета (ДКП). Из приведенных данных видно, что этот препарат оказался высокоэффективным в нейтрализации повреждений, возникших в результате воздействия условий ДКП. Результаты анализа спектра структурных мутаций хромосом показал, что условия ДКП индуцируют появление различных типов абберации хромосом.

Таблица 17

Влияние пероксидазы (П) на мутабельность клеток меристемы корешков *Crepis capillaries* L. (Wallr) индуцированную условиями длительного космического полета (ДКП) [Агабейли, 1991]

Вариант опыта	Концентрация, мкг/мл	Изучено клеток	Метафазы с абберациями хромосом, %		$t_{diff}$ (к - О)	$t_{diff}$ (к - ДКП)	ФЭА
			n	$M \pm m$			
0 (контроль)	-	466	49	$10,51 \pm 1,42$	-	-	-
ДКП	-	546	207	$36,8 \pm 2,06$	10,5	-	-
П	0,001	744	103	$13,02 \pm 1,23$	-	9,9	0,64
	0,01	342	68	$19,88 \pm 2,15$	-	7,8	0,45
	1	502	42	$8,36 \pm 1,23$	-	11,8	0,77
	10	524	39	$7,44 \pm 1,15$	1,6	12,4	0,79

Однако, как отмечалось, преобладают преимущественно нарушения хромосомного типа *Рис. 4* [Агабейли, 1991]. Проращивание опытных семян в растворах фермента пероксидазы приводило к снижению относительного количества aberrаций хромосомного типа в вариантах с различными концентрациями пероксидазы, в то же время относительное число микрофрагментов возрастало, соответственно, в 2,3 раза.



*Рис. 3.* Влияние пероксидазы на спектр структурных мутаций хромосом семян скерды находившихся в условиях ДКП

**Каталаза** - ( $H_2O_2$ :  $H_2O_2$  оксидоредуктаза, 1.11.1.6.) содержит 4 одинаковые субъединицы, в каждой из которых имеется по одной группе гема с трёхвалентным железом. Каталаза и глутатионпероксидаза относятся к ферментам, использующим в качестве субстрата перекись водорода. Каталаза ускоряет реакции двух типов - каталазную и пероксидазную [Панченко, Герасимов, Антоненков, 1981]. Каталаза - широко распространенный фермент, способный метаболизировать перекись водорода и при определенных условиях органические перекиси. При пероксидазном типе реакции обезвреживание перекиси сопровождается окислением метаболитов и ксенобиотиков. Предполагают существование сложных механизмов регуляции активности фермента, включающих постсинтетическую модификацию молекул.

Так, повреждение плазмидной рВR 322 ДНК свободными гидроксильными радикалами, генерируемыми системой аскорбат/Fe, подавлялось ингибиторами свободнорадикальных процессов, в том числе дисферроксиамином и каталазой, которые подавляли образование разрывов суперскрученной ДНК рВR 322 под действием аскорбата/Fe. Однако, как отмечают авторы, этот процесс усиливался при повышении температуры и добавлении в среду перекиси водорода [Schneider, Browning et al., 1988].

Таким образом, исходя из многочисленных литературных данных о механизме действия оксидаз, очевидна роль их в общем метаболизме клетки. В частности, показано увеличение активности каталазы в миокарде крыс, потреблявших этанол [Fahimi, Kino, Hicks, et al., 1979], заметное уменьшение цитотоксического и кластогенного эффекта перекиси водорода при добавлении каталазы в культуру клеток китайского хомячка и клеток эмбрионов золотистого хомячка [Tsuda, 1981]. Каталаза также эффективно повышает выживаемость клеток, обработанных ближним ультрафиолетовым светом [Eisenstark, Perrot, 1985].

Значительный интерес представляют работы, направленные на изучение влияния оксидаз на генетический аппарат, в том числе защитное действие каталазы и супероксиддисмутазы на радиационно индуцированные хромосомные aberrации лимфоцитов человека [Nordenson, 1978]. В дальнейшем защитное действие этих ферментов было подтверждено в ряде работ [Whiting, Wei, Stich, 1979; Andrae, Greim, 1980; Sudharsan, Raj, Heddle, 1980; Agabeyli, 1988; Agabeyli, Melikova, 1981; 1982; Agabeyli, Melikova, Mirza-zadeh, 1989; Agabeyli, Mirza-zadeh, Melikova, 1998; Агабейли, 1989; 1991]. В том числе была показана их способность снижать индуцированную мутабельность на различных объектах: каталаза и пероксид-дисмутаза, внесенные *in vitro* и *in vivo* снижали число индуцированных циклофосфамидом хромосомных разрывов и сестринских хроматидных обменов у мышей [Glatt, Reimer Flynn, 1982], мутагенность бенз(а)пирена ослаблялась введением окислительного фермента дигидродиальдегидрогеназой [Glatt, Vogel, Bentley, et al., 1980] у *Salmonella typhimurium* (штамма TA 98) до 30-60%, а для TA 1537 – 15-25%, aberrации хромосом и сестринские хроматидные обмены ингибировались при добавлении в среду культуры клеток лимфоцитов периферической крови супероксиддисмутазой [Emerit, Keck, Lewy et al., 1982].

Практически полное подавление aberrаций хромосом в эмбриональных фибробластах человека, образующихся при взаимодействии гистидина и перекиси водорода наблюдали в присутствии каталазы [Oya, Jamamoto, 1988]. Каталаза и супероксиддисмутаза снижают индуцированные ксантином и ксантинооксидазой aberrации хромосом, а каталаза – к снижению сестринских хроматидных обменов (СХО) – мутаций хромосом [Anderson, 1989]. Антимутагенная активность каталазы была установлена и в экспериментах по исследованию влияния этого фермента на спонтанную и индуцированную гамма-лучами мутабельность клеток *Allium fistulosum* [Агабейли, 1989]. Принимая во внимание наличие экспериментальных данных о связи действия антимутагенов с уровнем естественного мутирования [Агабейли, 1980; Алекперов, 1984], были проведены эксперименты, в которых проанализировано влияние каталазы на мутабельность хромосом в условиях высокой и низкой частоты естественных мутаций. Результаты проведенных исследований выявили зависимость проявления антимутагенной эффективности каталазы от уровня частоты спонтанной мутабельности. Проведена, также, сравнительная оценка генетической активности каталазы, пероксидазы и альфа-токоферола [Агабейли, 1991; Агабейли, Меликова, 1990; Agabeyli, Mirza-zadeh, Melikova, 1998] при модификации индуцированной нитрозогуанидином частоты ядерных хлорофильных мутаций у *Arabidopsis thaliana*. Результаты эксперимента выявили высокую эффективность всех трёх препаратов и по отношению к этому типу мутаций (таблица 18).

Таблица 18

**Модификация пероксидазой (П), каталазой (К) и токоферолом (Т) индуцированной нитрозогуанидином (НГ) частоты ядерных хлорофильных мутаций у *Arabidopsis thaliana* [Агабейли, 1991]**

Вариант опыта	Концентрация, мкг, мл	Анализировано стручков	Из них мутаций, %		t <sub>d</sub>	P	ФЭА
			n	M ± m			
НГ	-	232	39	16,8±2,45	-	-	-
П	10	113	5	4,42±1,93	4,6	<0,001	0,73
К	10	127	7	5,51±2,02	3,6	<0,01	0,67
Т	0,01	106	4	3,77±1,85	4,2	<0,001	0,77

Исследования показали, что антимутагенное действие оксидазных ферментов пероксидазы и каталазы связано с оптимизацией общего

уровня окислительных процессов, что экспериментально подтверждалось также ферментативной нормализацией клеточного деления [Агабейли, 1989; 1991; Меликова, 1993; Agabeyli, Mirza-zadeh, Melikova, 1998].

Эффективность антимуtagenного действия каталазы была значительно выше в экспериментах, в которых в качестве объекта использовали арабидопсис, в качестве индуктора мутаций - нитрозогуанидин (Таблица 18). Значимость объекта для проявления антимуtagenных свойств подтверждается данными о влиянии каталазы на индуцированные циклофосамидом абберации хромосом и сестринские хроматидные обмены у мышей [Glatt, Reimer, Flunn, 1982].

**Глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы.** Глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы рассматривают как естественные антимутагены [Hallier, Schroder, Muller et al., 1992; Warholm, Guttenberg, Mannervick et al., 1981]. **Глутатионпероксидаза** (глутатион:  $H_2O_2$  – оксидоредуктаза, I.П.1.9 – фермент, впервые открытый в 1957 г. [Mills, 1957] катализирует разрушение перекисей с помощью восстановленного глутатиона и образованием окисленного глутатиона, защищает гемоглобин от окислительной денатурации перекисью водорода и аскорбиновой кислотой. Впоследствии была обнаружена способность этого фермента использовать в качестве субстрата не только перекись, но и органические гидроперекиси. Глутатионпероксидаза - селенофермент, катализирует разрушение гидроперекисей с использованием восстановленного глутатиона. В клетке глутатионпероксидаза локализована главным образом, в цитозоле - 70%, а остальная часть её содержится в матриксе митохондрий [Flohe L. Guntzler, 1973]

**Глутатионтрансферазы** являются селеннезависимыми глутатионпероксидазами и представляют собой семейство ферментов, защищающих ткани от повреждений, индуцированных электрофильными метаболитами эндогенных и экзогенных соединений, катализируя реакции между глутатионом и электрофильными группами различных мутагенов [Ketterer, 1988]. Глутатионтрансферазы (некоторые из них) действуют как пероксидазы и выполняют важные функции против оксидативных и алкилирующих канцерогенов [Warholm, Guttenberg, Mannervick et al., 1981]. В дальнейшем генозащитное действие этих ферментов было подтверждено многочисленными исследо-

ваниями [Whiting, Wei, Stich, 1980; Singh, Reimer, Flunn, 1982; Nagao, Wakabayashi, Suwa et al., 1985] и др. При обсуждении защитной роли этих ферментов при мутагенезе и канцерогенезе, особое внимание уделяется образованию гидроперекисей, катализируемых глутатион-трансферазами и использованию генной экспрессии глутатион-трансфераз в качестве маркера опухоли при гепатоканцерогенезе. На основании полученных данных, было выдвинуто предположение, что уровни глутатиона и глутатионтрансфераз могут быть использованы для оценки злокачественной потенции клеток, а в основе многих антиоксидантных и антиканцерогенных реакций лежит участие глутатиона и глутатионтрансфераз [Ketterer, 1989]. Имеются данные о протекторной роли глутатионтрансфераз в ингибировании липидной перекисидации у рыб, подвергнутых комбинированному воздействию гербицида 2,4-Д, азинфосметил и фосфорорганического инсектицида [Oruc, Uner, 2002].

**Супероксиддисмутаза (СОД).** Антиоксидантный фермент супероксиддисмутаза (СОД; КФ 1.15.1.1) был обнаружен в конце 30-ых годов XX века Манном и Кеилином [Mann, Keilin, 1938] как медьсодержащий белок и назван гемокупреином, затем эритрокупреином. Предполагали, что биологическая роль этого белка заключалась в запасании ионов меди. Только в 1969 г. Мак-Корд и Фридович [McCord, Fridovich, 1969], выявили, что гемокупреин является ферментом, катализирующим реакцию дисмутации супероксидных радикалов ( $O_2^{\cdot -}$ ). Так, этот фермент получил название супероксиддисмутазы. В 1970-е годы из *E. coli* были выделены ферменты с аналогичной функцией, но вместо ионов меди и цинка в активном центре они содержали ионы железа [Yost, Fridovich, 1973] или марганца [Keele et al., 1970]. Кроме CuZn СОД обнаружилось существование ещё-двух изоформ СОД- Mn СОД и Fe СОД. Исследования показали присутствие СОД в клетках живых организмов разного уровня организации: растений [Beauchamp, Fridovich, 1973], человека [Nyman, 1960], животных [McCord, Fridovich, 1969], микроорганизмов - грибов [Rapp et al., 1973], бактерий [Keele et al., 1970] и др.

В клетках животных, где фермент был впервые обнаружен, присутствуют только CuZnСОД и MnСОД [Wanders, Denis, 1992], а в клетках прокариот-FeСОД и MnСОД [Keele et al., 1970; Yost, Fridovich, 1973]. Согласно литературным данным выявлено большое сходство молекулярных свойств растительной CuZnСОД с такой же, обнару-

женной в клетках животных и человека [McCord, Fridovich, 1969; Beauchamp, Fridovich, 1973].

Основной причиной появления свободных радикалов (СР) в клетке считают случайные отказы (ошибки функционирования) в окислительно-восстановительных системах клетки [Кольтовер, Кутлахмедов, 1980]. Следствием отказов является появление активных свободных радикалов (супероксидные радикалы кислорода  $O_2^-$ , радикалы аскорбата и другие), которые инициируют повреждения мембранных белков и липидов и в том числе свободнорадикальное перекисное окисление липидов. Изучению СОД уделяется много внимания, так как ей отводится важная роль в защите клеток и тканей от окислительной деструкции. Супероксидные радикалы являются первичными продуктами одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода, в тоже время, они являются источником образования других, в том числе и более реакционноспособных, активных форм кислорода (АФК) [Мерзляк, 1989]. Пероксид водорода, гидроксильные и гидроперекисные радикалы, синглетный кислород и пероксинитрит являются продуктами превращения радикалов [Prylor, Squadrito, 1995].

Свободнорадикальные отказы привели бы к гибели клетки, если бы клетка не имела эффективной и надёжной системы защиты против СР. Главным элементом системы защиты клетки против свободнорадикальных отказов является СОД. Супероксиддисмутазы различных типов различаются по чувствительности к ингибиторам и другим эффекторам. В связи с этим имеет место структурное резервирование защитного механизма как метод надёжности системы защиты. В то же время, надёжность ферментативной защиты повышается благодаря компартиментации защитных ферментов. Так, согласно имеющимся данным, в клетках печени около 84% СОД находится в цитозоле, остальная в митохондриях [Tyler, 1975]. Согласно существующим данным СОД присутствует в клетках растений, там, где происходят окислительно-восстановительные процессы, т.е. практически во всех её компартаментах, в том числе и апопласте. В частности наиболее часто встречающейся является CuZnСОД. В исследованиях последних лет она обнаружена в цитозоле, хлоропластах, митохондриях, пероксисомах, апопласте. Компартиментация характерна также для каталазы и пероксидазы [Oshino, Chance, 1977]. С точки зрения теории надёжности, старение живой системы связано с уве-

личением интенсивности износных отказов её элементом, т.е. истощением антиоксидантной системы организма. Это подтверждали исследования проведенные на мышах и крысах, показавшие, что старение животных сопровождалось снижением активности СОД в печени [Reiss, Gershon, 1976].

СОД играет важную роль в защите клеток и тканей от окислительных повреждений возникающих в процессе роста и развития растений и при действии неблагоприятных факторов. Функционирование СОД сопровождается образованием пероксида водорода, являющегося ингибитором СОД, в связи с чем, предполагают, что эффективное функционирование фермента в значительной степени определяется функционированием других компонентов системы защиты, в том числе тех, которые удаляют пероксид водорода (каталаз, пероксидаз) и ферментов аскорбат-глутатионового цикла.

Несколько позже, как уже отмечалось, была обнаружена и связь окислительно восстановительных ферментов с хромосомами, также участие глутатионпероксидазы в ферментативной репарации повреждённой ДНК [Tan, Mayer, Ketterer et al., 1988]. Было высказано предположение, что взаимодействие между родственными группами и супероксиддисмутазными типами в период развития и селективного приспособления является функцией генетического происхождения [Lorimer, 1979]. Многочисленные литературные данные о механизме действия оксидаз свидетельствовали о их важной роли в общем метаболизме клетки.

Важность исследований в области исследований антимуtagenных факторов, в том числе влияющих на репарацию у бактерий отмечена, также, в обзоре имеющей из-за связи мутагенеза с канцерогенезом отношение к здоровью человека [Kuroda, Inoue, 1988]. Были получены данные о антимуtagenном потенциале супероксиддисмутазы, которые свидетельствовали о важности этого фермента как компонента антимуtagenной системы. В числе ряда работ была показана способность супероксиддисмутазы и каталазы снижать частоту спонтанной и индуцированной метилметансульфонатом аббераций хромосом в лимфоцитах человека [Morgan, Cone, Elgert, 1976], а также, мутагенное действие блеомицина по тесту генных мутаций в культуре клеток китайского хомячка [Nordenson, Beckman, Beckman, 1976; Nordenson, 1977; 1978]. В дальнейшем защитное действие этих

ферментов было подтверждено в многочисленной серии экспериментальных работ [Whiting, Wei, Stich, 1979; Andrae, Greim, 1980; Sudharsan, Heddle, 1980].

Полученные данные показали, что истощение таких внутриклеточных антиоксидантных защитных систем, как ферменты детоксикации могут приводить к увеличению спонтанной и индуцированной мутабельности. Позже это было продемонстрировано на примере супероксиддисмутазы и каталазы [Lesko, Trpis, Yang, 1985]. Аберрации хромосом и сестринские хроматидные обмены ингибируются при добавлении в среду культуры клеток лимфоцитов периферической крови супероксиддисмутазой [Emerit, Keck, Levy et al., 1982]. Супероксиддисмутаза подавляет индуцированные дофамином разрывы нитей в ДНК фибробластов человека [Moldeus, Nordenkjold, et al., 1983]. Супероксиддисмутаза, каталаза и L-цистеин снижают уровень спонтанных и индуцированных митомицином С аберраций хромосом в клетках 4-х линий фибробластов - нормальной и от больных анемией Фанкони [Sudharsan, Heddle, 1980].

Таким образом, приведенные данные свидетельствовали о важной общебиологической роли оксидазных ферментов и в том числе, как это отмечалось выше, существование болезней патогенез которых возникает из нарушения того или иного компонента пероксидазной системы или пероксидазосомы в целом [Роговин и др., 1977] положило начало тенденции к поиску патогенетического начала на уровне молекул-молекулярная патология – цитогенетика. Результаты проведенных в этом направлении многочисленных работ свидетельствовали о связи пероксидаз с генетическими процессами в клетке.

### 3. РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Сохранение биоразнообразия предопределяет необходимость осуществления исследований и практических мер не только по охране среды обитания и мобилизации видов растений и животных для их сохранения в искусственных и естественных условиях и посредством мобилизации в генетические банки. Наряду с этими мерами важное значение имеет оценка степени уязвимости видов и роль в этом процессе их природной устойчивости для прогноза их уязвимости и управления этими процессами [Агабейли, 1989; 2003]. Устойчивость природных и культивируемых видов предопределена рядом факторов, среди которых немаловажное значение имеет содержание или активность тех или иных метаболитов. В результате проведенных исследований установлено, что генетическая резистентность видов может быть связана с такими метаболитами, которые содержат сульфгидрильные группы, а также другие метаболиты [Граевский, Тарасенко, 1972]. Существует ряд экспериментальных данных, характеризующих значение некоторых метаболитов в устойчивости генетической системы к действию факторов различной природы. Экспериментально также показано, что низменные и горные репродуктивные формы сильно различаются по своей устойчивости таким образом, что облучение их семян дозой 6 кр увеличивало мутабельность первых почти в 10 раз, не влияя на этот показатель у вторых [Нурджан, Постушенко-Стрелец, 1968]. Аналогичная закономерность выявлена для популяций эгилопсов, произрастающих в естественных условиях на различных уровнях вертикальной зональности. В частности, исследования, проведенные с популяциями пяти видов эгилопсов, произрастающих в низменности и в горах, показали, что, несмотря на различную степень экстремальности среды обитания, спонтанная мутабельность у них характеризуется одинаковыми значениями уровня абберраций хромосом. В случае индукции мутаций физическими или химическими факторами большую устойчивость проявляли растения, полученные из семян, сформированных в гор-

ных условиях. При этом установлена обратная корреляционная связь между эндогенным содержанием токоферолов и уровнем спонтанной или индуцированной мутабельности [Кульгавин, Алекперов, 1977; Алекперов, 1984].

Существует ряд экспериментальных данных, характеризующих значение некоторых метаболитов в устойчивости генетической системы к действию мутагенных факторов различной природы. Так, показано [Lai, Butler, Mathey, 1980], что такие компоненты растений, как хлорофилл, каротин и некоторые другие, являются факторами, обеспечивающими защиту от генотоксических продуктов, имеющихся в самих растениях и поступающих из окружающей среды [Stich, Rosin, Powrie, 1981].

В целом антимуtagenные компоненты растений рассматриваются с одной стороны как один из факторов, влияющих на стабилизацию темпов мутирования природных популяций, с другой – как необходимый элемент, нейтрализующий эффект эндогенных и экзогенных мутагенов, содержащихся в пище [Ames, 1983; Ramel, Alekperov, Ames et al., 1986].

Указанная закономерность характерна также для метаболитов, содержащихся в клетках животных. Так, хлорид кобальта, являющийся нормальным метаболитом плаценты млекопитающих, обладает выраженным антимуtagenным действием и, можно полагать, является элементом в эволюционно сложившейся системе защиты эмбрионов от генотоксических агентов. Это подтверждается тем, что экстракты плаценты характеризуются универсальностью антимуtagenных эффектов у целого ряда млекопитающих, включая и приматов [Komura, Minakata, Nakanishi et al., 1981].

Многообразие естественных систем защиты и восстановления предполагают наличие значительного числа метаболитов, количество и активность которых могут быть значимыми в детерминации генетической устойчивости. Наличие среди них веществ ферментной природы является весьма вероятным, поскольку с одной стороны процессы репарации являются ферментативными, с другой, существуют прямые экспериментальные данные об антимуtagenности эндогенного введения репарационных ферментов [Порошенко, 1995; Агабейли, Мамедова, 2006; Sankar, 1999].

Приведенные в предыдущих разделах данные об антимуtagenности исследуемых препаратов показали, что антиоксиданты и антиоксидантные ферменты также могут быть факторами, предопределяющими резистентность генетического аппарата. Ниже приводятся данные о характере корреляционных отношений между генетической устойчивостью и активностью антиокислительных ферментов.

### 3.1. Влияние экстремальных факторов на активацию пероксидазных ферментов

Значение пероксидазы как фермента, обеспечивающего нормальный ход окислительных процессов при различного рода неблагоприятных воздействиях не подлежит сомнению. При этом активация антиокислительных ферментов является характерной реакцией, имеющей свое проявление на различных объектах и при различных типах патологических процессов [*Chattopadhyay, Nandi, 1976; Menzel, 1979; Yamamoto, Saito, Sakurado et al., 1977; Fragu, Nataf, 1976*].

Сравнительное изучение состава изоферментов пероксидазы у растений, занимающих различное филогенетическое положение, показало, что существуют некоторые более постоянные субъединицы пероксидазы, которые определяются у отдаленных филогенетически растений и при этом у каждой такой группы растений имеется одна изопероксидаза, обладающая максимальной активностью, и несколько изопероксидаз с меньшей активностью. Результаты проведенных в этом направлении работ позволили выдвинуть предположение, что в эволюции пероксидазной функции принимали участие два регуляторных механизма – один регулирует постоянство некоторых изоферментальных форм, главным образом, с высокой активностью, а другой – появление новых изопероксидаз в связи с адаптацией растений в филогенетических и онтогенетических аспектах [*Mazau, 1976*].

Многочисленные исследования показали, что влияние экстремальных факторов среды приводит к активации пероксидазных ферментов в различных тканях и органах живых организмов [см. *Агабейли, 1989; 2002*].

Сравнительное изучение митохондриальной и цитоплазматической супероксиддисмутазы при старении фибробластов человека в культуре [*Somville, Remucle, 1980*] показало незначительное возрастание

активности супероксиддисмутазы в митохондриях и цитоплазме и повышение уровня свободных радикалов. Было выдвинуто предположение, что повышенная или пониженная активность супероксиддисмутазы (СОД) является патогенетическим фактором в проявлении некоторых болезней [Bannister, 1984]. Повышенная активность супероксиддисмутазы-I показана, при синдроме Дауна [Brooksban, Balazs, 1984], которая была подтверждена и другими исследователями [Mayes, Muneer, Silfers, 1984]. Так, авторы показали увеличение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах, лейкоцитах, мозге больных с синдромом Дауна. Считают, что увеличение активности СОД в эритроцитах этих больных приводит к повышению содержания перекиси, которая превращаясь в гидроксилрадикал, вызывает усиление перекисного окисления липидов и ускорение клеточной гибели.

В опубликованных обзорах, в том числе о функции и молекулярном механизме действия гем-содержащих пероксидаз, приводятся данные об участии свободных радикалов и гемового железа в образовании фермент - субстратных комплексов и обеспечении каталитической активности на широком спектре методов исследования свойств ферментов из различных источников [Dunford, Stillman, 1976]. В этих работах обсуждаются также перспективные направления исследований, связанных с функционированием пероксидаз и их участием в физиолого-биохимических процессах растений. Рассматривается возможность использования этих параметров в качестве биоиндикаторов устойчивости растений к патогенам, а также абиотическим и антропогенным факторам среды. Являясь одним из главных ферментов, присутствующем как в растительном, так и животном организме, классическая пероксидаза обладает широким спектром биологической активности, что обуславливает её применение в практической медицине и исследованиях [Карташова, Руденская, Юрина, 2000].

Пероксидазная система играет важную роль в иммунных реакциях растений. Исследование пероксидазных изоформ в листьях *Zea mays* под влиянием хронической радиации зоны Чернобыля – 10-километровой чернобыльской зоны, выявило различия в контрольных и облучённых тканях по содержанию изоферментов и общего белкового спектра. Максимальная доза поглощаемой растениями за вегетационный период составляла 0,79 Гр. Предполагается, что низкие

уровни хронического облучения могут нарушать транскрипционные процессы и изменять белки в облучённых растениях [Prokhnevsky, 1998]. Выявлена существенная роль пероксидазы в реакции листьев кукурузы на засуху [Djakovic, Stikic, Hadzi-Taskovic, 1998].

Антиоксидантная активность пероксидантной системы показана [Иванова, Вадина, 2000] в ядрах клеток в постэмбриональном морфогенезе растений. Исследование взаимосвязи между активностью пероксидазы с высотой растения и весом зёрен у 7 сортов пшеницы *T. aestivum* L., относящихся к различным генотипам и их потомкам  $F_{1n}$ , обнаружило хорошо заметную обратно пропорциональную зависимость между уровнем пероксидазы, величиной растения и весом его зёрен. Изучение спектра изопероксидаз *A. nipponicum*, принадлежащих к 5 популяциям, произрастающим в различных префектурах Японии, показало определённую вариабельность молекулярных форм фермента как внутри популяции, так и при переходе от одной популяции к другой [по Агабейли, 2002]. Исчезновение некоторых изопероксидаз у тех или иных популяций обсуждалось с точки зрения концепции «генетического дрейфа» [Beelen, Fheistma, et al., 1979]. Следует отметить, что уровень фенотипического проявления различных изоферментов и белков определяется в онтогенезе не только активностью соответствующих структурных генов, но и влиянием различных генов модификаторов. Архитектурные гены контролируют локализацию фермента в том или ином клеточном органоеде. Сдвиг во внутриклеточной локализации фермента и, тем самым, пространственное распределение его активности внутри клетки контролируется генетическим фактором, тесно сцепленным или идентичным с геном, детерминирующим структуру и активность фермента. Такое перераспределение фермента отражается на клеточном метаболизме, на функциональном состоянии клеток и является важным фактором посттранскрипционной регуляции. Существование изоферментов увеличивает метаболические потенции организмов и защищает их от утраты ряда функций при мутациях или стресс-воздействиях. В обзоре, посвященном молекулярной генетике СОД у растений [Scandalios, 1997], дан сравнительный анализ свойств антиоксидантных систем у высших растений на примере кукурузы, охарактеризованы гены семейства СОД, описаны механизмы ответа генов супероксиддисмутазы на стрессы, вызываемые факторами окружающей среды.

Результаты ряда исследований, свидетельствуют о важной роли антиоксидантных ферментов в процессе метаболических процессов при стресс-воздействиях и их регуляции в различных растительных системах [Kawashima Miko, Takeda Kosaku, et al., 1999; Sakihama Yasuko, Yamasaki Hideo, 1999; Xia Lihua, Guo Jixun, 2000; Kuk et al., 2003; Kaminska-Rozek, Pukacki, 2004; Kuzniak et al., 2004]. В частности, в серии работ последних лет было показано: возможность использования изоферментной системы СОД, включающей три полиморфных локуса, в качестве генетического маркера для сортовой идентификации кормовых бобов [Власова, Зятчина, 2000], появление новых форм фермента и активацию пероксидазы индуцируют влияние низких температур на сложные образцы озимой пшеницы [Rovacs, Fejer, Devay, 1979]. Изучению биохимических механизмов адаптации растений к техногенным и антропогенным факторам посвящено много работ. В частности, действие гербицидов группы сим-триазинов и фенола на растения характеризуются стимуляцией процессов хемиллюминесценции, увеличением активности глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы [Гришко, 1999]. Аналогичный эффект отмечен при действии малых доз радиации.

Изменение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы у растений после 12 ч. стрессового воздействия фтора связывают с адаптацией ферментной системы глутатионпероксидазы и её активным участием в процессах связывания, как перекисных радикалов, так и продуктов их метаболизма в клетке. Исследование влияния гербицидов 2,4-Д и диалена, а также мочевины и аммиачной селитры на перекисное окисление липидов и изменение проницаемости биомембран у пшеницы и гречихи татарской для выявления причин устойчивости этого сорняка к указанным препаратам показало [Богданова, 1986], что пероксидаза включается в детоксикацию гербицидов путём введения ОН - группы в молекулу препарата. В работе показана также корреляция между уровнем активности фермента и устойчивостью растений к изученным гербицидам и установлено участие пероксидазы в антирадикальной защите.

Активация антиоксидантных ферментов при неблагоприятных воздействиях является ответной реакцией на увеличение продуктов перекисного окисления и, в том числе, радикалов супероксида при их воздействии, которая обеспечивает защиту клеток и тканей растений от повреждения.

Представленный материал свидетельствует о применении различных подходов в изучении роли индуцированной системной устойчивости у растений. В связи с выявленным сложным взаимодействием между растениями, травоядными насекомыми и фитопатогенными грибами для изучения индуцированной системной устойчивости для обсуждения и применения представляет интерес интегрированный подход, предусматривающий все типы индуцированной защиты [Heil, 2000; Heil, Bostock, 2002]. В их числе проведение исследования ограниченного числа механизмов устойчивости, с использованием разных видов растений, что позволило обобщить полученные результаты и изучить разные типы индуцированной устойчивости. В работе дан анализ ряда механизмов, которые могут ассоциироваться со стресс-толерантностью, в том числе реакции растений на абиотический стресс, их физиологические и молекулярные аспекты. Отмечается, что абиотический стресс, включающий такие типы, как засуха, засоление, специфическая токсичность ионов, низкая и высокая температура, химическое загрязнение, анаэробиз, свободные радикалы, облучение и др., вызывает у растений морфологические, физиологические, биохимические и молекулярные изменения, негативно влияющие на рост и продуктивность растений. Использование новых молекулярных тестов для выявления механизмов контроля толерантности к водному стрессу базируется на недавних открытиях экспрессии специфичных белков (структурных и энзиматических) и/или осмолитов и/или других эффекторов. Серии защитных реакций растений разделяют на локальные (реакции индуцируемые в месте проникновения патогена) и индуцированные системные защитные реакции. Обнаружение генов, участвующих в передаче сигнала для индуцированной системной устойчивости, их клонирование и анализ функций соответствующих белков способствовали пониманию процессов, регулирующих активацию защитных реакций у растений. Были получены доказательства важной роли системной защиты в проявлении устойчивости растений к биотическому стрессу [Heil, Bostock, 2002; Dmitriev, 2004].

Значение оксидазных ферментов в детерминации устойчивости к заболеваниям является универсальным свойством, проявляющимся и на животных. Об этом свидетельствуют данные об увеличении активности пероксидазы и каталазы при воспалительных процессах, интоксикации [Агабейли, 1989; 2002]. Приведенные выше данные свидетельствуют об огромном значении оксидазных ферментов, в

том числе пероксидазы, обеспечивающих нормальный ход окислительных процессов при различного рода неблагоприятных воздействиях. В тоже время, результаты многочисленных работ показывают, что состояние антиоксидантной недостаточности (так называемая свободнорадикальная патология или синдром пероксидации), как неспецифическая реакция, способствует развитию различных заболеваний (лучевая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма и др.) [см. Агабейли, Мамедова, 2006]. Получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, позволяющие считать, что патобиохимические и патоморфологические изменения, наблюдаемые при синдроме пероксидации в артериях и во внутренних органах, во многом сходны с проявлениями атеросклероза и старения, являясь следствием недостаточности физиологической антиоксидантной системы [Hodis, Wendy, Sevanian, 2001]. Увеличение активности пероксидазы установлено в органах и тканях растений, животных и человека при различных патологиях, в том числе отмечено повышение активности пероксидазы при синдроме Пендера, сочетающимся с гипотиреозом у человека [Yamamoto, Saito, Sakurada et al., 1976] в щитовидной железе крыс при прогрессировании йодной недостаточности [Fragu, Natal, 1976]. Это подтверждают также данные, полученные на людях [Chang, Chucwell, Doerge, 1999].

Исключительно важное значение антиоксидантных ферментов, в том числе супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, пероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, цитохрома С в общем метаболизме растительных и животных тканей, разнообразии реакций катализируемых ими, важности физиологических процессов, в которых они принимают участие, свидетельствовало о необходимости дальнейшего изучения как общебиологической роли оксидазных ферментов так и отдельных аспектов их действия, в том числе влияющих на формирование устойчивости генетических систем.

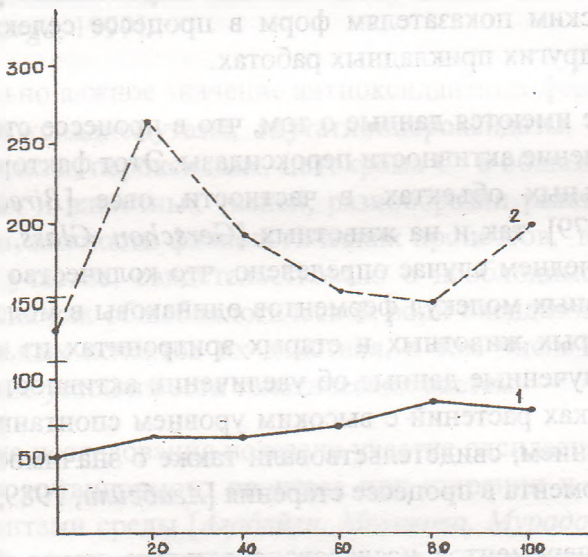
Генетические исследования показали участие оксидазных ферментов в регуляции мутационного процесса при старении и его индукции генотоксикантами среды [Агабейли, Меликова, Мурадова, 1983; Агабейли, 1989]. Антиоксидантные ферменты, устраняющие токсическое действие метаболитов кислорода и свободно-радикального окисления, входят в комплекс антимуtagenных ферментов клетки [Гончарова, 1993; Агабейли, 1989; 2002; Агабейли, Мамедова, 2006]. Функциональная значимость антиоксидантов и антиоксидантных

ферментов как природных элементов, корректирующих мутационный процесс и обеспечивающий сохранение генофонда, подтверждается не только результатами экспериментов по антимутагенному действию их при экзогенном введении [Agabeyli, Melikova, 1982]. Об этом свидетельствуют, также, результаты экспериментов в которых анализировались корреляционные взаимоотношения между количественным содержанием ферментов и их активностью [Agabeyli, 1989; 1991]. Эти данные характеризуют факт изменения активности ферментов при действии экстремальных факторов. Получена также и прямая экспериментальная характеристика корреляционных отношений между уровнем мутабельности и ферментативной активностью [Agabeyli, 1989; 1991]. Результаты исследований, проведённых на разных объектах (*Triticum aestivum* L., *Aegilops trinucialis* L., *Allium fistulosum* L.), с разнохарактерными мутагенами и антимутагенами выявили существование положительной корреляционной взаимосвязи между соотношением количественных показаний аберраций хромосом и степенью пострадиационного активирования пероксидазы [Agabeyli, Меликова, Мурадова, 1983; Agabeyli, Melikova, 1982], что свидетельствовало об определённой функциональной значимости в мутационном процессе фермента пероксидазы и возможности использования этого подхода для определения устойчивости по генетическим показателям форм в процессе селекции или при проведении других прикладных работах.

В литературе имеются данные о том, что в процессе старения имеет место увеличение активности пероксидазы. Этот фактор выявлен как на растительных объектах, в частности, овсе [Birecka, Chaskes, Goldstein, 1979], так и на животных [Gerschon, Glass, Allison et al., 1982]. В последнем случае определено, что количество ферментов и доля неактивных молекул ферментов одинаковы в молодых эритроцитах из старых животных и старых эритроцитах из молодых животных. Полученные данные об увеличении активности пероксидазы в проростках растений с высоким уровнем спонтанной, обусловленной старением, свидетельствовали также о значимости показателей этого фермента в процессе старения [Agabeyli, 1989; 2002].

В серии экспериментов исследовано влияние гамма-облучения на активность фермента в семенах и проростках пшеницы (сорт «Кавказ»). Облучение было проведено в дозах от 20 до 100 Гр. Результаты эксперимента приведены на Рис. 4. Рисунок характеризует различную чувствительность, связанную с активностью пероксидазы,

семян и проростков при их облучении. Семена характеризуются в целом минимальной метаболической активностью, не изменяя в заметной степени пероксидазной активности. Другая реакция проявляется у проростков, которые, начиная с самой малой дозы, резко увеличивают пероксидазную активность. Несмотря на некоторые колебания этого показателя, увеличение пероксидазной активности наблюдается при действии всех исследованных доз радиации. Экспериментально исследована ферментативная активность проростков из семян, хранившихся после облучения в течение 15 дней. Результаты опытов представлены на *Рис. 5*, из которого видно, что с ростом дозы облучения возрастает активность пероксидазы. Однако, сопоставление данных *Рис. 4 и 5* показывает, что хранение облученных семян в течение 15 дней не приводит к заметным изменениям в ферментативной активности. Можно полагать, что 15-ти дневный срок хранения является недостаточным для возникновения изменения в ферментативной активности. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что экстремальные факторы, в том числе мутагенные, вызывают увеличение пероксидазной активности, что можно рассматривать как проявление неспецифической реакции на повреждение различной природы [Агабейли, Мехмиев и др., 1980; Agabeili, Melikova, 1981].



*Рис. 4.* Влияние разных доз гамма-облучения на активность пероксидазы в семенах (1) и проростках (2) семян пшеницы сорта Кавказ. По осям абсцисс – доза, Гр; ординат – активность фермента, в условных единицах

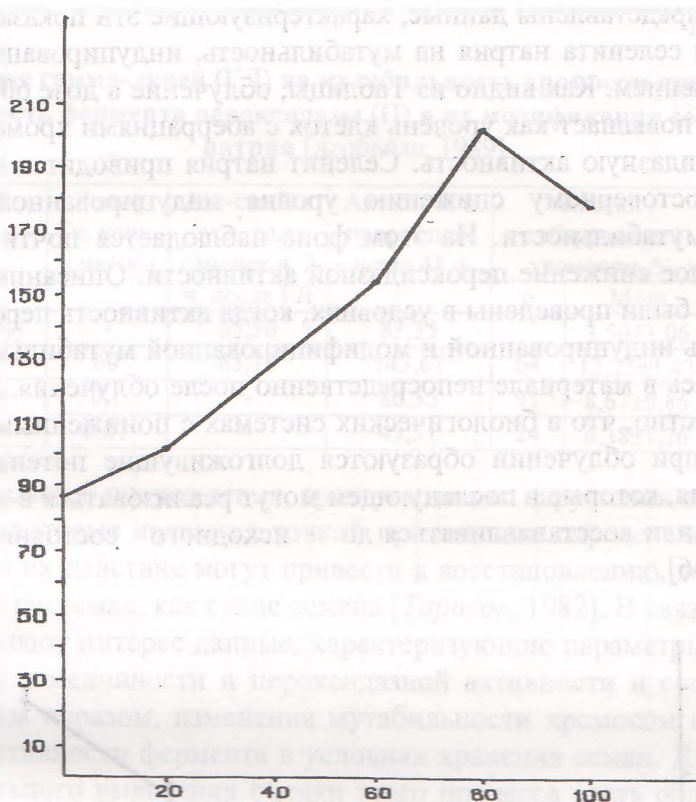


Рис. 5. Влияние гамма-облучения на активность пероксидазы в проростках из семян пшеницы, хранившихся после облучения 15 суток. По осям абсцисс – доза, Гр; ординат – активность фермента, в условных единицах

### 3.2. Исследование характера мутабельности хромосом и пероксидазной активности при действии мутагенных и антимутагенных факторов

Как было показано выше, влияние мутагенов приводит к возрастанию пероксидазной активности у пшеницы, что также имело место при действии экстремальных факторов различной природы на многих биологических объектах. Параллельно проведенный учёт аберраций хромосом показал, что этот эффект сопровождается увеличением уровня мутабельности хромосом (рис.6). Особый интерес вызывало исследование характера мутабельности и пероксидазной активности в условиях модификации мутаций антимутагенами. В таб-

лице 19 представлены данные, характеризующие эти показатели при действии селенита натрия на мутабельность, индуцированную гамма-облучением. Как видно из Таблицы, облучение в дозе 60 Гр закономерно повышает как уровень клеток с абберациями хромосом, так и пероксидазную активность. Селенит натрия приводит к статистически достоверному снижению уровня индуцированной гамма-лучами мутабельности. На этом фоне наблюдается почти пропорциональное снижение пероксидазной активности. Описанные эксперименты были проведены в условиях, когда активность пероксидазы и уровень индуцированной и модифицированной мутабельности определялись в материале непосредственно после облучения. Вместе с тем, известно, что в биологических системах с пониженным метаболизмом при облучении образуются долгоживущие потенциальные изменения, которые в последующем могут реализоваться в истинные мутации или восстанавливаться до исходного состояния [Лучник, 1966].

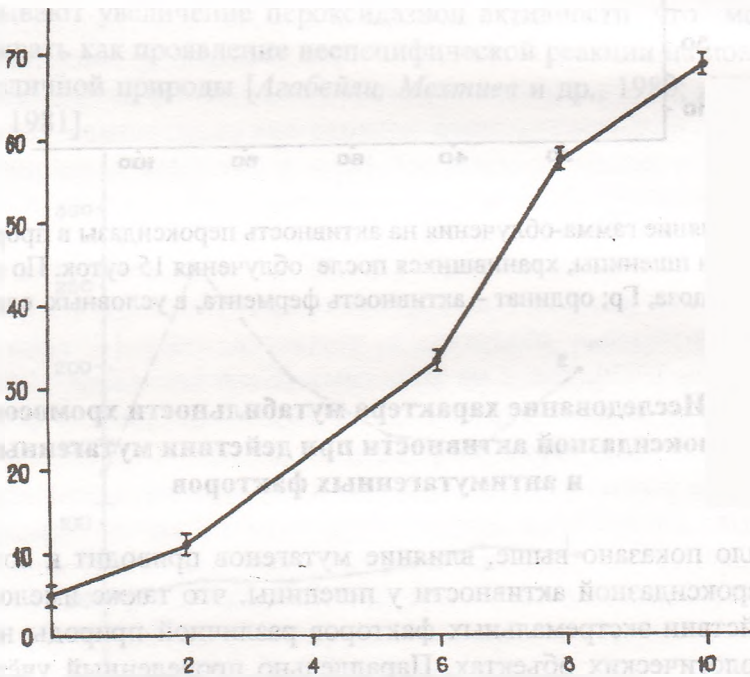


Рис. 6. Влияние разных доз гамма-облучения на мутабельность хромосом в клетках меристемы корешков пшеницы. По осям: абсцисс — доза, Гр; ординат — абберации хромосом, % [Агабейли, 1989]

Таблица 19

**Влияние гамма-лучей (ГЛ) на мутабельность хромосом пшеницы, активность фермента пероксидазы (П) и их модификация селенитом натрия [Агабейли, 1989]**

Вариант опыта	Доза в Гр, конц. в мкг/мл	Акт-сть П в усл. ед.в семенах ч. 2 ч. после ГЛ	Акт-сть П в проростках через 48 ч	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>diff</sub> (ГЛ-СН)
				n	M±m	
(Контроль)	-	55,30	83,33		3,50±1,06	-
ГЛ	60	63,13	143,67	64	12,25±1,43	-
Селенит натрия	0,1	-	86,35	91	8,67±0,86	2,3
	0,01	-	43,31	24	6,38±1,26	3,1

Потенциальные повреждения, трактуемые как нарушения в структуре ДНК, которые являются точкой приложения определенных ферментов, и их действие могут привести к восстановлению, возникают и в таких системах, как сухие семена [Тарасов, 1982]. В связи с этим, представляют интерес данные, характеризующие параметры наследственной изменчивости и пероксидазной активности и сопоставление, таким образом, изменения мутабельности хромосом с колебаниями активности фермента в условиях хранения семян. Для экспериментального выявления оценки этого процесса часть облученных семян закладывалась в эксикатор над гранулированным КОН для хранения и исследовалась через 15 дней. Хранившиеся семена были пророщены и зафиксированы для цитогенетического анализа на фоне одновременного анализа пероксидазной активности. Результаты экспериментов представлены на рис. 7. Из рисунка видно, что на фоне закономерного повышения уровня аббераций хромосом в облученных и хранившихся семенах, возрастает также пероксидазная активность. Принимая во внимание имеющиеся литературные данные о значении увеличения активности пероксидазы в процессе старения [Birecka, Chaskes, 1979], можно полагать, что фактор хранения, даже не длительного, в некоторых случаях может влиять на этот процесс.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что повышение активности пероксидазы наблюдается не только при воздействии общих экстремальных факторов, но и влиянии таких специфических, каковыми являются мутагены. Введение в ростовую среду веществ, обладающих антимуtagenным действием, приводит как к уменьшению частоты аббераций хромосом, так и к снижению пероксидазной активности.

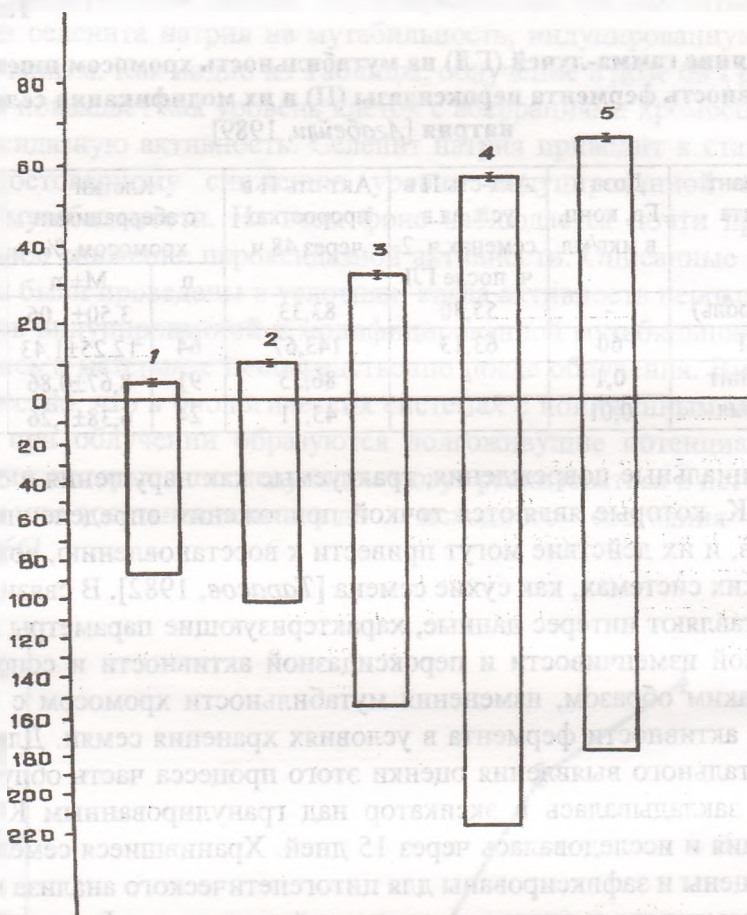


Рис. 7. Характеристика мутабельности хромосом и пероксидазной активности в проростках семян пшеницы, подвергнутых действию гамма-лучей и хранившихся 15 дней. По осям: абсцисс – варианты эксперимента; ординат вверх – аберрации хромосом, %; абсцисс вниз – активность фермента, в условных единицах. 1 – контроль; 2 – гамма-лучи 20 Гр; 3 – 40 Гр; 4 – 60 Гр; 5 – 80 Гр [Агабейли, 1989]

Данные о характере влияния антимутагенов на пероксидазную активность были получены впервые. Однако, тот факт, что в этих экспериментах был использован лишь один антимутаген, не позволял считать это заключение достаточно обобщающим и предопределил необходимость анализа экспериментальных данных, полученных при использовании других модификаторов мутационного процесса. В связи с этим заслуживают интерес эксперименты, в которых анализировалось влияние на мутабельность хромосом и активность перокси-

дазы альфа-токоферола, являющегося одним из наиболее изученных антимуагенов. Результаты эксперимента приведены на рис. 8.

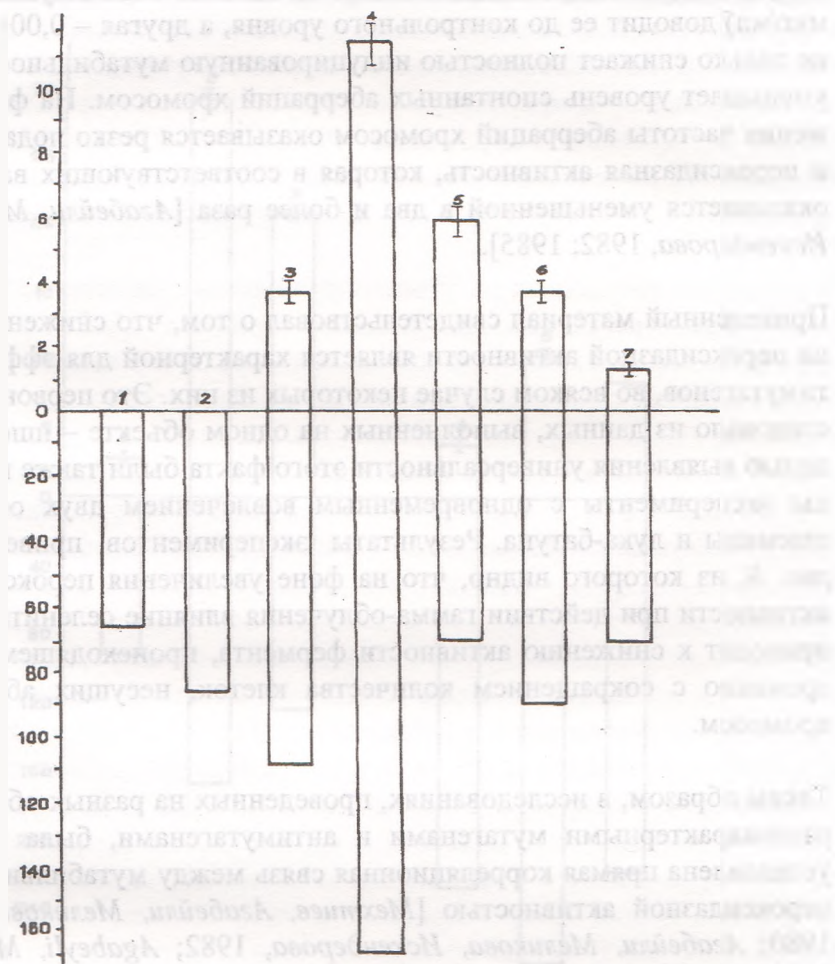


Рис. 8. Влияние альфа-токоферола на индуцированную гамма-лучами (ГЛ) мутабельность хромосом (%) и пероксидазную активность (ед/мл) в проростках пшеницы. По осям: абсцисс вверх и вниз – варианты эксперимента; ординат вверх – аберрации хромосом, %; вниз – активность фермента, в условных единицах. 1 – семена до облучения; 2 – семена после облучения; 3 – контроль, проростки; 4 – ГЛ, 60 Гр; 5 – альфа-токоферол, 0,1 мкг/мл; 6 – токоферол, 0,01 мкг/мл; 7 – альфа-токоферол, 0,001 мкг/мл [Агабейли, 1989]

Из рисунка видно, токоферол в исследованных концентрациях проявляет чётко выраженную антимуагенную активность, при этом

приведенные данные характеризуют высокую эффективность этого модификатора. В частности, не только снижается в 2-3 раза уровень индуцированной мутабельности, но и одна из концентраций (0,01 мкг/мл) доводит ее до контрольного уровня, а другая – 0,001 мкг/мл не только снижает полностью индуцированную мутабельность, но и уменьшает уровень спонтанных aberrаций хромосом. На фоне снижения частоты aberrаций хромосом оказывается резко подавленной и пероксидазная активность, которая в соответствующих вариантах оказывается уменьшенной в два и более раза [Агабейли, Меликова, Искендерова, 1982; 1985].

Приведенный материал свидетельствовал о том, что снижение уровня пероксидазной активности является характерной для эффекта антимуtagens, во всяком случае некоторых из них. Это первоначально следовало из данных, выполненных на одном объекте – пшенице. С целью выявления универсальности этого факта были также проведены эксперименты с одновременным вовлечением двух объектов: пшеницы и лука-батун. Результаты экспериментов приведены на рис. 9, из которого видно, что на фоне увеличения пероксидазной активности при действии гамма-облучения влияние селенита натрия приводит к снижению активности фермента, происходящему одновременно с сокращением количества клеток, несущих aberrации хромосом.

Таким образом, в исследованиях, проведенных на разных объектах с разнохарактерными мутагенами и антимуtagens, была впервые установлена прямая корреляционная связь между мутабельностью и пероксидазной активностью [Мехтиев, Агабейли, Меликова и др., 1980; Агабейли, Меликова, Искендерова, 1982; Agabeyli, Melikova, 1980;1981].

Полученные данные свидетельствовали об определенной функциональной значимости в мутационном процессе пероксидазы и возможности использования этого подхода для определения устойчивых по генетическим показателям форм в процессе селекции или других прикладных работах. В экспериментах по изучению цитогенетической активности оксидантов и некоторых антиоксидантов, их роли в последствиях инфекционного мутагенеза Н. Ильинский и др. показали [Ilinskikh, Zheleva, Ilinskikh, 1985] наличие положительной корреляции между частотой aberrаций хромосом и уровнем постин-

фекционной активации пероксидаз в фибробластах человека. Витамины А, Е, С и пероксидаза проявляли в данной системе клеток антимутагенные свойства, что авторы связывают с активацией оксидаз.

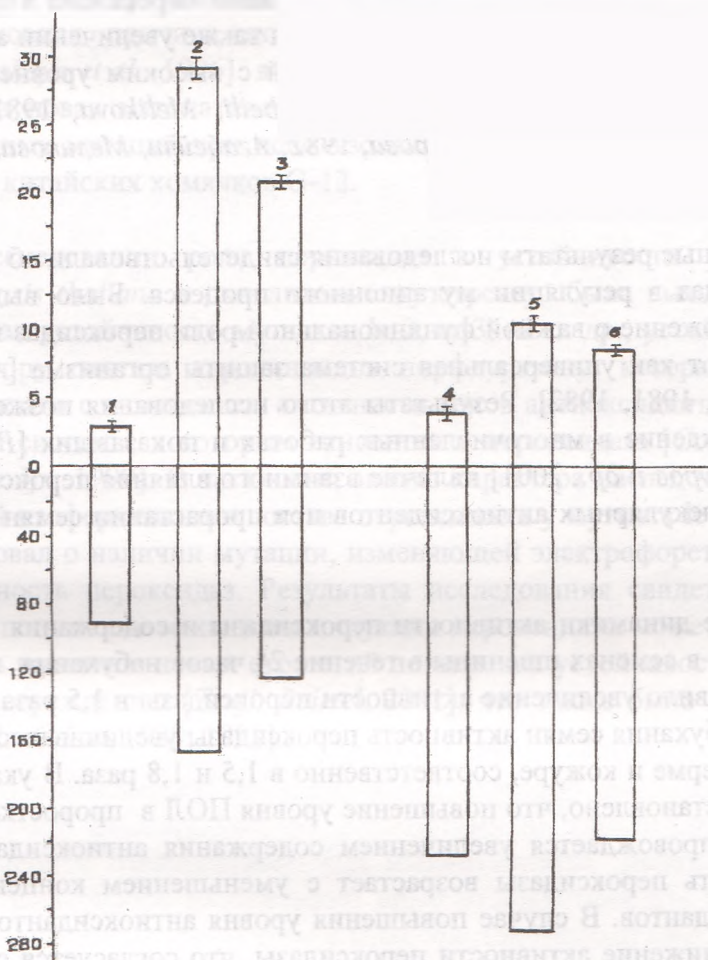


Рис. 9. Влияние селенита натрия на индуцированную гамма-лучами мутабельность хромосом и пероксидазную активность в проростках пшеницы и лука-батун: 1 – контроль, пшеница; 2 – гамма-лучи, 60 Гр; 3 – селенит натрия, 0,1 мкг/мл; 4 – контроль, лук-батун; 5 – гамма-лучи, 1 кр; 6 – селенит натрия, 0,1 мкг/мл [Агабейли, 1989]

Обоснованность этого предположения подтверждается имеющимися в литературе сведениями о противоопухолевой активности гiberреловой кислоты, которая вызывает умеренную регрессию карциномы Эрлиха, и что объясняется увеличением активности каталазы и пе-

роксидазы [Schwartz, 1967]. Эти результаты подтверждали полученные нами ранее экспериментальные данные о наличии положительной корреляционной взаимосвязи между частотой aberrаций хромосом и уровнем пострадиационной активации пероксидаз в проростках лука-батуна и пшеницы, эгилопсов, а также увеличении активности пероксидазы в проростках растений с высоким уровнем спонтанной мутабельности хромосом [Agabeili, Melikova, 1981, 1982; Агабейли, Меликова, Искендерова, 1982; Агабейли, Меликова, Искендерова, 1985].

Полученные результаты исследования свидетельствовали об участии пероксидаз в регуляции мутационного процесса. Было выдвинуто предположение о важной функциональной роли пероксидаз которые действуют как универсальная система защиты организма [Agabeili, Melikova, 1981, 1982]. Результаты этого исследования позже нашли подтверждение в многочисленных работах и показавших [Рогожин Верисотуров и др., 2001] наличие взаимного влияния пероксидазы и низкомолекулярных антиоксидантов при прорастании семян пшеницы.

Изучение динамики активности пероксидазы и содержания антиоксидантов в семенах пшеницы в течение 24 часов набухания при 5<sup>0</sup> и 24<sup>0</sup>С выявило увеличение активности пероксидазы в 1,5 раза. В процессе набухания семян активность пероксидазы увеличивалась также в эндосперме и кожуре, соответственно в 1,5 и 1,8 раза. В указанной работе установлено, что повышение уровня ПОЛ в проростках пшеницы сопровождается увеличением содержания антиоксидантов, а активность пероксидазы возрастает с уменьшением концентрации антиоксидантов. В случае повышения уровня антиоксидантов отмечалось снижение активности пероксидазы, что согласуется с аналогичными результатами полученными ранее на *Allium fistulosum* и *Triticum aestivum* [Агабейли, 1989]. Это предположение стыкуется с известными работами, в которых показано значение клеточных метаболитов в возникновении спонтанных мутаций [Алекперов, 1984; Агабейли, 1989; Агабейли, Мамедова, 2006; Гончарова, Кужир, Дубур и др., 1980; Гончарова, 1993]. Обосновано, также, представление о действии метаболитов кислорода и продуктов перекисного окисления как одного из причинных факторов спонтанных мутаций [Гончарова, 1993; Дмитриев, 2002]. Существующие данные об идентификации окислительных повреждений [Birnbom, 1986] и наличии

специальных систем для их устранения также свидетельствовали в пользу этого предположения. Окислительные процессы, в частности производные эндогенного окисления приводящие к повреждению ДНК, и их блокирование естественными антиоксидантами показаны как основная причина спонтанных мутаций [Rossman, Goncharova, Dolzhanskaya et al., 1996] в клетках млекопитающих. Авторами разработана новая математическая модель и метод измерения нормы спонтанных мутаций при использовании трансгенного *gpt* локуса в клетках китайских хомячков G-12.

При исследовании роли пероксидаз в устойчивости растений *Arabidopsis thaliana* к окислительному стрессу была выявлена повышенная устойчивость мутантов *le-2*, *et-3*, *nf* и др., устойчивых к ингибитору синтеза каротиноидов норфлуразону, которая может быть связана с изменением активности генов антиоксидантной ферментной системы, к которым относится и пероксидаза [Солдатова, Мухин и др., 1999]. В частности, анализ характера наследования изменений изоферментного состава пероксидазы у мутанта *le-2* свидетельствовал о наличии мутации, изменяющей электрофоретическую подвижность пероксидаз. Результаты исследования свидетельствуют, что понимание механизма индукции пероксидазы может способствовать развитию новых стратегий повышения устойчивости растений к повреждению [Tsuji, Reitzel, 2001], что также было показано ранее [Агабейли, 1989; 1991].

#### 4. МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТА СРЕДОВЫХ МУТАГЕНОВ ОКСИДАЗНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ

Антимутагенез, насчитывающий свою историю с 50-х годов нашего столетия, до последнего времени рассматривался как экспериментальный феномен и один из возможных подходов к изучению фундаментальных основ мутагенеза. В этом ключе рассматривались эффекты антимутагенов на различных объектах, оценивались возможности модификации предмутационных изменений, вызываемых факторами различной природы, исследовались возможности ингибирования мутагенеза на различных этапах поражения генетического аппарата [см.: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms* 1, II, III].

Возможности использования явления антимутагенеза для решения практических задач, связанных с контролированием процесса мутирования в условиях загрязнения среды мутагенами, были показаны позже [Алекперов, 1984; 1999; 2002; 2004; Агабейли, Мамедова, 2006; Дурнев, Середенин, 1999; Алекперов, 1982; 2002; Weisburger, 2002], когда оказались определенными основные направления практического приложения антимутагенеза, сформулированы требования к антимутагенам, перспективным для практического использования. Впервые эти возможности были теоретически обоснованы и экспериментально продемонстрированы в модельных экспериментах У.К. Алекперовым [Алекперов, 1976, 1979, 1984; 2002; Алекперов, 1982; 2002]. Принципиально важным было определение основных подходов к профилактике отдаленных генетических последствий загрязнения окружающей среды с выделением технологического, компонентного и комплексного уровней, демонстрация технологических, экономических ограничений, налагаемых на первые два подхода современными условиями и, напротив, определение компенсационного подхода, элементом которого является антимутагенез, как наиболее реализуемого в настоящее время [Алекперов, 1981; 2002; Kuroda, 1996; Kuroda, Shima, 1998; Kuroda, Hara, 1999; Weisburger, 2002].

Антимутагенез может иметь различные способы применения. В частности, выделяют такие направления, как дисмутагенизация (инактивирование) конкретных средовых мутагенов [Kada, 1978], активация процесса репарации, т. е. использование репарогенеза для повышения эффективности функционирования процессов, связанных с поддержанием целостности генома [Рапопорт и др., 1979], использование «блокирующих агентов», под которыми понимаются биогенные и абиогенные факторы, влияющие на процессы мутагенной трансформации [Wattenberg, 1990], профилактическое введение антимутагенов, обладающих универсальными свойствами и оказывающих влияние одновременно на различные этапы формирования мутаций, вызванных средовыми генотоксикантами [Алекперов, 1978; 1984; 1989].

Сформулированы также области, в которых могут быть использованы антимутагены [Алекперов, 1984, 2002] и антиканцерогены [Ames, 1983; Weisburger, 2002; Худoley, 1993]. Они охватывают реализацию явления антимутагенеза для уменьшения генетического риска от контакта с мутагенами в производственной среде на основе включения их в рационы лечебно-профилактического питания, нейтрализации мутагенных и канцерогенных эффектов некоторых медицинских препаратов, мутагенных по природе и применяемых по жизненным показателям, путем одновременного приема антимутагенов, использование антимутагенов для уменьшения мутагенного действия пестицидов на сельскохозяйственные растения и т.д. Указанные направления представлялись наиболее интересными и перспективными, в связи с чем в настоящей работе приводятся результаты исследований в этих областях.

#### 4.1. Генетические эффекты полиеновых антибиотиков и их модификация

Антибиотики, имея широкий спектр действия, активно используются в медицине и сельском хозяйстве. Характеризуясь различной биологической активностью и терапевтическими свойствами, они широко применяются в качестве антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых медикаментов, а также биогенных фунгицидов.

Накоплена значительная информация о генетическом эффекте антибиотиков [Зацепилова, Пашин, 1980; Grobe et al., 1972; Barthelmes,

1970; Lu, 1996; Агабейли, Мамедова, 2006]. В частности, мутагенная активность в экспериментальных исследованиях была выявлена для ряда препаратов, относящихся к этой группе – пенициллина, стрептомицина, тетрациклина, гентамицина, фосфономицина, нистатина, микогептина, леворина, амфотерицина В и его производных, и ряда других [Семёнов, 1979; Агабейли и др., 1984; Агабейли, 1989; 2002; 2005; Mitchel, Dixon, et al., 1980]. Определённый интерес представляют макроциклические антибиотики, представителем которых может служить амфотерицин В. Показано, что эти и родственные соединения проявляют селективную чувствительность к неопластическим клеткам, защищают организм от действия канцерогенов и, будучи использованными в высокой дозе, обладают противоопухолевыми свойствами, что обнаружено в модельных экспериментах и подтверждено клинической практикой [Семенов, 1979]. По имеющимся данным, амфотерицин В и его метиловый эфир проявляют *in vitro* и *in vivo* селективную токсичность к неопластическим клеткам. Амфотерицин В повреждает клеточные мембраны, в том числе ядерную, вызывая деградацию мембранных протеинов. Кроме того, под действием антибиотика в клетках ингибируется биосинтез белка и РНК при неизменном уровне репликации. Однако, эти эффекты одинаковы как для злокачественных так и для нормальных клеток [Семёнов, 1979; Gentle, Montero, Ferguson, 1996; Daugherty et al., 2002].

Перспективность полиеновых антибиотиков и широкое применение в медицине и сельском хозяйстве предопределили необходимость исследования их генетического действия – вопроса, систематически мало изученного, в том числе исследования генетических эффектов ряда новых полиеновых антибиотиков. Также, важным являлся анализ оценки возможности нейтрализации их цитотоксических проявлений путем использования антимутагенов.

Были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о мутагенности полиеновых антибиотиков- нистатина, карбамфоцина, этамфоцина и некоторых других [ Агабейли, 1989; 2005; Агабейли, Меликова, Искендерова, 1984; Агабейли, Мамедова, 2006]. Широкое использование антибиотиков в различных отраслях, в том числе полиеновых антибиотиков, обладающих противоопухолевой и противогрибковой активностями, и их значительная перспективность для пищевой промышленности и сельского хозяйства предопределили необходимость изучения генетического исследования этих препара-

тов, в также выявление возможности нейтрализации их негативных генетических эффектов путем использования исследуемых модификаторов генетической нестабильности. Объектами генетических исследований служили клетки кишечной палочки, лука-батун, пшеницы, ржи и лабораторных животных. Были изучены 12 полиеновых антибиотиков, в числе которых: нистатин, микогептин, леворин, леворин А<sub>2</sub>, амфотерицин В и 6 его производных - натриевая соль амфотерицина В, метамфоцин, этамфоцин, пропамфоцин, бутамфоцин и карбамфоцин.

Исследования показали, что антибиотики характеризуются различным влиянием на мутационный процесс в зависимости от используемого объекта. Нистатин, проявляющий мутагенную активность при воздействии на микробные тесты [Vijaya et al., 1977], практически не оказывал влияния на частоту мутаций хромосом в клетках растений [Агабейли, 1989]. Другие эффекты наблюдались в экспериментах с амфотерицином В и его новыми производными. В серии экспериментов было установлено, что как амфотерицин В, так и его производные способствуют увеличению мутабельности в 2-3 раза по отношению к контролю [Агабейли, 1989; Агабейли, 1998; Агабейли, Iskenderova, 2001].

Так, из данных представленных в таблице 20 по выявлению цитогенетической активности амфотерицина В и бутамфоцина и подтверждающих этот эффект видно, что наряду с выявлением мутагенного эффекта, обращает на себя внимание характер дозовых зависимостей. В частности, минимальная из изученных концентраций (0,001 мкг/мл) увеличила частоту мутаций до  $8,73 \pm 1,83\%$ , максимальная (10 мкг/мл) – до  $9,03 \pm 0,93\%$ , при контрольном уровне, равном  $3,12 \pm 0,88\%$ .

Таким образом, изменение концентрации на несколько порядков не приводило к изменению генетического эффекта препаратов. Полученные данные свидетельствовали о том, что мутагенный эффект характерен уже для минимальных концентраций полиеновых антибиотиков, и в частности, амфотерицина В и изученных в настоящей работе его производных. Результаты этих экспериментов выявили мутагенную активность амфотерицина, леворина А<sub>2</sub>, натриевой соли амфотерицина В и его новых производных [Агабейли, Меликова, Искендерова и др., 1984; Агабейли, 2005]. Наиболее сильными мутаген-

ными свойствами и цитостатическим эффектом отличался леворин А<sub>2</sub> в концентрациях 0,01 и 0,1 мкг/мл, при действии которых наблюдали гибель клеток, отсутствие митоза. Натриевая соль амфотерицина В индуцировала мутагенный эффект во всех изученных концентрациях. Исследование цитогенетической активности микогептина на *Allium cepa L.* также, показало, что мутагенный эффект характерен уже для минимальных концентраций этого препарата (0,001, 0,01 мкг/мл), *рис. 10.*

Таблица 20

**Действие амфотерицина В (I) и бутамфоцина (II) на мутирование хромосом в клетках *Allium fistulosum***

Вещество	Концентрация, в мкг/мл	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>diff</sub> (О-опыт)
		n	M±m	
О(контроль)	-	31	3,08±0,54	-
I	ДМСО*	12	3,12±0,88	-
	0,001	21	8,73±1,83	2,9
	0,01	95	9,84±0,95	6,2
	0,1	92	9,30±0,92	5,8
	1	90	9,71±0,97	5,9
	10	84	9,03±0,93	5,5
II	0,001	70	7,36±0,83	4,2
	0,01	55	7,92±1,02	-
	0,1	76	7,66±0,84	4,6
	1	56	5,73±0,70	3,0
	10	56	6,73±0,86	3,6
	100	78	7,93±0,86	4,8

\*- ДМСО-диметилсульфоксид

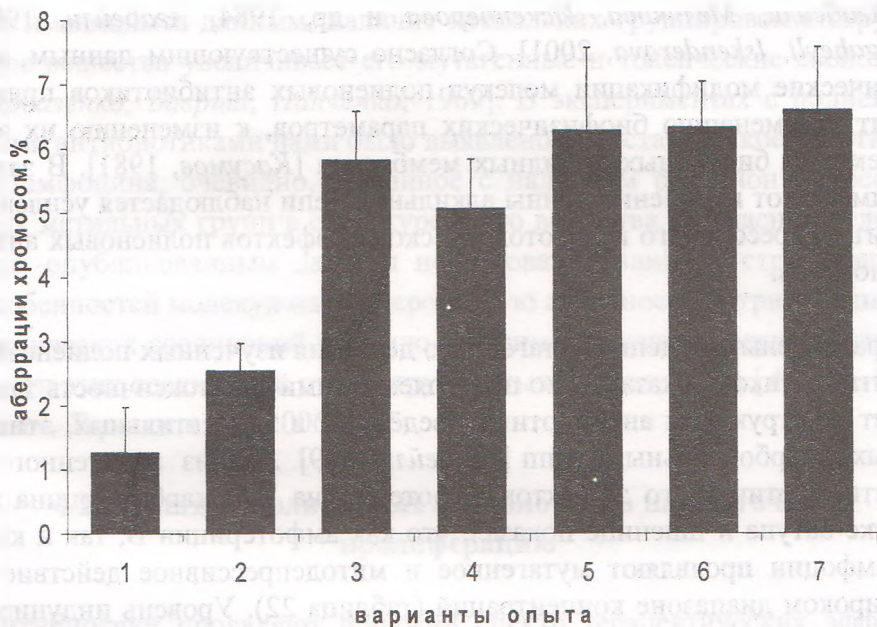


Рис. 10. Влияние микогептина (МГ) на частоту аббераций хромосом в клетках меристемы корешков *Allium cepa* L. 1- контроль; 2 – ДМСО; 3 - МГ (0,001 мкг/мл); 4 – МГ (0,01 мкг/мл); 5 – МГ (0,1 мкг/мл); 6- МГ (1 мкг/мл); 7-МГ(10 мкг/мл)

Данные, полученные в этих исследованиях подтверждали способность полиеновых антибиотиков проявлять мутагенную активность, показанную ранее для других антибиотиков и том числе для гентамицина, олеандомицина, фосфономицина, хлорамфеникола и тетрациклина [Mitchell, Dixon, Gilbert et al., 1980] и др., и указывали на их генетическую опасность. Анализ частоты генных мутаций в бактериальной тест-системе *E.coli* при введении полиеновых антибиотиков в инкубационную смесь показал их способность индуцировать генные мутации (таблица 21) у кишечной палочки. Из результатов таблицы 21 видно, что ПА индуцируют генные мутации в бактериальных клетках с различной эффективностью. Так, амфотерицин В в концентрации 100 мкг/мл повышает мутабельность клеток *E.coli* в 5 раз остальные изученные антибиотики превысили контрольный уровень в 1,5-2 раза. Была показана мутагенная и антимиотическая активность амфотерицина В, леворина А<sub>2</sub>, натриевой соли амфотерицина В, метамфоцина в клетках лука-батунa и их способность проявлять мутагенный эффект в низких концентрациях

[Агабейли, Меликова, Искендерова и др, 1984, Агабейли, 1989; Agabeyli, Iskenderova, 2001]. Согласно существующим данным, химические модификации молекул полиеновых антибиотиков приводят к изменению биофизических параметров, к изменению их эффекта на бислойных липидных мембранах [Касумов, 1981]. В зависимости от изменения длины алкильной цепи наблюдается усиление митодепрессивного и цитотоксического эффектов полиеновых антибиотиков.

Сравнительная оценка мутагенного действия изученных полиеновых антибиотиков показала, что проявляемая ими генотоксичность зависит от структуры антибиотика, введенных в неё метильных, этильных и карбоксильных групп [Агабейли, 1989]. Анализ мутагенного и антимиотического эффектов амфотерицина В и карбамфоцина на луке-батуне и пшенице показал, что как амфотерицин В, так и карбамфоцин проявляют мутагенное и митодепрессивное действие в широком диапазоне концентраций (таблица 22). Уровень индуцированной антибиотиками мутабельности колеблется в одинаковых пределах независимо от увеличения концентрации и свидетельствует о способности проявлять мутагенный эффект даже в минимальных дозах.

Таблица 21

**Мутагенный эффект леворина, амфотерицина В (АмфВ) и его производных на *E.coli*. [Агабейли, Касумов, Искендерова и др. 1987]**

Вариант опыта	Частота мутаций								
	конц. 1 мкг/мл	k	P	конц. 10 мкг/мл	k	P	конц. 100 мкг/мл	k	P
АмфВ	$8,2 \cdot 10^{-7}$	3,6	<0,01	$6,6 \cdot 10^{-7}$	2,5	<0,01	$18 \cdot 10^{-7}$	10,6	<0,01
Метамфоцин	$4,6 \cdot 10^{-7}$	1,0	-	$6,5 \cdot 10^{-7}$	2,4	<0,01	$4,1 \cdot 10^{-7}$	0,7	-
Этамфоцин	$5,4 \cdot 10^{-7}$	1,6	<0,05	$4,0 \cdot 10^{-7}$	0,6	<0,05	$3,9 \cdot 10^{-7}$	0,5	-
Пропамфоцин	$3,8 \cdot 10^{-7}$	0,5	-	$5,7 \cdot 10^{-7}$	1,8	<0,05	$3,5 \cdot 10^{-7}$	0,2	-
Бутамфоцин	$4,5 \cdot 10^{-7}$	1,0	-	$7,0 \cdot 10^{-7}$	2,7	<0,01	$6,3 \cdot 10^{-7}$	2,3	<0,01
Леворин	$4,2 \cdot 10^{-7}$	0,8	-	$6,6 \cdot 10^{-7}$	2,5	<0,01	$2,8 \cdot 10^{-7}$	-	-
Контроль	$3,1 \cdot 10^{-7}$	-	-	$3,1 \cdot 10^{-7}$	-	-	$3,1 \cdot 10^{-7}$	-	-

По имеющимся данным, наличие нескольких группировок в структуре вещества увеличивает его мутагенные и токсические свойства [Коваленко, Вавриш, Панченко, 1969]. В экспериментах с полиеновыми антибиотиками нами было выявлено цитостатическое действие метамфоцина, очевидно, связанное с наличием реакционноспособных метильных групп в структуре этого вещества. Согласно последним опубликованным данным исследование влияния структурных особенностей молекул на канцерогенную активность нитрированных химических соединений выявило зависимость канцерогенной активности этих соединений от их структурных особенностей [Абилев, Тарасов, Тарасов и др., 2006].

#### 4.2. Действие полиеновых антибиотиков на клеточную пролиферацию

Антибиотики проявляют широкий спектр терапевтических эффектов, среди которых немаловажное значение имеют их противоопухолевые свойства. Вместе с тем, известно, что многие противоопухолевые соединения обладают цитостатическими свойствами [Чернов, 1964; Семенов, 1979]. Это предопределило интерес к исследованию влияния полиеновых антибиотиков на клеточную пролиферацию. Анализ митотической активности клеток показал, что изученные полиеновые антибиотики обладают антимитотическим действием. Так, леворин  $A_2$  и натриевая соль амфотерицина В в концентрациях, обладающих высокой мутагенной активностью, проявляли выраженный цитостатический эффект, индуцируя отставания хромосом, смитозы, нарушения веретена, делеции, образование полиплоидных и двухядерных клеток. Наиболее сильно снижали митотический индекс концентрации леворина  $A_2$  – 0,1; 0,01; 0,001 мкг/мл; натриевой соли амфотерицина В – 0,01 мкг/мл; метамфоцина – 0,1; 0,001 мкг/мл. Снижение митотического индекса происходит не за счет образования отдельных блоков, а как показал анализ соотношения индексов отдельных фаз митоза, в результате резкого падения количества делящихся клеток по всем фазам митоза [Агабейли, 1989; Agabeyli, Iskenderova, 2001]. Было высказано предположение, что действие полиеновых антибиотиков приводит к подавлению вступления клеток из пресинтетической фазы в собственно митоз и нару-

шению регуляции функционирования митотического аппарата. Сопоставление данных по мутагенной активности изученных нами препаратов с их влиянием на митотическую активность клеток показало, что два из них – леворин А<sub>2</sub> и натриевая соль амфотерицина В обладают высокой мутагенной активностью, проявляют цитотоксический и цитостатический эффекты, в то время как метамфочин при слабой мутагенности обладает резко выраженной антимитотической активностью. Обнаружение мутагенного и антимитотического эффекта у вышеуказанных полиеновых антибиотиков может служить косвенным подтверждением их противоопухолевых свойств. В этих исследованиях, было установлено, что в число цитотоксических свойств полиеновых антибиотиков входит их митодепрессивное действие. Последнее может вносить определенный вклад в противоопухолевые свойства некоторых антибиотиков [Агабейли, 1989; Agabeyli, Iskenderova, 2001].

Одной из областей возможного применения полиеновых антибиотиков является сельское хозяйство, где предлагается использование их в качестве пестицидов для культурных растений. В связи с этим, представляют интерес данные, характеризующие влияние ПА на пшеницу и рожь. В этих опытах были исследованы ПА – амфотерицин В, метамфочин и леворин как антигрибковые препараты. Результаты экспериментов показали, что полиеновые антибиотики проявляют мутагенный эффект во всех вариантах как при однократной, так и при повторной обработки ими. Причем повторная обработка приводит к усилению генотоксического эффекта ПА [Агабейли, 1989; 1991]. Проведенная в связи с этим, оценка генетического эффекта ряда полиеновых антибиотиков показана, что они могут проявлять мутагенные свойства на растениях и микроорганизмах, таблица 22.

Мутагенная активность полиеновых антибиотиков

Название	Объект	Мутационные тесты		Литература
		генные	АХ	
Леворин	<i>Allium fistulosum</i> <i>Triticum aestivum</i> , <i>Secale cereale</i> <i>E. coli</i>		+	Агабейли, Искендерова и др., 1984; Агабейли, Меликова, Искендерова, 1986; 1989 Агабейли, Меликова, Касумов и др., 1987 Агабейли, Касумов и др., 1987
Леворин А <sub>2</sub>	<i>Allium fistulosum</i>		+	Агабейли, Искендерова и др., 1984
Нистатин	Бактерии		+	Vijaya, Ramaiah, Subadru, 1977
Амфотерицин В (АмфВ)	<i>Allium fistulosum</i> <i>Triticum aestivum</i> <i>Secale cereale</i> <i>E. coli</i> <i>Crepis capillaris</i>		+	Агабейли, Искендерова и др., 1984; Агабейли, 1986; Агабейли, 1986; Агабейли, Касумов и др., 1987 Агабейли, 2005
Натриевая соль АмфВ	<i>Allium fistulosum</i>		+	Агабейли, Меликова и др., 1984
Пропамфозин	<i>Allium fistulosum</i> <i>E. coli</i>		+	Агабейли, Меликова, Касумов, 1986; Агабейли, Касумов и др., 1987
Бутамфозин	<i>Allium fistulosum</i> <i>E. coli</i>		+	Агабейли, Меликова, Касумов, 1986; Агабейли, Касумов и др., 1987
Метамфозин	<i>Allium fistulosum</i> <i>Triticum aestivum</i> <i>Secale cereale</i> L. <i>E. coli</i>		+	Агабейли, Меликова и др., 1984; Агабейли, 1986; 1989 "_"_"_"_"_" Агабейли, Касумов и др., 1987
Карбамфозин	<i>Allium fistulosum</i>  <i>Triticum aestivum</i> <i>Secale cereale</i> <i>E. coli</i> <i>Crepis capillaris</i>		+	Агабейли, Искендерова 1990, 1993; Агабейли, 2005 "_"_"_"_"_" Агабейли, Искендерова 1990, 1993; "_"_"_"_"_" Агабейли, 2005
Этамфозин	<i>Allium fistulosum</i> <i>Triticum aestivum</i> <i>Rats</i>  <i>E. coli</i>		+	Агабейли, 2005 Агабейли, 1986 Агабейли, Касумов и др., 1987; Ага- бейли, 2005 Агабейли, Искендерова, 1993

### 4.3. Влияние антиоксидантных ферментов на индуцированную антибиотиками мутабельность

Стратегия изучения и использования химических препаратов, предназначенных для практического использования в медицине, сельском хозяйстве, пищевой и ряде других отраслей, такова, что вещества, обладающие выраженными цитотоксическими свойствами, подлежат запрещению или строгому гигиеническому нормированию. Последнее допустимо только в тех случаях, когда предлагаемый препарат обладает уникальными свойствами и не имеет равноценной замены. Указанное в полной степени относится и к антибиотикам, которые являются высокоэффективными лечебными средствами, предопределяющими целесообразность их использования.

Результаты комплексной оценки генетической активности полиеновых антибиотиков, в том числе амфотерицина В и его новых производных в различных тест-системах - растениях и животных, выявили их способность проявлять мутагенный и митодепрессивный эффекты [Агабейли, 1989; 1991; Agabeyli, Iskenderova, 2001]. В связи широким практическим применением ПА в медицинской практике, сельском хозяйстве также были проведены комплексные исследования по выявлению способов купирования мутагенных свойств изученных ПА при их комбинированном применении с антиоксидантами и антиоксидантными ферментами. Исследование влияния пероксидазы и глутатиона на индуцированную амфотерицином В, метамфоцином, бутамфоцином, леворином и леворином А<sub>2</sub> мутабельность в клетках сельскохозяйственных растений лука-батун, пшеницы и ржи показало, что оба препарата практически полностью снижают индуцированную ПА мутабельность [Агабейли, 1989; 1991]. На *рис. 11* представлены результаты модификации пероксидазой мутабельности, индуцированной амфотерицином В и бутамфоцином в клетках *Allium fistulosum L.* Стабилизация темпов мутирования была выявлена на этом объекте и для никотинамида (*рис. 12*), практически купировавшего мутагенный эффект амфотерицина В [Агабейли, 1989; 2004]. Приведенные данные свидетельствовали о возможности использования антибиотиков, обладающих генотоксическими свойствами, в комбинации с антиокислительными ферментами, практически полностью подавляющими индуцированную мутабельность. Была также проведена сравнительная оценка антимутагенной эффективности антиоксидантов - пероксидазы и альфа-токоферола при их

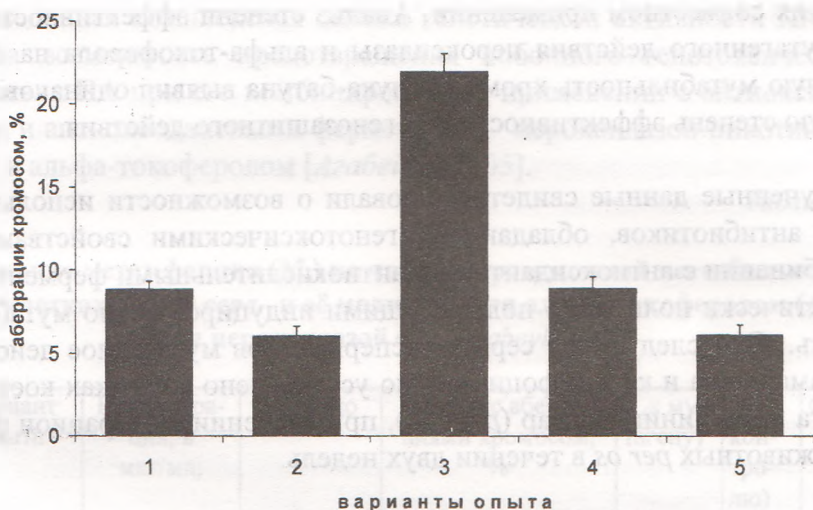


Рис. 11. Модификация пероксидазой (П, 10мкг/мл) мутабельности индуцированной в клетках *Allium fistulosum* амфотерицином В (Амф В) и бутамфоцином (Б). 1-к, 2-ДМСО, 3-Амф. Б+П, 5-Б, 6-Б+П.

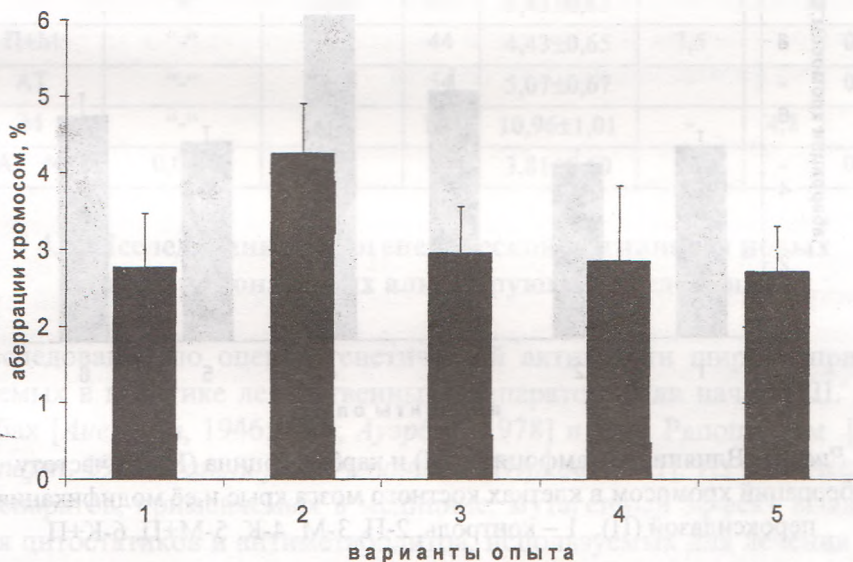


Рис. 12. Влияние никотинамида (НАД) на генетические эффекты амфотерицина В (АмфВ) в клетках *Allium fistulosum*. 1 – контроль; 2 - АмфВ; 3 – ДМСО; 4 – НАД; 5 - НАД + АмфВ

действию на частоту спонтанной и индуцированной метамфоцином частоты абerrаций хромосом в клетках *Allium cepa* (таблица 23) и возможность предотвращения мутагенного действия метамфоцина

при их совместном применении. Анализ степени эффективности антимутагенного действия пероксидазы и альфа-токоферола на спонтанную мутабельность хромосом лука-батуна выявил одинаково высокую степень эффективности их генозащитного действия.

Полученные данные свидетельствовали о возможности использования антибиотиков, обладающих генотоксическими свойствами, в комбинации с антиоксидантами и антиокислительными ферментами, практически полностью подавляющими индуцированную мутабельность. В последующей серии экспериментов мутагенное действие метамфоцина и карбамфоцина было установлено в клетках костного мозга крыс линии Вистар (рис. 13), при введении их в рацион питания животных *per os* в течении двух недель.

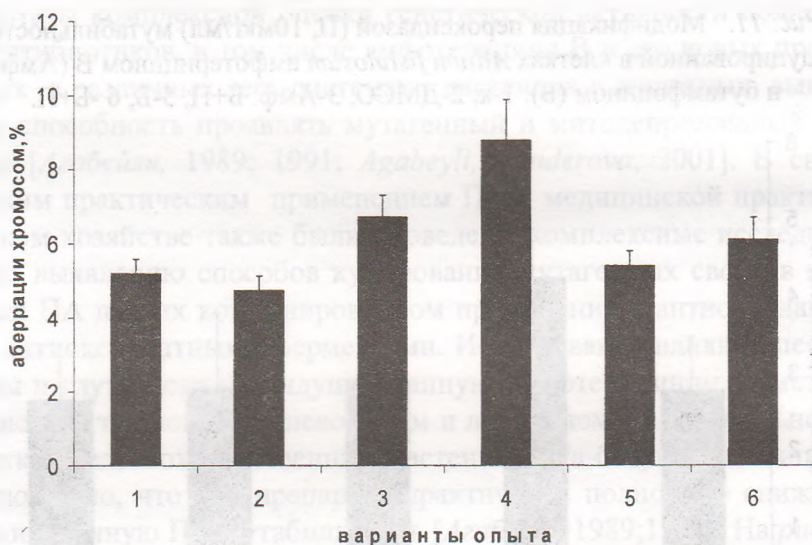


Рис. 13. Влияние метамфоцина (М) и карбамфоцина (К) на частоту aberrаций хромосом в клетках костного мозга крыс и её модификация пероксидазой (П). 1 – контроль, 2-П, 3-М, 4-К, 5-М+П, 6-К+П

Введение антибиотика (1 мкг/мл) совместно с антиоксидантным ферментом - пероксидазой в концентрации 5 мкг/мл в рацион питания животных приводило к достоверному снижению частоты aberrаций хромосом в миелокариocyтах крыс [Agabeyli, 1998; Agabeyli, Iskenderova, 2000], что свидетельствовало о возможности нейтрализации генотоксичности ПА пероксидазой.

Проведенная комплексная оценка генетической активности ПА выявила возможность предотвращения побочного генотоксического действия ПА при его комбинированном применении с антиоксидантами и антиоксидантными ферментами - пероксидазой никотинамидом и альфа-токоферолом [Агабейли, 2005].

Таблица 23

**Влияние метамфоцина (М,) на частоту хромосомной нестабильности в клетках *Allium cepa* и её модификация альфа-токоферолом (АТ) и пероксидазой (П) [Агабейли, 1998]**

Вариант опыта	Концентрация, в мкг/мл;	Изучено	Клетки с aberrациями хромосом, %		$t_d$ (к мутагену)	$t_d$ (к контролю)	ФЭА
			клеток	n			
контроль	-	612	28	4,50±0,83	-	-	-
М	10	986	83	8,31±0,87	-	3,1	-
П	"_"	1030	41	3,43±0,65	-	-	-
П+М	"_"	992	44	4,43±0,65	3,5	-	0,46
АТ	"_"	1065	54	5,07±0,67	-	-	0,38
М	"_"	939	103	10,96±1,01	-	4,8	-
АТ+М	0,001	1025	39	3,81±0,60	4,2	-	0,65

#### 4.4. Исследование цитогенетической активности новых бифункциональных алкилирующих соединений

Исследования по оценке генетической активности широко применяемых в практике лекарственных препаратов были начаты Ш. Ауэрбах [Auerbach, 1946;1949; Ауэрбах, 1978] и И.А. Рапопортом [Рапопорт, 1966; Рапопорт, Филиппова, Журков, 1971]. Из химических препаратов, применяемых в медицине, мутагенный эффект выявлен для цитостатиков и антиметаболитов, используемых для лечения онкологических заболеваний и как иммунодепрессанты, в том числе препаратов акилирующего типа действия - тиофосфамид, циклофосфан, тренимон, милерон, сарколизин, дипин и многие другие [см. Агабейли, Мамедова, 2006]. Эти препараты индуцируют мутации в различных тест-системах, в том числе в клетках человека *in vitro* и *in vivo*. В одной из ранних работ было показано, что винкристин, 5-фторурацил после первого курса увеличивают уровень aberrаций

хромосом в 10 раз, а после пятого курса - до 30 раз [Gebhart, Losing, Mueller et al., 1983]. Однако, в настоящее время число вновь синтезированных лекарственных препаратов, для применения в различных областях практической медицины с каждым годом растёт и среди них число проявляющих побочный - мутагенный и канцерогенный эффекты достаточно велико.

В связи с указанной проблемой, на протяжении многих лет ведущими учёными в различных странах мира проводятся исследования, направленные на выявление способов предотвращения побочных эффектов фармакологических средств. Несмотря на то, что в настоящее время накоплена достаточно большая информация о антимутагенном и антиканцерогенном действии многочисленных природных соединений, сумм экстрактивных веществ, пищевых волокон и мн. др., изучены механизмы их антимуутагенного и антиканцерогенного действия в различных тест-системах *in vivo* и *in vitro* с применением различных методов генетического анализа, в проблеме практического использования явления антимуутагенеза одним из слабо разработанных направлений является модификация мутагенного действия фармакологических средств.

Первые, наиболее полные исследования в этой области были проведены Г.Н. Золотаревой с сотрудниками при изучении действия гексамидина, обладающего антимуутагенными свойствами и являющегося противосудорожным средством. Экспериментально было продемонстрировано, что этот препарат снижает уровень aberrаций хромосом и доминантных летальных мутаций, вызванных как сходными по фармакологической направленности медикаментами (противосудорожное средство – карбамазепин), так и обладающими другими терапевтическими свойствами (антибактериальное средство – диоксидин [Золотарева, Акаева, 1978]. Дальнейшая разработка этого направления с учетом полученных в настоящей работе и приведенных выше данных была связана с определением генетического эффекта соединений, являющихся новыми и перспективными, вследствие чего возникла необходимость уменьшения их генотоксического действия. Учитывая, что алкилирующие соединения являются широко известными противоопухолевыми средствами [Росс, 1964; Чернов, 1964; Семёнов, 1979], были изучены цитогенетические и цитологические эффекты азотистого иприта и его новых синтезированных производных на мутационный процесс растительных клеток. Цито-

генетический и цитологический анализ действия азотистого иприта и 15 – ти его новых производных - бифункциональных алкилирующих соединений, (таблица, 24), первоначально был проведен на клетках меристемы корешков *Allium fistulosum* L. с целью выявления их влияния на динамику мутирования и процесс деления клеток (рис. 14-16). Исследования показали, что все изученные соединения проявляют цитотоксичность и являются высокоактивными мутагенами, [Агабейли, 1975, 1989]. Анализ динамики появления мутаций хромосом во времени показал, что появление мутационного эффекта имеет задержанный характер (рис. 15). Однако, при действии высоких концентраций изученных мутагенов, наряду с задержанным эффектом, в ряде случаев наблюдалось повышение уровня мутирования хромосом на более ранние сроки фиксации (рис. 16). Для сопоставления полученных данных были проведены исследования и на *Crepis capillaris*, таблица 25. Исследование показало, наличие у них мутагенной активности, степень которой зависела от структуры соединения и вводимых радикалов.

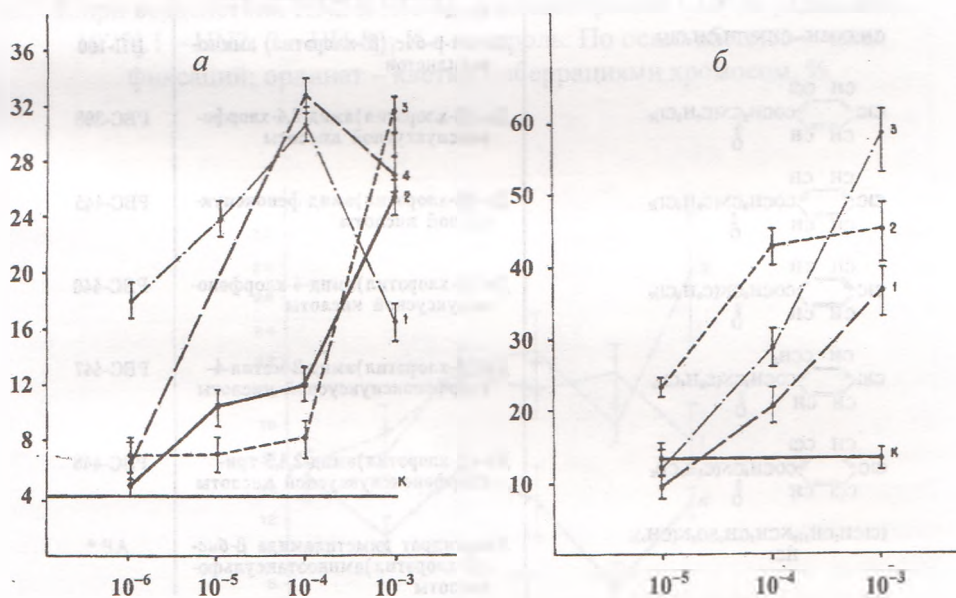
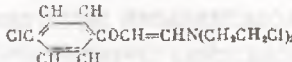
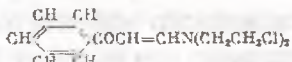
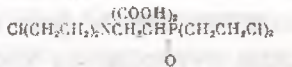
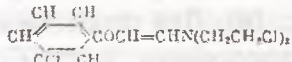

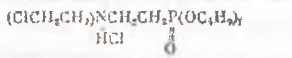

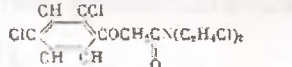
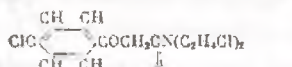
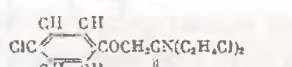
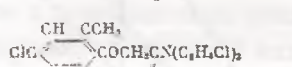
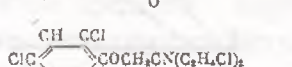
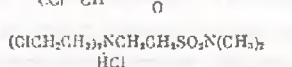

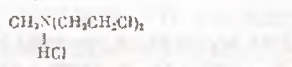
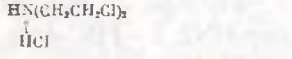


Рис. 14. Цитогенетическая активность химических мутагенов группы НП (а) и группы ПВХ (б) на *Allium fistulosum* L. а: 1 – НП-130; 2 – НП-161; 3 – НП-168; 4 – НП-174; б: 1 – ПВХ-145; 2 – нор-НН2; 3 – ПВХ-446; К – контроль. По осям: абсцисс – концентрация, М; ординат – клетки с абберациями хромосом, % [ по Агабейли, 1975 ]

## Бифункциональные алкилирующие соединения (Агабейли, 1989)

Формула	Наименование	Условное обозначение
	$\beta$ -Бис-( $\beta'$ -хлорэтил)амин-4-хлорфенилвинилкетон	НП-130
	$\beta$ -Бис-( $\beta'$ -хлорэтил)амин-6-хлорфенилвинилкетон	НП-161
	Оксалат дихлорэтилового эфира — (дихлордиэтиламин)этилфосфоновой кислоты	НП-83
	$\beta$ -Бис-( $\beta'$ -хлорэтил)-амин-5-хлорфенилвинилкетон	НП-168
	Хлоридрат-бис- $\beta$ -хлорэтиламино-бис- $\beta'$ -хлорэтил)винилфосфоновой кислоты	НП-173
	Хлоридрат-бис-( $\beta$ -хлорэтил)дибутиламинофосфоновой кислоты	НП-174
	Метил- $\beta$ -бис-( $\beta'$ -хлорэтил)аминовинилкетон	НП-160
	Ди-( $\beta$ -хлорэтил)амид-2,4-хлорфеноксипуксусной кислоты	РВС-398
	Ди-( $\beta$ -хлорэтил)амид-феноксипуксусной кислоты	РВС-445
	Ди-( $\beta$ -хлорэтил)амид-4-хлорфеноксипуксусной кислоты	РВС-446
	Ди-( $\beta$ -хлорэтил)амид-2-метил-4-хлорфеноксипуксусной кислоты	РВС-447
	Ди-( $\beta$ -хлорэтил)амид-2,4,5-трихлорфеноксипуксусной кислоты	РВС-448
	Хлоридрат диметиламида $\beta$ -бис-( $\beta'$ -хлорэтил)аминоэтансульфокислоты	АР *
	Диэтиламин $\beta$ -этилендиаминаэтансульфокислоты	РТ *
	Хлоридрат- $\beta$ - $\beta'$ -дихлордиэтилметиламина	НН <sub>2</sub>
	Хлоридрат- $\beta$ -дихлордиэтиламина	Нор-НН <sub>2</sub>

\* Обозначение введено нами

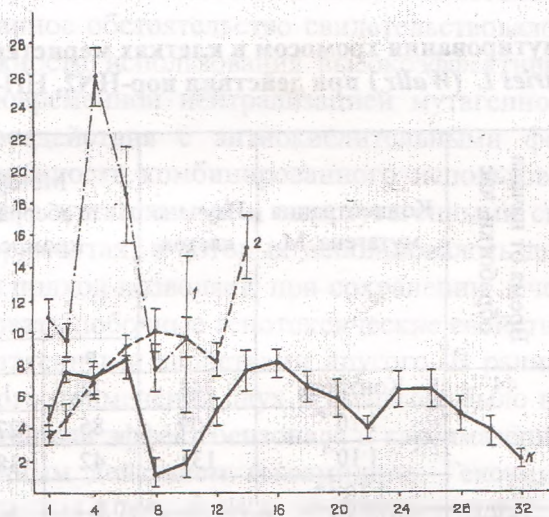


Рис. 15. Динамика мутирования хромосом в клетках *Allium fistulosum* L. при воздействии HN2 и HP-83 в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$ М [Агабейли, 1975]. 1 – HN2; 2 – HP-83; К – контроль. По осям: абсцисс – часы фиксации; ординат – клетки с абберациями хромосом, %

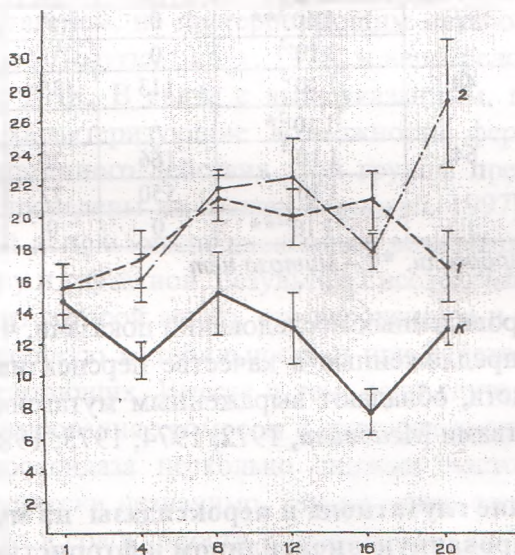


Рис. 16. Действие нор-HN2 и HP-130 в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$ М на динамику мутирования хромосом *Allium fistulosum* L. [Агабейли, 1975]. 1 – нор-HN2; 2 – HP-130; К – контроль. По осям: абсцисс – часы фиксации; ординат – частота перестроек хромосом, %

**Динамика мутирования хромосом в клетках меристемы корешков *Crepis capillaries L (Wallr)* при действии нор-НН2, НП-130 и НП-160**

Мутаген	Время от начала обработки, час	Концентрация мутагена, М	Изучено клеток	Метафазы с абберациями хромосом, %		$t_{diff}$
				n	M±m	
нор-НН2	44	Контроль	348	6	1,25±0,19	-
		$1 \cdot 10^{-4}$	309	85	27,50±2,54	10,0
		$1 \cdot 10^{-3}$	131	42	38,09±4,07	7,4
		$1 \cdot 10^{-2*}$	-	-	-	-
	64	Контроль	672	6	0,77±0,32	-
		$1 \cdot 10^{-4}$	66	19	18,80±5,57	5,0
		$1 \cdot 10^{-3**}$	0	0	0	0
		$1 \cdot 10^{-2}$	-	-	-	-
НП-130	44	$1 \cdot 10^{-4}$	296	42	14,18±2,05	6,0
		$1 \cdot 10^{-3}$	288	63	21,89±2,44	8,2
		$1 \cdot 10^{-2}$	154	24	15,59±2,92	4,7
	64	$1 \cdot 10^{-4}$	98	15	18,36±3,87	4,5
		$1 \cdot 10^{-3**}$	0	0	0	0
		$1 \cdot 10^{-2}$	0	0	0	0
НП-160	44	$1 \cdot 10^{-3}$	113	33	29,31±4,24	13,1
		$1 \cdot 10^{-2*}$	-	-	-	-
	64	$1 \cdot 10^{-4}$	166	20	12,04±2,52	4,3
		$1 \cdot 10^{-3}$	550	72	13,09±1,42	10,2
		$1 \cdot 10^{-2**}$	0	0	0	0

\* – семена не проросли; \*\* – митоза нет

Результаты проведенных исследований показали, что алкилирующие соединения, предложенные в качестве перспективных противоопухолевых средств, обладают выраженным мутагенным и цитотоксическим свойствами [Агабейли, 1972, 1974; 1975; 1989].

#### **4.5. Влияние глутатиона и пероксидазы на мутабельность, индуцированную диоксидином и фтористым натрием**

Результаты исследований, представленные в предыдущих разделах, показали, что изученные антиоксиданты и антиоксидантные фер-

менты могут уменьшать генотоксическое действие медицинских препаратов. Данное обстоятельство свидетельствовало о принципиальной возможности использования высокоэффективных лечебных средств с одновременной нейтрализацией мутагенности путем их совместного воздействия с антиокислительными ферментами. В принципе возможность комбинированного использования лекарственных средств с мутагенными и антимутагенными свойствами показана в экспериментах, в которых использовалось действие гексамидина. Такой подход позволяет, при сохранении лечебного эффекта, компенсировать побочные генотоксические свойства одного препарата антимутагенными свойствами другого. В ранних исследованиях совместного применения двух препаратов было впервые выявлено, что мутагенный эффект бензонала и карбамазепина купируется антимутагенным действием гексамидина. Гексамидин является противосудорожным препаратом и эффективен для подавления мутаций, как вызванных сходными по терапевтическим свойствам препаратами (противосудорожные препараты: бензол и карбамазепин), так и противовоспалительным средством – диоксидином [Золотарева, Акаева, 1978]. Мутагенность диоксидина является установленным фактом, имеющим свое проявление в отношении способности индуцировать как аберрации хромосом, так и генные мутации [Фонштейн, Золотарева, Ревазова и др., 1978]. При этом диоксидин является прямым мутагеном, не претерпевающим метаболических изменений [Падейская, Полухина и др., 1978] и непосредственно взаимодействующим с ДНК. В связи с вышеуказанным, представляли интерес данные, характеризующие возможность ферментативной нейтрализации мутагенного действия этой группы препаратов. Исследования были проведены на мышах [Agabeyli, 1997]. В качестве индуктора мутаций использовали диоксидин, возможных антимутагенов – пероксидазу и глутатион. Результаты исследований приведены в Таблице 26, из которой видно, что пероксидаза и глутатион не увеличивают спонтанную мутабельность и при действии этих препаратов на млекопитающих. Вместе с тем, если глутатион поддерживает частоту мутирования хромосом в границах спонтанной мутабельности, то пероксидаза несколько снижает частоту мутаций. Снижение это статически незначимо, тем не менее сохранение тенденции к снижению в совокупности с данными по снижению индуцированной мутабельности с высокой вероятностью свидетельствовало о высокой антимутагенной эффективности препарата [Agabeyli, 1991; Agabeyli, 1985; 1997].

Следует отметить, что низкий уровень спонтанной мутабельности, наблюдаемый в опытах с мышами, является условием, значительно ограничивающим проявление действия антимуtagена. Из результатов Таблицы 26, также видно, что диоксидин проявляет мутагенные свойства и в данной экспериментальной системе, увеличивает в результате однократного воздействия частоту мутаций более, чем в 15 раз. Животные же, получавшие предварительно глутатион и пероксидазу, снизили индуцированную мутабельность более чем на 50%. При комплексном использовании пероксидазы в дозах 20 и 30 мг/кг с диоксидином число аберративных клеток достоверно уменьшается в сравнении с соответствующим показателем, регистрируемым при действии одного диоксидина. Этот процесс сопровождался значительным уменьшением числа клеток с множественными абберациями хромосом, появление которых характерно для генетического действия диоксидина [Агабейли, 1991; Agabeyli, 1997].

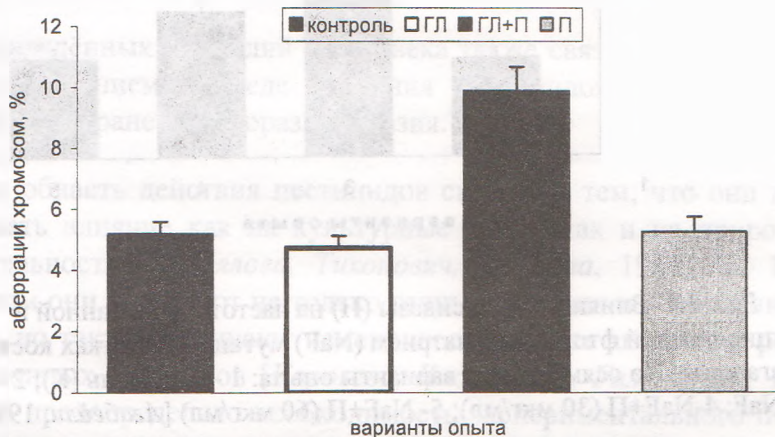
Таблица 26

**Влияние пероксидазы и глутатиона на мутагенное действие антибактериального препарата диоксидина в клетках костного мозга мышей [Агабейли, 1991]**

Вариант опыта	Концентрация, в мкг/мл	Метафазы				Вероятность отличия от контроля, P
		Всего	Абберративные			
			n	M±m	число метафаз с множествен- ными АХ*	
0 (контроль)	-	400	3	0,75±0,43	-	-
Пероксидаза	20	450	2	0,44±0,31	-	-
	30	450	3	0,67±0,38	-	-
Глутатион	30	450	3	0,88±0,44	-	-
	60	450	3	0,67±0,38	-	-
Диоксидин	-	450	52	11,56±1,61	16	-
Диоксидин + пероксидаза	20	450	27	6,00±1,12	4	<0,01
	30	450	32	7,11±1,21	2	<0,01
Диоксидин + глутатион	30	450	36	8,00±1,28	10	<0,06
	60	450	28	6,20±1,13	-	<0,01

**Примечание:** \* – число метафаз с множественными абберациями хромосом (более 10 в клетке) входит в общее число изученных метафаз.

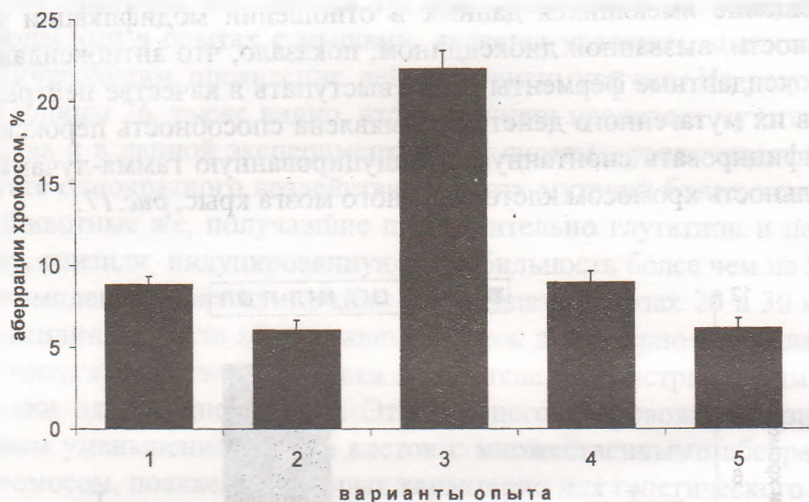
Обобщение имеющихся данных в отношении модификации мутабельности, вызванной диоксином, показало, что антиоксиданты и антиоксидантные ферменты могут выступать в качестве нейтрализаторов их мутагенного действия. Выявлена способность пероксидазы модифицировать спонтанную и индуцированную гамма-лучами мутабельность хромосом клеток костного мозга крыс, *рис. 17*.



*Рис. 17.* Влияние пероксидазы (П) на спонтанную и индуцированную гамма-лучами (ГЛ) мутабельность хромосом в клетках костного мозга крыс

В числе средовых мутагенов определенное место занимают фтористые соединения. С одной стороны, они широко используются в качестве добавок к зубным пастам, с другой – являются одним из загрязнителей среды на предприятиях цветной металлургии. Фтор в высоких концентрациях также обладает мутагенными свойствами. Учитывая это обстоятельство, были проведены эксперименты, в которых изучено влияние пероксидазы на мутации, индуцированные фтористым натрием.

Результаты опыта представлены на *рис. 18*, из которого видно, что фтористый натрий более чем в 2 раза увеличивает частоту aberrаций хромосом. Введение пероксидазы в рацион питания животных приводит к снижению как спонтанной, так и индуцированной мутабельности. Особенно эффективен препарат в отношении индуцированной мутабельности когда эффективность антимуагенного действия его высока - 72%.



**Рис. 18.** Влияние пероксидазы (П) на частоту спонтанной и индуцированной фтористым натрием (NaF) мутаций в клетках костного мозга крыс. По осям: абцисс варианты опыта: 1 – контроль (К); 2 - П; 3-NaF; 4-NaF+П (30 мкг/мл); 5- NaF+П (60 мкг/мл) [Агабейли, 1991]

Полученные данные показали, что как пероксидаза, так и глутатион могут быть практически использованы для контролирования темпов мутирования, индуцированных мутагенами среды. Выявленная принципиальная возможность этого создавала реальные условия для разработки технологии реализации указанного принципа.

#### 4.6. Влияние оксидазных ферментов на мутабельность, индуцированную пестицидами

Одной из наиболее распространенных групп средовых химических генотоксикантов являются пестициды. Применяясь во всех отраслях сельского хозяйства, они оказывают влияние на все формы органического мира, а во многих случаях накапливаются в различных звеньях трофической цепи. Многочисленные исследования показали, что среди них имеется значительное число мутагенов, которые представляют собой потенциальную и реальную опасность для всех представителей растительного и животного мира [Куринный, Пилинская, 1976; Федоренко, 1980; Агабейли, Меликова, Мурадова, 1983; Пилинская, 1987; Kiraly, Szentesi, Csorsz, 1980; Priya et al., 1996; Lu, 1996].

Установлено также, что пестициды оказывают не только ограниченное влияние на лиц, контактирующих с ними, но могут являться глобальным средовым мутагенным фактором [Щипанов, 2001]. Многочисленные данные экспериментальных исследований об общей токсичности, мутагенности, тератогенности и канцерогенности пестицидов свидетельствуют об их потенциальной генетической опасности [см. Агабейли, Мамедова, 2006].

Рост врождённых аномалий у человека также связывают с широким распространением в среде обитания пестицидов, тот же фактор влияет на сохранение биоразнообразия.

Особая область действия пестицидов связана с тем, что они могут оказывать влияние как на культурные сорта, так и на природную растительность [Кириллова, Тихонович, Фадеева, 1982; Lu, 1998]. При этом они вызывают не только генные мутации и абберации хромосом, но также повышают изменчивость за счет активации рекомбинационных процессов [Королева, Касьяненко, Гальперина, 1987]. Все это предопределяло необходимость экспериментального поиска различных путей к предотвращению отдаленных генетических последствий влияния пестицидов.

Существуют различные подходы к снижению генетических последствий применения пестицидов. В основном они сводятся к двум направлениям: замене пестицидов на новые, обладающие пониженной токсичностью и быстро разлагающиеся, а также созданию устойчивых сортов, не требующих применения пестицидов. Последнее предопределяет необходимость выявления требований, предъявляемых к устойчивым сортам в аспекте изучения значимости тех или иных метаболитов в резистентности растительного организма. Было высказано предположение, что такими элементами могут быть окислительные ферменты, являющиеся важными для повышения общей устойчивости [Agabeili, Melikova, 1981; 1982; Агабейли, Меликова, Мурдова, 1983].

Это предположение было подтверждено в экспериментах по изучению влияния пероксидазы на индуцированную пестицидами мутабильность. В этих опытах в качестве модельного пестицида был выбран гранозан, который широко использовался как инсектицидный и фунгицидный препарат и обладает выраженным мутагенным дейст-

вием на злаковые культуры [Логвиненко, 1976]. Эксперименты проведены на пшенице [Агабейли, Меликова, Мурадова, 1983].

Результаты экспериментов, приведенные в таблице 27, подтвердили мутагенность гранозана. В частности, во всех трех случаях, когда были использованы семена, характеризующиеся неодинаковой величиной aberrаций хромосом в контроле, влияние гранозана приводило к значительному, (в несколько раз), росту мутабельности. Однако, когда семена после обработки гранозаном проращивались в растворе пероксидазы, уровень aberrаций хромосом резко уменьшался. Особо значимое снижение наблюдалось в тех вариантах, когда концентрация пероксидазы в растворе составляла 4 ед/мл. В этих вариантах опытов в ряде повторностей вызванный гранозаном мутагенный эффект снимался полностью. При этом для достижения оптимального эффекта достаточной является 10-ти часовая продолжительность обработки.

Таблица 27

**Влияние пероксидазы (П) на индуцированную гранозаном (Г) мутабельность хромосом *Triticum aestivum* L.**  
[Мехтиев, Агабейли, Меликова и др., 1983]

Вариант опыта	Время обработки	Активность фермента, в ед/мл	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		t <sub>diff</sub>
				n	M±m	
0 (контроль)	-	-	1002	11	1,09±0,32	-
Г	3 дня	-	761	20	4,86±0,77	-
Г	6 дней	-	947	64	6,86±0,82	-
Г+П	43 часа	3	965	73	7,56±0,85	-
		4	975	46	4,71±0,67	2,0
0 (контроль)	-	-	896	42	4,68±0,70	-
Г	3 дня	-	600	54	9,00±1,16	-
Г+П	10 часов	3	591	35	5,91±0,97	2,0
		4	908	41	4,51±0,68	3,3

Таким образом, полученные данные показали, что пероксидаза может являться элементом метаболической системы, обеспечивающей

повышение устойчивости наследственных структур биологической системы и в условиях воздействия пестицидов. Было предложено учитывать данное свойство при создании сортов, обладающих повышенной устойчивостью к действию мутагенных факторов различной природы [Мехтиев, Агабейли, Меликова и др., 1983; Агабейли, 1989; 1991].

Результаты исследований, которые представлены в первой части настоящей главы, показали, что пероксидаза при добавлении в среду для проращивания снижает мутабельность семян, протравленных гранозаном. Известно, что окислительные ферменты определенным образом распределены между митохондриями и другими фракциями клетки, являются компонентами субклеточных мембран. Показано также участие пероксидазных систем в процессах, связанных с синтезом богатых энергией соединений в митохондриях [Миринова, Сирота, 1977], в том числе имеются данные о хромосомной локализации изоферментов пероксидазы в зернах пшеницы [Benito, Pe'res de la Vega, 1979]. Ферменты дыхательной цепи в форме молекулярных ансамблей встроены в субклеточные мембраны. Можно было полагать, что экзогенная пероксидаза приводит к увеличению окислительно-восстановительного потенциала и уменьшению мутагенных эффектов в процессе детоксикации перекисей, образующихся при воздействии гранозана и к их репарации.

Для установления обоснованности подобного предположения было изучено действие серусодержащего белка кофермента – глутатиона восстановленного, функция которого состоит в защите SH-групп ферментов и белков от окисления и блокирования ионами тяжелых металлов, на индуцированную гранозаном мутабельность хромосом клеток пшеницы. Результаты этих опытов представлены в таблице 28, из которой видно, что на фоне значительного повышения уровня aberrаций хромосом в клетках проростков пшеницы глутатион приводит к снижению частоты мутаций. При этом глутатион обладает значительной эффективностью в относительно невысокой концентрации и небольшой продолжительности обработки.

Эти данные были подтверждены и в экспериментах при использовании гранозана в дозе 8 НД. Из рис.19 видно, что глутатион в концентрациях 1-0,1 мкг/мл с высокой эффективностью снижает мутагенный эффект. Таким образом, эффективность глутатиона восста-

новленного проявлялась при использовании его в концентрации в 20 раз меньшей, чем при использовании пероксидазы и его использование в качестве препарата, снимающего мутагенный эффект, даёт значительные преимущества в сравнении с пероксидазой [Агабейли, 1983].

Таблица 28

**Влияние глутатиона на индуцированную гранозаном мутабельность хромосом клеток меристемы корешков *Triticum aestivum* L.**

[Агабейли, 1985]

Вариант опыта	Концентрация, в мкг/мл	Время обработки семян, час	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		$t_{diff}$
				n	M±m	
0 (контроль)	-	-	756	23	3,04±0,62	-
Гранозан	4НД*	48	837	100	11,94±1,12	-
Глутатион	10	5	823	53	6,44±0,85	3,9
	1	5	835	47	5,62±0,79	4,6
	0,1	5	839	36	4,29±0,69	5,9

Примечание: \*НД - нормальные дозы

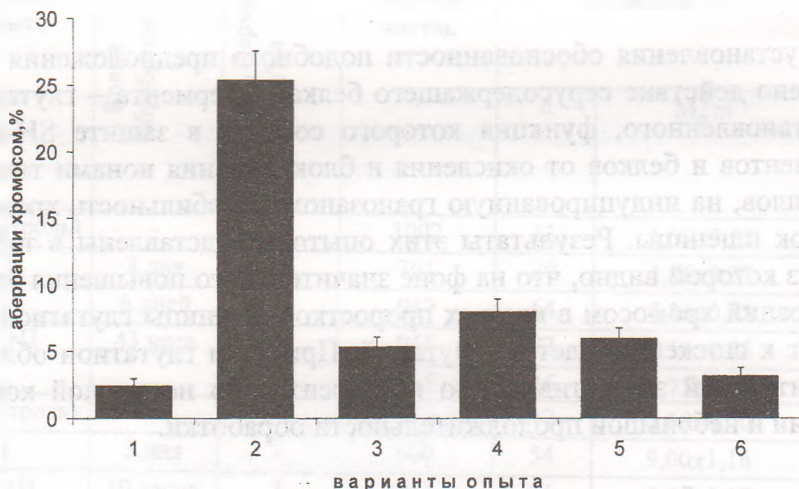


Рис. 19. Модификация геноотоксичности гранозана (Гр). 1-контроль; 2-Гр; 3-Гр+П, 9мкг/мл; 4- Гр+П, 11 мкг/мл; 5- Гр+Г, 1мкг/мл; 6-Гр+Г, 0,1мкг/мл [Агабейли, 1997]

Таблица 29

**Антиоксидантные ферменты и коферменты, обладающие  
антимутагенной активностью [Агабейли, 1989]**

№	Название	Объект	Источник
1	Каталаза	культура клеток лимфоцитов человека	<i>Nordenson, 1978</i>
		культура клеток человека	<i>Whiting, Wei, Stich, 1979</i>
		лук-батун	<i>Агабейли, Меликова и др., 1980; Agabeili, Melikova, 1981</i>
		фибробласты человека	<i>Sundharsan, Heddle Tsuda, 1981</i>
		культура клеток китайского хомячка, клетки эмбрионов золотистого хомячка, мыши	<i>Singh, Reimer, Flynn, 1982</i>
2	Пероксидаза	лук-батун, пшеница, <i>E. coli</i>	<i>Agabeili, Melikova, 1980, 1981; Мехмиев, Агабейли, Меликова и др., 1981, 1983</i>
		пшеница	<i>Агабейли, 1983</i>
		скерда	<i>Агабейли и др., 1983</i>
		крысы, мыши	<i>Агабейли, Меликова, 1983</i>
		<i>E. coli</i>	<i>Агабейли, 1989</i>
3	Миелопероксидаза	продукты пиролиза триптофана	<i>Jamado, Tsuda, Nagao et al., 1979</i>
4	Супероксид-дисмутаза	лимфоциты человека	<i>Morgan, Cone, Elgert, 1976; Nordenson, 1978</i>
		культура клеток человека	<i>Whiting, Wei, Stich, 1979</i>
		культура клеток в человека	<i>Emerit, Keck, Levy et al., 1982</i>
		фибробласты человека	<i>Sundharsan, Heddle, 1980</i>
		культура клеток китайского хомячка	<i>Nordenson, Beckman, Beckman, 1976; Nordenson, 1977; Sinet, Couturier, Dutrillaux et al., 1976</i>
5	Пероксиддисмутаза	мыши	<i>Singh, Reimer, Flynn, 1982</i>
6	Дигидродиальдегидрогеназа	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Glatt, Vogel, Bentley, Oesch, 1980</i>
7	Глутатион	лук-батун, пшеница, скерда, горох	<i>Агабейли, 1985; Агабейли, 1983; 1985</i>
		<i>E. coli</i>	<i>Калинина, Агабейли и др., 1985</i>
		костный мозг, мыши	<i>Raj, Katz, Morris, 1985; Recio, Hsie, 1985; Agabeili, 1985</i>
8	Цитохром С	лук-батун; бобы, горох	<i>Агабейли, 1984, 1986</i>
		культура клеток китайского хомячка	<i>Yankoulov, Mexhandzhiev, 1979 Sofuni, Hatanaka, Ishidate, 1984</i>
		онкогенные клетки	<i>Lasleur M.V., Plajmackers-Westmijze E.J., Loman, 1984</i>
9	Никотинамид-аденин-динуклеотид – (НАД)	лук-батун	<i>Агабейли, 1983, 1984, 1986</i>
		Пшеница, лук-батун	<i>Агабейли, Меликова, 1986; Agabeili, 1989</i>
10	Никотинамид-аденин-динуклеотид (НАДФ)	лук-батун	<i>Агабейли, 1983, 1984, 1986; Agabeili, 1989</i>
11	Рибофлавин	лук-батун	<i>Агабейли, 1983, 1984, 1986</i>

Приведенные данные показывают, что антиокислительные ферменты могут влиять на устойчивость растительных объектов к действию пестицидов. В литературе имеются данные о возможности использования природных и синтетических антимуутагенов для уменьшения мутагенного действия пестицидов [Алекперов, 1984; Priya et al., 1996; Lu, 1996]. Однако, эффективность антиоксидантных ферментов значительно выше. Принимая во внимание высокую эффективность, а также то, что антиоксидантные ферменты являются клеточными метаболитами, свойственными растительным организмам в норме, полученные данные было предложено рассматривать как один из подходов к повышению устойчивости растений к действию пестицидов [Агабейли, 1984, 1989; 2002].

Итогом следующей серии проведенных исследований явилось создание способа хранения семян сельхозкультур, путём предотвращения старения семян и сохранения их всхожести. Учитывая, что мутации хромосом могут приводить к таким нежелательным последствиям, как потеря чистоты сорта, урожайности были проведены исследования, направленные на выявление способов их предотвращения. В качестве консерванта были использованы природные соединения - глутатион восстановленный или фермент пероксидаза, действие которых было направлено на предотвращение естественного старения семян на генетическом уровне. Результаты проведенной серии экспериментов выявили перспективы применения природных соединений глутатиона восстановленного и пероксидазы позволяющие с высокой эффективностью предотвратить процесс старения семян сельхозкультур и сохранить их всхожесть [Агабейли, Маликова, Искандарова, 2000].

## 5. РАСТИТЕЛЬНЫЕ БИОКОМПЛЕКСЫ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ МУТАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОРГАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТОВ СРЕДЫ

В настоящее время вопросы сохранения биоразнообразия рассматриваются на основе мобилизации редких, исчезающих видов, стародавних сортов, пород на охраняемые территории и генетические банки, прогноза и профилактики процесса исчезновения видов природной флоры и фауны, диагностики генетической устойчивости и состояния аутоантимутагенных систем. Другой практически важной задачей является сохранение структурно-функциональной целостности генома как основы здоровья людей в условиях загрязнения окружающей среды. С этих позиций становится очевидным актуальность проблемы антимутагенеза как фактора, способного влиять на процессы сохранения структурно-функциональной целостности генома, прогноза и профилактики полного исчезновения или снижения концентрации генофонда. Эта задача предполагает необходимость изучения генетических эффектов природных соединений и комплексов, что необходимо с одной стороны для определения функциональной роли метаболитов, с другой нового класса препаратов с генозащитными свойствами.

Анализ состояния этого вопроса показал, что накоплена обширная информация о способности индивидуальных соединений и суммы экстрактивных веществ, полученных из растений, снижать частоту мутаций, индуцированных действием отдельных генотоксикантов или их комплексов. Опубликованы обзоры [Howard, Hodis, Wendy, 2001; Weisburger, 2002; Агабейли, 2003; 2006], посвященные этому вопросу. Многочисленные эндогенные метаболиты, содержащиеся в тканях и клетках различных видов растений, способны снижать уровень спонтанных и индуцированных мутаций, являясь антагонистами как экзогенных, так и эндогенных мутагенов, что свидетельствует о наличии и многообразии эндогенных антимутагенов [Kuroda, 1996; Prior, 2003; Ahmad, Mehmood, 2006]. Перспективы использования

биокомплексов из растительных источников являются важными также с точки зрения экономичности, возможности широкого внедрения в практику. Полученные многочисленные данные об антимутагенных и антиканцерогенных свойствах целого ряда экстрактов из различных растений, в том числе из их плодов, корней, листьев [Dexifng Iiu, Xuejun Yin.,1989; Wall, Wani, Huges et al.,1990] сегодня используются для исследования способов их практического применения, профилактики мутагенеза и канцерогенеза [Агабейли, 2003; Ames,1998; Owen et al., 2000; Howard, Hodis,Wendy, 2001; Weisburger, 2002; Prior, 2003; Cai, Lio,Sun et al., 2004; Williams et al., 2006].

Исследование антиоксидантных свойств 12 традиционных лекарственных растений Индии (*Ocimum sanctum*, *Cichorium intybus*, *Piper cubeba*, *Punica granatum*, *Allium sativum*, *Delonix regia*, *Terminalia cebula*, *Terminalia bellerica*, *Mangifera indica*, *Camellia sinensis*, and *Trigonella foenum-graecum*) выявило из них 6 видов растений с наиболее сильной антиоксидантной активностью и эффективностью в снижении активности свободных радикалов в следующей последовательности –*Terminalia cebula*, *Mangifera indica*, *Terminalia bellerica*, *Punica granatum*, *Ocimum sanctum*, *Cichorium intybus* and *Camellia sinensis*. Были выявлены перспективы их практического применения для обезвреживания активных форм свободных радикалов [Agi, Ahmad, Mehmood, 2006].

Представленный материал показывает, что большинство активных антиоксидантных соединений это флавоноиды, изофлавоны, флавоны, антоцианы, кумарины, лигнины, катехины и изокатехины, также витамин Е, β-каротин [Prior, 2003, Cai, Sun et al., 2004; Kaur, Kapoor, 2002] и др. Получены, также, данные о наличии прямой связи между антиокислительной активностью и содержанием фенольных соединений в растительных экстрактах [Kaur, Kapoor, 2002, Ivanova, Gerova, Chervenkov, 2005].

В настоящее время во многих странах мира выпускаются препараты и их комплексы с генозащитными свойствами. Поиск и выявление природных источников для получения препаратов, обладающих антимутагенной и антиканцерогенной активностью, рассматривается как один из наиболее эффективных путей устойчивого использования растительных ресурсов [Clayson, 2000]. Исходя из этого ниже приводится информация современных сведений о природных источниках и их компонентах, обладающих этими свойствами.

### 5.1. Эффекты фенольных, полифенольных соединений и флавоноидов

Антимутагенные свойства фенольных соединений впервые были показаны для галловой кислоты, флороглюцина, оксихинона, кумарина [Riley, Hoff, 1960]. Исследование влияния различных концентраций солей галловой кислоты (натрийгаллат, пропилгаллат) на спонтанную мутабельность конских бобов показали дозозависимую антимутагенную активность [Барабой, Винклер, 1970; Дубинин, Щербаков, Юкова, 1966; Rosin, Stich, 1980]. Галловая, хлорогеновая, кофейная, салициловая, П - гидроксibenзойная кислоты дозозависимо предотвращали мутагенный эффект афлотоксина В<sub>1</sub>, наблюдаемый в системе Эймса. Также было выявлено, что галловая и дубильные кислоты снижали также и выход мутаций, индуцированных нитрозогуанидином, по хлорофиллу [Gichner, Pospisil, Volkeova, 1986]. Антимутагенные и противоопухолевые свойства кумаринов подробно рассмотрены в обзоре Г. Грига [Grigg, 1978]. Выявление у растительных биокомплексов таких свойств, как высокая эффективность, универсальность, физиологичность и отсутствие побочных эффектов, приобрело особую актуальность и способствовало дальнейшему интенсивному их исследованию в качестве перспективных средств в нейтрализации последствий воздействия мутагенных факторов окружающей среды, связанных с деятельностью человека. Исследования показали, что многочисленные эндогенные метаболиты, содержащиеся в тканях и клетках различных видов растений, способны снижать уровень спонтанных и индуцированных мутаций, являясь антагонистами как экзогенных, так и эндогенных мутагенов, этот факт, свидетельствовал о наличии многообразия эндогенных антимутагенов [Щербаков, 1982; Алекперов, 1984; Гончарова, 1993].

Антимутагенные факторы, влияющие на репарацию у бактерий, были охарактеризованы в обзоре Ю. Курода [Kuroda, Inoue et al., 1988], в котором показана способность ряда растительных веществ снижать частоту возникновения мутаций индуцированных различными факторами у *E. coli* путём влияния на репарацию ДНК. Из веществ растительного происхождения, охарактеризован таннин, стимулирующий эксцизионную репарацию на уровне гена *uvr A*.

Позже, были получены данные о антимутагенной активности 10 сапонинов выделенных из *Calendula officinalis* и *Calendula arvensis* [De Meo, Ollivier, Laget et al., 1988]. Установлены антимутагенная и про-

тиволучевая активность суммы сапонинов выделенных из листьев *Yucca gloriosa* L. и корней *Gypsophila paniculata* способность снижать индуцированную гамма-лучами и старением семян нестабильность хромосом в клетках *Allium cepa* L. и *Triticum durum* L. [Agabeyli, Kerimova, 2006; 2007].

Большинство флавоноидов, присутствующих в растениях в виде гликозидов, совместно с аскорбиновой кислотой участвуют в энзиматических процессах окисления и восстановления. Модифицирующий эффект ряда флавоноидов (флаван, кверцетин, кверцитрин, рутин, нарингин, гесперидин, цианида хлорид) установлен при дозированном УФ-облучении культивируемых мышинных фибробластов. Робинетин, кверцетин, изорамнетин и кемпферол ингибировали ковалентное связывание бенз(а)пирена с ДНК [Ikebuchi, Miyakoshi, Furu, 1980]. Определение антигенотоксичной активности флавоноидов по отношению к различным генотоксичным соединениям с использованием различных *in vitro* или *in vivo* методов исследования, включающих тест Эймса, тест хромосомных aberrаций, микроядерный тест и др., показали, что отдельные флавоноиды ингибируют мутагенную активность некоторых прямых и непрямых генотоксических соединений и наиболее эффективными среди них оказались производные флавонола. В их числе галангин-флавонол имеющий 5,7-дигидроксильных групп с негидроксильными группами В-кольца, являющийся очень эффективным антигенотоксичным агентом против повреждений индуцированных действием различных генотоксичных соединений. Галангин, кверцетин и его гликозиды могут являться потенциально эффективными химиопротекторными агентами для различного класса химических канцерогенов [Moon Joung Heo, 1996]. Из растения шпината (*S.oleracia*) выделены 13 флавоноидных соединений с антимутагенной активностью против пищевого канцерогена 2-амино-3-метил имидазо (4,5- f) хинолина на *Salmonella typhimurium* TA 98 [Edenharder, Keller, et al., 2001].

Таким образом, целый ряд исследований показал, что пищевые флавоноиды, полученные из фруктов и овощей, такие как кверцетин и флавоны, ассоциируются с предотвращением рака [Eskouhie Tchapanian and Heather K. Webb, 2002]. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что потребление пищи богатой фенольными соединениями может снизить риск сердечных заболеваний [Landbo, Meyer, 2001].

Представленный материал показывает, что в последние три десятилетия интенсивно исследуются лекарства и различные составы в основе которых находятся антиоксиданты перспективные для предотвращения мутагенного действия, лечения таких заболеваний как атеросклероз, диабет, ожирение, болезнь Альцгеймера, алкоголизм и злокачественные новообразования. Общей тенденцией является то, что в настоящее время, во всём мире усиливается тенденция к использованию натуральных растительных продуктов и их компонентов, присутствующих в пищевых продуктах - ягодах, чае, травах, подсолнухе, бобах, фруктах и овощах [*Deiana, Arouma, Bianchi et al., 1999; Wang, Jiao, 2000*], проявляющих антиоксидантную активность. Потребление этих продуктов постоянно увеличивается [*Jitoe, Masuda, Tengah, 1992; Leo, Hwang, Ha, 2003*].

Высокая эффективность генозащитных свойств выявлена у хлорофильных экстрактов [*Wall, Wani, Huges, et al., 1990*]. Показана антимутагенная и антиканцерогенная активность производного хлорофилла хлорофиллина, как хемопротекторного агента в различных тест-системах [*Surh, Park, Miller, 1995*].

Антимутагенные эффекты выявлены у куркуминов – трех желтых пигментов из экстракта *Curcuma longa*, как ингибиторов нитрозирования *in vitro* [*Nagabhusan, Nair et al., 1988*], имбиря [*Nakamura, Yamamoto, 1992*] и многих других флавоноидов.

Действие куркумина, как потенциального хемопротекторного агента, было показано *in vitro* на культуре гепатоцитов крыс [*Kiso et al., 1993*]. Позже были продемонстрированы протекторные свойства куркумина против окислительных повреждений индуцированных противомаларийным препаратом примахином в клетках человека [*Tønnesen et al., 1994*]. Химиопротекторная эффективность куркумина также продемонстрирована *in vivo* против токсичности циклофосфамида у мышей [*Soudamini and Kuttan, 1991*] и крыс [*Venkatatesan and Chandrakasan, 1995*]. На Рис.20 представлены данные, полученные о дозозависимых хемопротекторных свойствах куркумина от инициированного четырёххлористым углеродом CCl<sub>4</sub> и снижения им освобождения глутаматпируват трансминазы из печени [*Nishigaki et al., 1992*].

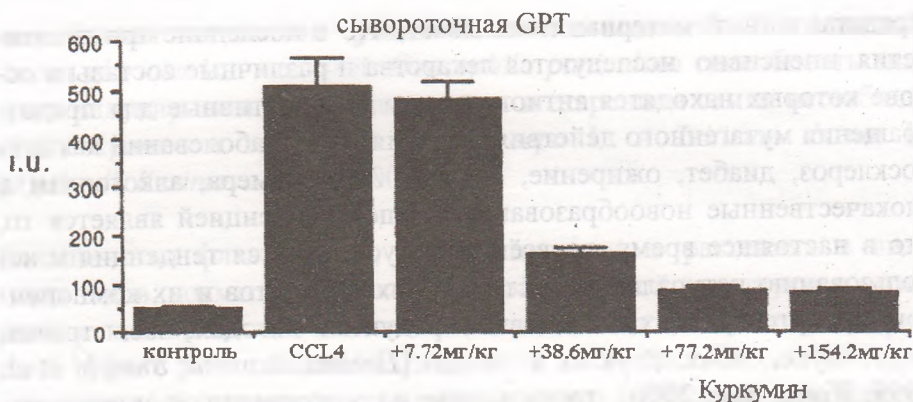


Рис. 20. Дозозависимая защита при пероральном введении куркумина от индуцированной четырёххлористым углеродом,  $CCl_4$  гепатоксичности и формирования перекисей липидов [Nishigaki et al., 1992].

GPT-глютаматпируваттрансаминаза, IU-международные единицы

Исследование действия куркумина на клетки лейкоза NB4 выявило его антипролиферативное действие, которое авторы связывают с апоптозом и снижением активности теломеразы и которое, по мнению авторов, является одним из главных механизмов реализации противолейкозного действия куркумина [Liu Jia-jun et al., 2005]. Представленные данные демонстрируют универсальность действия куркуминов в отношении проявления ими протекторных свойств.

Индукуют апоптоз в клетках HL-60 - флавоноид плодов лимона (*Citrus Limon Burm.f.*) эриодитрин и его агликон эриодиктиол и их

метаболиты 3,4-дигидрокоричная кислота и флороглюцин [Ogata, Miyake, Yamamoto et al, 2000].

Природные растительные антиоксиданты, в том числе овощи и фрукты, аскорбиновая кислота и хлорофильный фруктовый экстракт сегодня рассматриваются как потенциальные протекторные средства от воздействия различных мутагенов [Devi, Rudhrama, et.al, 2003a]. Протекторные свойства аскорбиновой кислоты и экстракта из *Phyllanthus emblica* против индуцированной циклофосфамидом цитотоксичности были выявлены и в клетках лимфоцитов человека *in vitro* [Devi, Rudhrama, 2003b; Rao, Rudhrama et al, 2003].

Растительные экстракты и природные антиоксиданты проявляют модификационные и генозащитные свойства, снижая мутагенность и кластогенность металлов [Dhir, et al., 1989], также установлено, что полифенолы усиливают липидную перекисдацию вызванную присутствием тяжёлых металлов [Sakihama Yasuko, Yamasaki Hideo, 1999].

Овощи и фрукты, а также соевые продукты богаты антиоксидантами, способствующими снижению риска заболевания и его предотвращения от действия реактивных видов кислорода в организме, являются также прекрасным источниками витаминов. Вещества обладающие антимуtagenными свойствами (полифенолы, танины, витамины и др.) были идентифицированы в овощах, фруктах, специях и лекарственных растениях. Также, антимуtagenная активность показана для соков отдельных овощей, фруктов, растительных экстрактов [Agabeyli, Мамедова, 2006; Ricci, Giampieri, Buchcini et al., 2006].

Антиоксидантные, антимуtagenные и цитопротекторные свойства выявлены также для многих ягод и их соков, богатых полифенолами, в том числе и для малинового сока [Barale, Zucconi, Berfam et al., 1983]. Фенольные соединения, в том числе флавоноиды, кумарины, производные фенолкарбоновых кислот, арбутин, дубильные вещества и др., являются эффективными перехватчиками свободных радикалов. Показаны цитопротекторные эффекты настойки надземной части земляники *Fragaria vesca* L. в условиях интоксикации циклофосфаном [Аксиненко, Климентова, Пашинский, 2003]. Настойка надземной части земляники лесной *Fragaria vesca* L. снижает цитотоксичность циклофосфана и способствует сохранению клеточности

селезёнки животных, эффективно защищает слизистую оболочку желудка мышей от деструктивного влияния цитостатика. В указанных экспериментах на мышах доказана высокая стресспротективная активность настойки земляники лесной. К числу видов, накапливающих различные группы фенольных соединений принадлежат также фиалка душистая *Viola odorata* L. и земляника лесная *Fragaria vesca* L. Исследование антимуtagenных и антиоксидантных свойств соков двух видов фруктовых растений - киви и боярышника выявили антиканцерогенный эффект сока киви от диэтилнитрозоамина. Соки киви и боярышника также предотвращали хромосомные aberrации индуцированные в клетках печени крыс цитотоксическими веществами - циклофосамидом, 5-фторурацилом, ингибируя цитотоксичность веществ на 48%, 72% и 52,49% соответственно [Xu Houen et al., 1996].

Выявлена антиоксидантная активность полифенольных комплексов *Viola odorata* L. и *Fragaria vesca* L. [Дроздова, Бубенчиков, 2004]; антиоксидантные и цитопротекторные свойства экстракта из семян облепихи [Jingmei Song, Min Zhu and Kenneth, 1998]. Антимуtagenной активностью обладает спиртовой экстракт из семян облепихи в Т-лимфоцитах человека [Lyin, Ilyinskikh et al., 1994].

Исследование 15 видов тайских овощей, в числе которых тайская и китайская горькая тыква, листья камфорного базилика, китайская редька и др., на антимуtagenную и антиканцерогенную активность у *Salmonella* выявило в них содержание антимуtagenных, многие из которых способны ингибировать мутагенность только мутагенов непрямого типа, таких как афлотоксин В<sub>1</sub> и бенз(а)пирен. Китайская редька проявила антимуtagenные свойства по отношению к мутагенам как прямого, так и непрямого действия. Также, была установлена антиканцерогенная активность тайской горькой тыквы по отношению к ДМБА-индуцированному карциногенезу молочной железы, было выдвинуто предположение, что neem flowers и тайская горькая тыква могут содержать некоторые хемопротекторные агенты [Wannee et al., 1996].

Растительные полифенолы и их гликозидированные формы лежат в основе лекарственных средств, используемых для профилактики различных форм атеросклероза, укрепления капилляров сосудов, при лучевых поражениях сосудов, при лучевых и других поражениях

организма, в онкологии [Wagner, 1979; Mabry, Ulubelen, 1980; Beyer et al., 1993]. Одними из источников таких соединений являются - кора деревьев [Scassellati-Sforzolini, Villarini et al., 1998], древесная зелень [Артёмкина, Роцин, 2004]. В частности, в одной из работ последних лет, из древесной зелени с помощью тонкослойной хроматографии и ЯМР были выделены и идентифицированы 20 соединений фенольной природы. Из них в хвое обнаружены производные ацетофенона, ацилированные флаваноиды и лигнаны [Артёмкина, Роцин, 2004]. Исследование фенольных соединений коры берёзы повислой *Betula pendula* Rohr выявило содержание в ней соединений флаванового ((-)-эпикатехина, 7-глюкозид (-)- эпикатехина, рамнозиды (+)-катехина и (+)-афцелехина) и флавонолового типов (кверцетин, кемпферол, рамнозид кверцетина, 7-глюкозиды дигидрокверцетина и дигидрокемпферола [Черняева, Пермякова, 2003]. Также, проведены ряд исследований по изучению протекторных свойств экстрактов выделенных из коры различных деревьев. В частности, выявлены антигенотоксичные свойства экстракта выделенного из коры тропического лесного дерева *Terminalia arjuna* (Combretaceae). Это лекарственное растение богатое таннинами и тритерпенами применяется в народной медицине Аюрверды и как сердечное тонизирующее средство. Полученные методом двойной экстракции экстракты с высокой эффективностью ингибировали генотоксичность индуцированную 4НХО с применением "Comet" assay, микроядерного теста на культуре периферических клеток крови лейкоцитов человека [Scassellati-Sforzolini, Villarini et al., 1998].

Результаты исследований по применению терпеноидов полученных из высших растений (таннинов, очищенных масел, флавоноидов и др.) для снижения и предотвращения злокачественных новообразований показали эффективность этих растительных продуктов в ингибировании и модуляции эффекта исследуемых генотоксических агентов [Draga Simic, Knezevic-Vukcevic, Vukovic-Gacic et al., 1998].

Клетки млекопитающих демонстрируют различные механизмы для детоксикации радикалов. Ключевыми метаболическими этапами являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, которые разрушают токсические пероксиды. Кроме того как отмечалось, антиоксидантные ферменты, неферментные молекулы, включая тиреодоксин, тиолы и дисульфидные связи, играют важную роль в антиоксидантной системе. Некоторые из этих соединений являют-

ся экзогенными по своей природе и поступают из пищи. К ним относятся такие антиоксиданты как  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, аскорбиновая кислота и такие микроэлементы как Zn и Se [Halliwell, Gutteridge, 1998].

Если внутриклеточные системы не эффективно ингибируют свободные радикалы, то это приводит к развитию различных заболеваний, о которых сообщалось в соответствующих разделах выше. Исследования лекарств и составов в основе которых находятся антиоксиданты, способные предотвращать, в том числе и лечить такие болезни, интенсивно проводятся в последние три десятилетия во многих странах [Devasagayam, Tilak, Boloore, 2004]. Развитие этих исследований способствовало росту интереса исследователей к проведению широких исследований природных антиоксидантов. И как следствие сегодня в глобальном масштабе наблюдается тенденция к изучению естественных антиоксидантов.

Во всём мире усиливаются тенденции к использованию натуральных растительных продуктов и их компонентов – ягод, чая, трав, бобов, фруктов и овощей [Deiana, Arouma, Bianchi et al., 1999]. Различные травы, и виды растений проявляют антиоксидантную активность, включая указанные и потребление их увеличивается [Jitoe, Masuda, Tengah et al., 1992; Lee, Hwang, Ha et al., 2003]. В числе многочисленных исследований также работа в которой исследована антиоксидантная активность фенольных соединений из 112 традиционных китайских лекарственных растений которые ассоциируются как противоопухолевые, выявлены их перспективы в предотвращении канцерогенеза [Cai, Lio, Sun et al., 2004], в том числе и у многих других источников [см. Агабейли, Мамедова, 2006].

Здоровый образ жизни и предупреждение болезней, и их основные механизмы обсуждаются в работе Вейсбургера [Weisburger, 2002], в которой дан краткий обзор проведенных на сегодняшний день исследований в этом направлении и даны рекомендации, направленные на профилактику и предотвращение различных патологий, связанных с действием генотоксикантов на организмы и использованием для этих целей антимутагенов. Отмечается, что потребление злаковых отрубей, особенно с большим содержанием кальция, устраняет факторы, вызывающие рак толстой кишки и груди. В частности, результаты клинического испытания возможности предотвращения

химиопротекторами раннего развития рака выявили роль пищевого кальция в рационе питания больных раком толстой кишки и показало его полезность как ингибитора доброкачественной и последующей злокачественной колонии неоплазм [Lipkin et al., 1991; 1999; Lipkin, 2002].

Результаты исследований в области практических разработок по применению антимутагенов свидетельствуют о снижении уровня ряда заболеваний, в том числе связанных с повреждением генетических структур, а также смертности от онкологических заболеваний [Sur, Gomes, Sahu et al., 1996; Hoyoku Nishino, 1996; Rose, Williamson et al., 1998]. Об этом также свидетельствуют работы по применению практических разработок в области антимуtagenеза в пищевой и фармакологической промышленности, геронтологии, профилактической медицине и для терапии осложнений, связанных с производственной и бытовой интоксикацией [Ames, Shigenaga, Hagen, 1993; Alekperov, Gulieva, 1992; Alekperov, Gulieva, Alekperov R, 1999; Alekperov, 2002; Агабейли, Мамедова, 2006].

Значение компенсационных подходов к охране генофонда с использованием потенциала генозащитных средств, в особенности природного происхождения, постоянно возрастает. Это обусловлено с одной стороны возможностью использования применяемых подходов для изучения механизмов природной устойчивости биологических систем. С другой стороны, практическое применение антимутагенов, антиканцерогенов и протекторов рассматриваются в настоящее время как один из факторов снижения риска болезней, связанных с загрязнением окружающей среды и повышением средней продолжительности жизни людей. В частности, показано, что управление генетическими рисками способствовало тому, что в ряде стран наблюдается снижение уровня онкологических заболеваний на фоне увеличения в этих странах средней продолжительности жизни [Weisburger, 2002]. Теоретический и практический потенциал этой проблемы предопределил тот факт, что во всём мире расширяются исследования в области выявления и изучения генозащитных средств. В течении ряда лет в Институте Ботаники Национальной Академии наук Азербайджанской Республики проводятся исследования направленные на выявление генетической активности биологически активных препаратов – растительных экстрактов и их композиций, полученных из растительных источников произрастающих в различ-

ных регионах нашей страны. Источниками получения биологически активных препаратов как потенциальных генозащитных средств явились как деревья, кустарники, так и однолетние культурные растения, многолетние травы. В числе привлечённых в исследования такие древнейшие культуры как инжир и гранат, внесённые в Красную книгу и многие другие.

Результаты проведенных исследований выявили перспективные виды лекарственных растений - *Ferula oopoda*, *Ceratostigma plumbaginoides*, *Punica granatum*, *Morus alba*, *Morus nigra*, *Diospyros lotus*, *Ficus carica*, *Armoracia rusticana*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zea mays*, *Gypsophila paniculata*, *Yucca gloriosa*, *Fagus orientalis*, *Rosea*, *Olea europea*, *Foeniculum* Mill, *Heracleum trachyloma*, *Cucurbita pepo*, имеющих широкое распространение в республике, возможность их мобилизации в качестве источников получения перспективных биоантимутагенов, генопротекторных средств. Многие из этих растений обладают значительной сырьевой базой для их промышленной переработки. Многолетние исследования выявили наличие генозащитных свойств у отдельных компонентов и экстрактов, масел и изолированных веществ, полученных из растительных источников, имеющих широкое распространение в природной и интродуцированной флоре страны, в том числе – бадхызина полученного из корней ферулы (*Ferula oopoda*), плюмбагина из корней (*Ceratostigma plumbaginoides*), экстрактов - из плодов и отходов корки граната (*Punica granatum*), плодов белого тута (*Morus alba*) и чёрного тута (*Morus nigra*), плодов хурмы кавказской (*Diospyros lotus*), однолетних побегов инжира (*Ficus carica*), корней хрена (*Armoracia rusticana*), корней солодки (*Glycyrrhiza glabra*), проростков кукурузы (*Zea mays*), экстрактов и сапонинов из корней гипсофилы (*Gypsophila paniculata*), экстрактов и сапонинов из листьев юкки (*Yucca gloriosa*), масел из плодов и листьев бука восточного (*Fagus orientalis*), розы (*Rosea*) и маслин (*Olea europea*) и многих др.

В числе указанных работ была изучена и установлена антимурагенная активность экстракта полученного из корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), которая первоначально была выявлена в клетках *Allium fistulosum* при его действии на частоту спонтанной и индуцированной нитрозометилмочевинной (НММ) хромосомной нестабильности (Рис.21). Установлена высокая эффективность генозащитного действия экстракта в широком диапазоне концентраций.

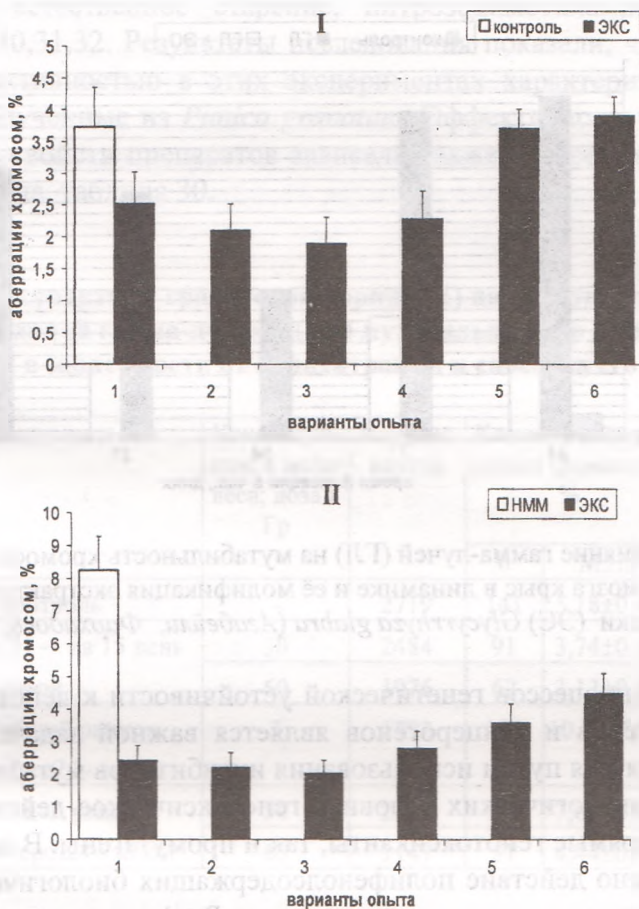


Рис. 21. Влияние экстракта из корней солодки (ЭКС) голой *Glycyrrhiza glabra* в различных концентрациях на частоту спонтанной (I) и индуцированной (II) нитрозометилмочевинной (НММ, 0,02%) мутабельности хромосом в клетках *Allium fistulosum*. 1-100 мкг/мл; 2-10 мкг/мл; 3-1 мкг/мл; 4-0,1 мкг/мл; 5-0,01 мкг/мл; 6-0,001 мкг/мл

Выявлены также антимуtagenные и радиопротекторные свойства экстракта из корня солодки и особенности эффективности защитного действия при его длительном применении для нейтрализации генетической нестабильности в динамике, индуцированной острым ионизирующим облучением в сублетальной дозе путём дополнительного его введения в стандартный рацион питания опытных животных [Агабейли, Фархадова, 2002], рис. 22.

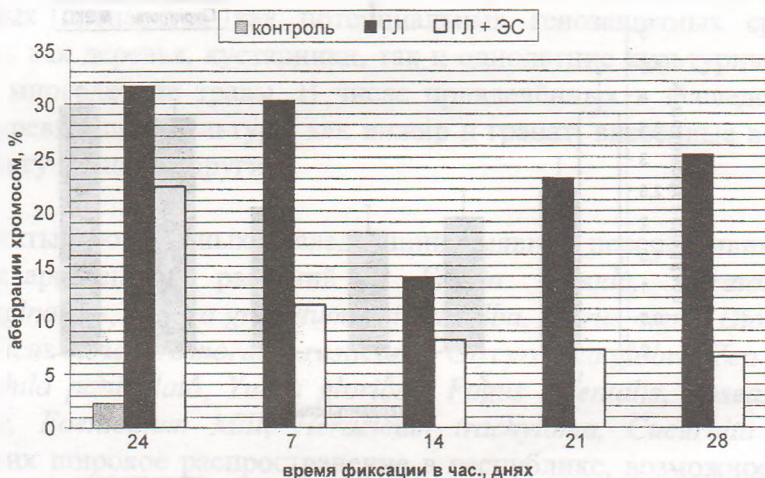


Рис. 22. Влияние гамма-лучей (ГЛ) на мутабельность хромосом в клетках костного мозга крыс в динамике и её модификация экстрактом из корня солодки (ЭС) *Glycyrrhiza glabra* (Агабейли, Фархадова, 2002)

Регуляция процессов генетической устойчивости к действию средовых мутагенов и канцерогенов является важной задачей и может осуществляться путём использования ингибиторов мутабельности. В реальных экологических условиях генотоксическое действие оказывают как прямые генотоксиканты, так и промутагены. В связи с этим было изучено действие полифенолсодержащих биологически активных веществ, экстрактов полученных из *Punica granatum* - Э1 – концентрированный экстракт с содержанием сухих веществ 18-19%, Э2 – содержащий мономерные и конденсированные фенольные соединения – эллаготанины, растворимые и нерастворимые таниды, катехины, антоцианы, пектиновые вещества, маннит и др., с содержанием сухих веществ - 12-13% и бадхызина - вещества с высокими антиокислительными свойствами из *Ferula oopoda*.

В результате проведенных исследований, впервые была выявлена антимуtagenная активность изученных препаратов и установлено, что наибольшей эффективностью обладает препарат, характеризующийся высоким содержанием в своём составе полифенолов. Показана универсальность антимуtagenного действия исследованных веществ при использовании различных тест-объектов - растительных (*Allium fistulosum*, *Triticum aestivum*), животных (крысы, мыши), культуры клеток человека; индукторов мутаций-гамма-лучи, рент-

ген-лучи, естественное старение, нитрозодиметиламин (НДМА), Таблицы 30,31,32. Результаты исследования показали, что наибольшей эффективностью в этих экспериментах характеризуются экстракты полученные из *Punica granatum*. Эффективность проявления защитных свойств препаратов зависела также от времени введения антимутагена, таблица 30.

Таблица 30

**Влияние экстракта из гранатовой корки (Э1) на частоту спонтанной и индуцированной гамма-лучами (ГЛ) мутабельности в миеокариоцитах крыс в зависимости от концентрации и способов его введения**

Вариант опыта	Концентрация, в мг/кг веса; доза в Гр	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
(0) контроль	-	2719	141	5,18±0,42	-	-
14 дней на Э1→ на 15 день забой	30	2484	91	3,74±0,38	2,5	0,27
	60	1976	62	3,13±0,39	3,5	0,39
14 дней общий рацион →ГЛ→ через24ч забой	3	1792	184	10,26±0,71	-	-
14 дней общий рацион+ Э1→ГЛ→через24ч забой	30	2240	171	7,63±0,56	2,9	0,25
	60	1147	51	4,44±0,61	6,2	0,56

Результаты комплексной оценки изученных веществ, полученных из *Punica granatum* и *Ferula oopoda*, показали их перспективность для создания фармакологических средств нового поколения, защищающих от действия средовых генотоксикантов. На базе полученных экспериментальных данных разработан способ практического применения выявленных антимутагенов для создания нового поколения фармакологических средств, предназначенных для профилактики и терапии генетических нарушений, возникающих и при старении [Tagu-zade и др.,1989;1991;Ağabəyli, Sərkərov, Tağı-zadə və b. 2000]. На основании проведенных экспериментов с различной последовательностью использования генотоксикантов и антимутагенов, использования в опытах мутагенов, промутагенов, было установлено, что антимутагенное действие исследованных препаратов осуществляется как на этапах, предшествующих образованию первичных повреждений ДНК, в том числе за счёт блокирования метаболической

активации промутагенов, так и влияния на этапы реализации первичных повреждений в мутации. Введение в стандартный рацион питания животных экстрактов из граната и бадхызина привело к статистически достоверному снижению частоты спонтанной и индуцированной ГЛ и НДМА мутабельности хромосом в исследуемых вариантах экспериментов (таблицы 31, 32).

Таблица 31

**Влияние бадхызина на частоту спонтанной и индуцированной гамма-лучами (ГЛ) мутабельности в клетках костного мозга крыс в зависимости от способов его введения**

Вариант опыта	Концентрация, в мг/ на 100г веса; доза в Гр	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		$t_d$	ФЭА
			n	M $\pm$ m		
(0) контроль	-	2719	141	5,18 $\pm$ 0,42	-	-
Бадхызин	5	2870	91	3,74 $\pm$ 0,38	-	-
ГЛ	3	2600	257	9,88 $\pm$ 0,58	6,6	-
ГЛ+ Бадхызин	-	2123	119	5,60 $\pm$ 0,50	5,6	0,43
Бадхызин +ГЛ	-	2492	171	6,86 $\pm$ 0,50	3,9	0,30

Таблица 32

**Антимутагенная активность экстрактов из корки плодов граната (Э1, Э2) и бадхызина (Б) при действии нитрозодиметиламина (НДМА), активированного *in vitro* (Тагизаде, Агабейли, Алекперов, 1991)**

Варианты опыта	Доза, мг/100г	Изучено метафаз	Частота аббераций хромосом, %		$t_d$ к контролю	$t_d$ к НДМА
			n	M $\pm$ m		
Контроль	0	243	7	2,88 $\pm$ 1,07	-	-
НДМА	0	267	31	11,61 $\pm$ 1,96	3,5	-
Э1+НДМА	10	251	13	5,18 $\pm$ 1,40	1,3	2,6
	30	264	10	3,80 $\pm$ 1,18	0,5	3,4
	60	258	9	3,49 $\pm$ 1,41	0,4	3,5
Э2+НДМА	10	249	15	6,02 $\pm$ 1,51	1,7	2,3
	30	260	14	5,38 $\pm$ 1,40	1,4	2,5
	60	253	11	4,35 $\pm$ 1,29	0,8	3,1
Б+НДМА	10	370	15	5,55 $\pm$ 1,39	1,5	2,5
	30	365	13	4,90 $\pm$ 1,33	1,1	2,5
	60	248	11	4,43 $\pm$ 1,31	0,9	3,0

Результаты экспериментов, выполненных на перевиваемых клетках амниона человека при испытании растительных препаратов из граната и ферулы в условиях метаболической активации нитрозодиметиламина в системе *in vitro*, демонстрируют дозозависимое ингибирование изученными препаратами индуцированной промутагеном мутабельности. С увеличением концентрации препаратов возрастает эффективность их антимуtagenного действия, при этом, эффективность концентрированного экстракта (Э1) в этих экспериментах превысила эффективность генозащитных свойств препаратов Э2 и Б, таблица 32.

Имеются также, данные об антиоксидантной активности гранатового сока [Ricci, Giampieri, Bucchini et al., 2006]. Гранат является поливитаминовой культурой, обладающей уникальной способностью к синтезу широкого спектра биологически активных веществ. В настоящее время фотохимии, фармакологи и медики активно изучают возможности использования веществ, содержащихся в гранате, для гормональной терапии, (эстрогены), лечения разных форм рака (груди, простаты и других заболеваний), предохранения от ВИЧ-инфекции [Левин, 1991].

Антимуtagenная активность была показана для экстрактов из плодов винограда, объекта имеющего широкое распространение в стране и представляющего в связи с этим интерес для исследования. Изучение генетической активности водных экстрактов из плодов винограда выявило их антимуtagenную активность на *Allium fistulosum*, способность снижать частоту спонтанной и индуцированной этиленимином аббераций хромосом и гамма-лучами частоту ядерных хлорофильных мутаций на арабидопсисе [цит. по Алекперов, 1984]. Позже, были изучены генетические эффекты пищевых продуктов, полученных из винограда – дошаба и бекмеза и выявлены их антимуtagenные свойства [Алекперов Р., 1994] на культуре клеток лимфоцитов человека. Антимуtagenная активность виноградного сока была показана на *S. typhimurium* [Kada, 1982]. Впоследствии было выявлено усиление аскорбиновой кислотой антиоксидантной активности сока винограда. В этих опытах наблюдалось ингибирование липидной перекисидации в клетках LDL человека *in vitro* [Landbo, Meyer, 2006]. Антимуtagenная активность выявлена также у полифенольного соединения - энотанина, выделенного из отходов винограда, в составе которого содержатся в % от общей суммы водорастворимых таннинов: таннины - 1-галлокатехин - 31, 13%; d1 галлокате-

хин – 4,2%; d1 – катехин – 5,3%; d – катехин 1 – 2%. В более ранних исследованиях была установлена универсальность антимуутагенного действия энотанина, имеющая неспецифическое проявление в отношении спонтанного и индуцированного мутагенеза факторами различной физико-химической природы. Одним из путей антимуутагенного действия энотанина является влияние на ферментативные процессы, обеспечивающие поддержание структурной и функциональной целостности ДНК [по Агамамедова, 1991].

Изучение эномеланина - полифенольного пигмента, выделенного из винограда, на генотоксические эффекты (свободнорадикальные повреждения ДНК) диоксида азота, одного из основных загрязнителей воздуха, а также продолжительность жизни *D. melanogaster* в норме и при его воздействии выявило способность эномеланина оказывать защитное действие при свободнорадикальном повреждении ДНК. Авторы выдвинули предположение о наличии антимуутагенных свойств у этого вещества [Головенко, Галкин, Хаустова и др, 1999] и его перспективах для создания фармакологического препарата с антимуутагенными свойствами.

Таким образом, комплексная оценка генетической активности различных продуктов полученных из этого объекта - экстрактов из плодов, сока, пищевых продуктов, полученных путём переработки, а также изолированных веществ - энотанина вещества, полученного из его отходов, эномеланина-выделенного полифенольного пигмента из винограда, свидетельствовали о перспективах его практического применения в том числе и отдельных его компонентов в качестве высокоэффективных генозащитных средств.

Антимуутагенные, антиоксидантные свойства и противолучевая активность установлены у экстрактов выделенных из различных органов инжира (*Ficus carica*)- плодов, листьев, однолетних побегов. Исследование характера влияния соединений промутагенного типа - ДМБА и ДБНА на генерационные и регуляционные функции генетического аппарата и действие экстракта из плодов инжира (*Ficus carica*) на мутационную и модификационную изменчивость выявили возрастание флюктуирующей асимметрии билатеральных признаков, как случайной изменчивости развития, у однодольных (*Hordeum sativum*), двудольных (*Vicia faba*, *Arabidopsis thaliana*) растений, а также у *Drosophila meloanogaster*. Результаты этих исследований выявили антимуутагенную активность экстракта из плодов инжира в

диапазоне низких концентраций и универсальность защитного действия на различных растительных и животных объектах, в отношении генных и хромосомных мутаций [Guseynova, Alekperov, Zeynalova, 1994; Гусейнова, 1996]. Антимутагенная активность и его высокая эффективность в проявлении генозащитных свойств была выявлена в различных тест-системах при действии генотоксикантов среды и у экстракта, полученного из однолетних побегов инжира [Агабейли, Касимова, 2004].

Источником получения антимутагенов могут быть многие растения, относящиеся к различным таксономическим группам [Wall, Wani, Hugues et al., 1990]. В частности, проведенные комплексные исследования по выявлению генетических эффектов лиофилизатов спиртового экстракта из плодов белого тута - *Morus alba*, объекта ранее не изученного в этом направлении, выявили его антимутагенные свойства в различных тест-системах (культура клеток человека, клетки животных, растений и микроорганизмов), с применением различных методов исследования и при действии ксенобиотиков различной физико-химической структуры и с различным механизмом действия [Зейналова, 1997; Agabeyli, Zeynalova, 1998; Zeynalova, Agabeyli, Mirza-zadeh, 1998].

Ряд проведенных в стране исследований был посвящён изучению антимутагенных и антиоксидантных свойств растительных масел, результаты которых выявили их способность проявлять антимутагенную активность, в том числе у: физалисового [Агамамедова, 1991], физалисового и паслёнового масел, полученных из жома физалиса обыкновенного и паслёна кизеринского [Агамамедова, 1991], кукурузного и подсолнечного [Raj, Katz, 1984], облепихового [Кулиева, Исмаилов, 1988], рисового [Rukmini, Kalpagam Polasa, 1985], букового [Agabeyli, 1996; Агабейли, Микаилова, Нейманзаде, 2002; Алекперов, Агабейли, Мирзазаде, 2007], оливкового [Magsood et al., 1961; Agabeyli, 1996; Visioli, Gally, 2000; Weisburger, Reder, Rose et al., 1993; Weisburger, 2002], масла из зародышей пшеницы [Паранич, Паранич, 1999], масла из семян тыквы [Agabeyli, Kasimova, 2006], розового масла [Alekperov, Mirzazadeh, Agabeyli, 2002] и др. Уже в ранних исследованиях было показано, что некоторые природные протекторы, в том числе оливковое масло, защищающие организм от летального действия при общем облучении, обнаруживают защиту от гибели и генетических повреждений половых клеток млекопитающих [Magsood et al., 1961]. По имеющимся экспериментальным

данным и эпидемиологическим наблюдениям выявлено, что регулярное использование в пищу оливкового масла в два раза снижает риск заболевания раком толстой кишки [Weisburger, 2002]. Оливковое масло с пониженным содержанием жиров, также и жиры рыб обладают генозащитным действием [Weisburger, Reder, Rose et al., 1993; Weisburger, 2002]. Имеются данные о антимуtagenном действии рыбьего жира при индукции митомицином С и этилметансульфонатом aberrаций хромосом в клетках китайского хомячка V79 [Kuroda, Shima, Kaji, 1998]. Результаты экспериментов с предварительным введением животным масла, полученного из отходов технологической обработки плодов маслин до воздействия НГ приводили к снижению индуцированных aberrаций хромосом в зависимости от концентрации от 39 до 51% [Agabeyli, 1998].

С точки зрения практического применения в качестве высокоэффективных генопротекторных средств интерес представляют масла, полученные из плодов и листьев бука восточного (*Fagus orientalis*). Согласно литературным данным, в буковых орешках содержится достаточно большое количество (33-37%) масла, которое по вкусу и качеству приближается к прованскому и превосходит кунжутное. Употребляется в пищу, применяется в качестве добавок к коммерческим ореховому, маковому и прованскому маслам. По имеющимся данным в Азербайджане запасы буковых орешков исчисляются десятками тысяч тонн и использование их могло бы иметь промышленное значение. Проведенное собственное исследование генопротекторных и антиоксидантных свойств масел полученных из листьев и плодов бука восточного *Fagus orientalis* Lipsky, с применением цитогенетических, генетических, цитологических и биохимических методов анализа в клетках растений и животных выявило их способность проявлять антимуtagenную и антиоксидантную активность [Agabeyli, 1996 Агабейли, 1998]. Исследованы также радиозащитные и антиоксидантные свойства букового масла в зависимости от способов его применения и проявления эффективности действия во времени (таблица, 33).

Радиозащитный эффект масла проявился на все сроки анализа (до 28 дней) и эффективность его действия колебалась в пределах 69-82% при предварительном и 56-71% при постмутагенном введении. Высокая эффективность радиозащитного действия, возможно, обусловлена физико-химическими показателями масла, в состав которых

[Сафарова, 1996] входят токоферолы от 19,02-24мг%, каротиноиды от 12,26-14,68мг%, стерины. Жирнокислотный состав состоит в основном из олеиновой –38,6-50,84%, линолевой – 26,03-37,0%, пальмитолеиновой – 6,6,98-9,05%, арахидиновой – 1,47-3,9% кислот. Для указанных компонентов показаны антиоксидантные, антимуtagenные, радиопротекторные и противоопухолевые свойства, и которые также являются внутриклеточными компонентами защитных систем организмов, в том числе и линолевая и олеиновая кислоты для которых показан антимуtagenный эффект от УФ индуцированного мутагенеза в клетках *Escherichia coli* [Aikawa, Kamatsu, 1987], также их ингибирующий эффект против индуцированной метиловым спиртом трансплантируемой опухоли у мышей [Zhu, Su, Li, 1989].

Таблица 33

**Влияние гамма-лучей (ГЛ, 6,5 Гр) на мутабельность хромосом в клетках костного мозга крыс в динамике и её модификация буковым маслом (БМ) из плодов *Fagus orientalis* [Агабейли, Микаилова, Нейманзаде, 2002]**

Время фиксации в днях	Вариант эксперимента	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
1	0(контроль)	1048	24	2,29±0,46	-	-
	ГЛ	685	217	31,67±1,26	-	-
	БМ+ГЛ	751	72	9,58±1,07	10,6	0,69
	ГЛ+БМ	931	128	13,74±1,12	8,5	0,56
7	ГЛ	431	131	30,31±2,21	-	-
	БМ+ГЛ	684	67	9,79±1,13	8,6	0,66
	ГЛ+БМ	1378	138	10,01±0,80	8,7	0,66
14	ГЛ	929	130	13,99±1,13	-	-
	БМ+ГЛ	1243	81	6,51±1,36	3,9	0,65
	ГЛ+БМ	644	70	10,86±1,22	-	0,62
21	ГЛ	425	98	23,05±2,04	-	-
	БМ+ГЛ	841	34	4,04±0,67	8,8	0,82
	ГЛ+БМ	528	34	6,43±1,06	7,2	0,72
28	ГЛ	317	80	25,23±2,43	-	-
	БМ+ГЛ	801	93	11,61±1,13	5,0	0,53
	ГЛ+БМ	615	50	7,31±1,10	6,7	0,71

Выявлена антимуtagenная и антиоксидантная активность букового масла при введении его в рацион питания крыс как при предмутагенном, так и постмутагенном одноразовом применении [Агабейли,

Микаилова, Нейманзаде, 2002]. Антимутагенная активность установлена для растительных масел полученных из листьев и орешков бука восточного, плодов маслин и при индукции нитрозогуанидином aberrаций хромосом в миелокариоцитах крыс линии Вистар [Алекперов, Агабейли, Мирзазаде, 2007]. Предварительное содержание животных в течении 7-ми дней на стандартном рационе с добавлением *per os* указанных препаратов снизило индуцированную НГ мутабельность во всех вариантах эксперимента, однако эффективность антимутагенного действия зависела от препарата и введённой концентрации (таблица 34).

Таблица 34

**Влияние нитрозогуанидина (НГ, 3мг/100г) на мутабельность хромосом в клетках костного мозга крыс и её модификация маслами из орешков бука (МОБ), листьев бука (МЛБ) *Fagus orientalis* [Agabeyli, 1998]**

Вариант эксперимента	Концентрация, мг/100г и мкг/100г веса	Изучено клеток	Клетки с aberrациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
0 (контроль)	-			1,95±0,28	-	-
НГ	3	1215	128	10,53±0,48	-	-
7 дней МОБ→ НГ	10	1437	51	3,54±0,38	6,9	0,66
	20	1655	47	2,83±0,40	7,9	0,73
	60	1125	43	4,06±0,45	6,0	0,67
7 дней МЛБ→ НГ	10	1457	56	3,89±1,02	6,6	0,67
	20	125	40	3,31±0,51	7,0	0,68
	60	1650	48	3,74±0,41	7,8	0,72
МОБ+НГ	10	2018	87	4,31± 0,41	8,1	0,58
	20	2314	82	3,54± 0,38	9,3	0,66
	60	1937	56	2,89± 0,38	10,2	0,72
МЛБ+НГ	10	2038	99	4,85±0,47	8,4	0,46
	20	1789	74	4,13±0,47	9,5	0,60
	60	1345	50	3,71±0,51	10,1	0,64

Сравнительная оценка антимутагенной эффективности изученных препаратов показала, что масло из орешков бука снижает индуцированную НГ нестабильность хромосом во всех изученных концентрациях. Высокая эффективность (64%) масла из листьев *Fagus orientalis* отмечалась в варианте эксперимента с введением его животным в высокой концентрации.

Установлена способность масла из орешков бука восточного снижать уровень индуцированных НММ аббераций хромосом в клетках *Allium cepa L.* (таблица 35) в зависимости от способов его применения и нитрозогуанидином в клетках *Vicia faba* (таблица 36).

Таблица 35

**Влияние нитрозометилмочевины (НММ) на мутабельность хромосом в клетках *Allium cepa L.* и её модификация буковым маслом (МОБ) из орешков *Fagus orientalis Lipsky* в зависимости от способов его применения**

Вариант эксперимента	Концентрация, %; мкг/мл	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
0 (контроль)	-	893	34	3,80±0,63	-	-
НММ	0,02	726	60	8,26±1,02	3,4	-
НММ→МОБ	100	718	28	3,89±0,72	3,5	0,52
	10	586	22	3,75±0,78	3,5	0,54
	1	443	18	4,06±0,45	3,7	0,50
	0,1	587	24	4,08±0,81	3,2	0,50
	0,01	678	29	4,27±0,77	3,1	0,48
НММ→3чМОБ →H <sub>2</sub> O	100	359	14	3,89±1,02	3,0	0,52
	10	10	29	3,43±0,62	4,0	0,58

Таблица 36

**Влияние нитрозогуанидина (НГ) на мутабельность хромосом в клетках *Vicia faba L.* и её модификация буковым маслом (МОБ) из орешков *Fagus orientalis Lipsky***

Вариант эксперимента	Концентрация, мМ, %	Изучено клеток	Клетки с абберациями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			n	M±m		
0 (контроль)	-	542	40	7,38±1,12	-	-
НГ	1мМ	573	102	17,80±1,60	-	-
НГ+МОБ	0,01	650	48	7,39±1,03	<0,001	0,59

Как видно из результатов, представленных в таблице 36, сравнительная оценка антимуtagenной эффективности показала, что используемые способы обработки буковым маслом не влияли на этот показатель и эффективность антимуtagenного действия его превышала 50% в обоих вариантах эксперимента.

Высокая антимуtagenная эффективность букового масла, его способность снижать индуцированную нитрозогуанидином частоту ядерных хлорофильных мутаций была выявлена и в экспериментах на *Arabidopsis thaliana* (рис. 23).

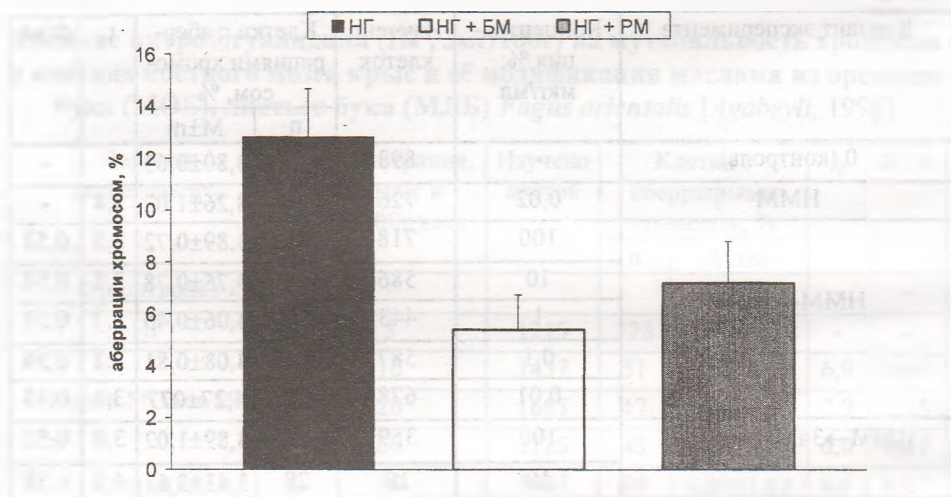


Рис. 23. Влияние нитрозогуанидина (НГ, 1м/М) на индуцированные мутантные формы у арабидопсиса *Arabidopsis thaliana* в  $M_1$  и их модификация буковым (БМ) и розовым (РМ) маслами по [Alekperov, Mirza-zade, Agabeyli et al, 2002]

Проведенный параллельно с анализом частоты ядерных хлорофильных мутаций анализ флюктуирующей асимметрии листьев, как формы неадаптивной ненаследственной внутрииндивидуальной изменчивости, выявил одновременно с высокой эффективностью антимуtagenного действия букового масла и регуляцию им также модификационной изменчивости (Рис. 24). Анализ показал достоверное увеличение уровня асимметрии при воздействии НГ в  $M_1$  и снижение этого показателя до уровня контроля при постмутатгенном действии букового масла.

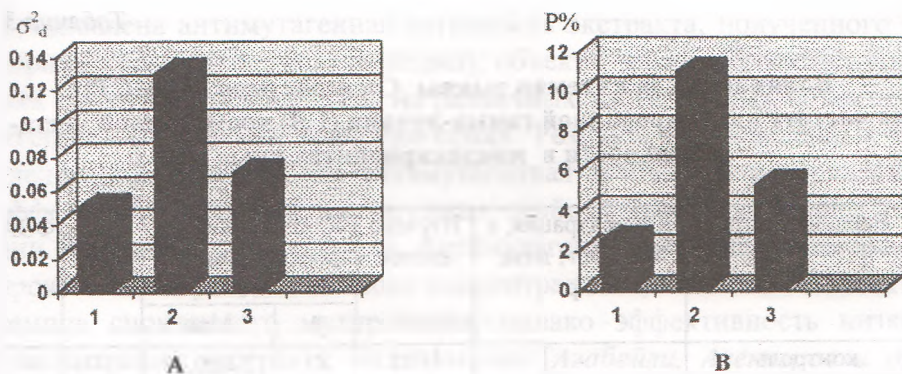


Рис. 24. Модификация буковым маслом (БМ) индуцированных нитрозогуанидином (НГ) хлорофильных мутаций (А) и флуктуирующей асимметрии (В) у *Arabidopsis thaliana* 1-контроль; 2-НГ; 3-НГ+БМ [Gashimova, Agabeyli, Mirzazadeh, 2001]

Таким образом, результаты комплексной оценки генозащитного действия масел из *Fagus orientalis* в различных тест-системах выявили их генопротекторные свойства, способность предотвращать частоту спонтанной и индуцированной нестабильности хромосом, генных мутаций и модификационной изменчивости. Генозащитное действие установлено в отношении мутагенных факторов индуцирующих различные типы повреждений ДНК, различающихся механизмом формирования мутаций и носит универсальный характер.

Исследование генетических эффектов коммерческого масла из семян тыквы *Cucurbita pepo L.* при его влиянии на спонтанную и индуцированную гамма-лучами нестабильность хромосом в клетках *Vicia faba* выявило его генозащитные свойства. Проявление высокой антимутагенной эффективности и радиозащитного действия масла из семян *Cucurbita pepo L.*, возможно, обусловлено его физико-химическими показателями. В состав этого масла входят фитостерин – кукурбитол, фитин, алкалоиды, гликозиды, смолы, эфирные масла, каротиноиды, витамины Е, С, группы В и др. вещества, для ряда из которых показаны антиоксидантные, антимутагенные и радиопротекторные свойства и которые являются внутриклеточными компонентами защитных систем организмов [Agabeyli, Kasimova, 2006]. Противолучевая активность масла из семян *Cucurbita pepo L.* выявлена и в экспериментах с предварительным до облучения введением *per os* масла лабораторным животным (таблица 37).

**Влияние масла из семян тыквы *Cucurbita pepo* L. (МСТ)  
на частоту индуцированной гамма-лучами (ГЛ) хромосомной неста-  
бильности в мieloкариоцитах крыс**

Вариант опыта	Концентрация, в мкг/100г; доза, Гр	Изучено клеток	Клетки с аберра- циями хромосом, %		t <sub>d</sub>	ФЭА
			п	M±n		
контроль	-	1015	21	2,0±0,43	-	-
ГЛ	3	1239	175	14,12±0,98	-	-
МСТ	30→3	1125	60	5,33±0,66	5,7	0,62
	60→3	1215	52	4,27±0,58	6,2	0,69

Антимутагенная активность экстракта из плодов хурмы кавказской *Diospyros lotus* L. выявлена в экспериментах на *Allium fistulosum* L. и *Triticum aestivum* L. [Агабейли, Гусейнов, Сихиев et al., 2005]

Как отмечалось выявление новых источников для получения эффективных антимутагенов и антиканцерогенов, создание на их основе новых генозащитных смесей является актуальной проблемой. В число изученных на цитогенетическую активность веществ входят также экстракты, полученные из эфиромасличных растений - чабера садового (*Satureya hortensis*) и чабреца ЭМ Кочи (*Thymus rarifloria* C. Koch) борщевика (*Heracleum trachyloma*) и фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare* Mill) в клетках *Allium cepa* и *Vicia faba*. Эфирные масла в большинстве своём обладают антиокислительными, антибиотическими свойствами [Чиркина, Хорх, 1968]. В частности плоды борщевика, богатые эфирными маслами и кумаринами, используются в медицине однако, сведения о генозащитных свойствах эфирных масел ограничены [Салихова, Дулатова, Порошенко, 1993], а информация об экстрактах, полученных из *Satureya hortensis*, *Thymus rarifloria* C. Koch, *Foeniculum* Mill и *Heracleum trachyloma* практически отсутствуют в литературе. Результаты экспериментальных исследований по изучению антимутагенной активности эфирных масел полученных из семян *Heracleum trachyloma* (I) и *Foeniculum* Mill. (II) при их действии на спонтанный, (*Vicia faba* L.) и индуцированный старением, (*Allium fistulosum* L.) мутационный процесс выявили их антимутагенную активность [Агабейли, Ибадуллаева, Касимова, 2006].

Установлена антимуtagenная активность экстракта, полученного из корней хрена (*Armoracia rusticana*), объекта, являющегося источником получения пероксидазы на различных растительных объектах с различными сроками хранения семян. Результаты проведенных исследований показали, что антимуtagenная активность и проявление эффективности его антимуtagenных свойств зависит от концентрации и сроков хранения семян. Антимуtagenная активность экстракта проявлялась в узком диапазоне концентраций и, зависела от объекта, темпов спонтанного мутирования, однако эффективность низких концентраций экстракта была высока [Агабейли, Алекперов и др., 2004].

Исследование генетических эффектов экстрактов, выделенных из плодов *Cornus mas* и *Prunus divaricata* выявило их антимуtagenную активность при использовании в качестве тест-систем растительных и животных объектов (лука-батуна, конских бобов, арабидопсиса и лабораторных крыс), анализе наследственной изменчивости по различным мутационным тестам (абerrации хромосом, генные мутации), индукции мутаций генотоксикантами, обладающими различными механизмами действия: рентген-лучи, нитрозометилмочевина, нитрозогуанидин, 4-НХО, циклофосаида, митомицина С, фтористого натрия и старения. При этом было показано, что мутации, индуцированные циклофосаидами модифицируются в незначительной степени. Универсальность антимуtagenного действия была характерна для веществ, полученных из обоих видов растений. Однако, сравнительная оценка антимуtagenной эффективности изученных экстрактов выявила более высокую эффективность экстракта из плодов *Cornus mas* [Гусейнова, 1994]. Согласно литературным данным, из 36 видов слив *Prunus*, распространенных в странах умеренного пояса, в республике обнаружено 5 видов и несколько форм [Нобрузов, Шамсизаде, 2006]. По содержанию аскорбиновой кислоты и каротиноидов плоды *Prunus divaricata* превосходят многие другие виды плодовых. Наличие в республике сырьевого источника для получения и создания перспективных антимуtagenных средств и их практического использования, а также полученные данные о антимуtagenном потенциале экстрактов из плодов *Cornus mas* и *Prunus divaricata* открывают возможности для разработки способов их практического использования в различных отраслях промышленности - фармакологии, медицине, пищевой промышленности и др.

Ранее были получены экспериментальные данные о влиянии фитогормонов - гибберреловой и индолилуксусной кислоты на частоту индуцированных мутагеном aberrаций хромосом и мутационный процесс у растений в зависимости от используемой концентрации [Сидорский, 1988]. Результаты указанной работы выявили, что гибберреловая кислота в целом повышала исследуемые показатели, а индолилуксусная кислота снижала. Позже были проведены исследования по комплексной оценке генетической активности фитогормонов, таких регуляторов роста, как ауксин,  $\alpha$ -нафтилуксусная кислота, гиббереллин А<sub>3</sub>, кинетин, абсцизовая кислота и хлорхолинхлорид, на разных растительных объектах и с использованием различных мутационных тестов. Результаты этих работ впервые выявили антимуtagenную направленность их модифицирующего влияния на мутационный процесс, индуцированный естественным старением семян и факторами физико-химической природы. По соответствию исследованных регуляторов роста указанным критериям была обоснована возможность выделения их в новый класс антимуtagenных препаратов многоцелевого назначения и тем самым была раскрыта неизвестная ранее сфера применения этих препаратов в растениеводстве [Алекперов, Мехти-заде, Нагиева, 1981; Нагиева, 1993].

Данные об антиоксидантных, антимуtagenных и антиканцерогенных свойствах природных лекарственных средств заслуживают особого внимания. В обобщённом виде наиболее полные сведения об антимуtagenной и антиканцерогенной активности как отдельных компонентов так и суммы экстрактивных веществ из лекарственных растений, в том числе используемых в восточной медицине, содержатся в материалах Международных конференций по механизмам антимуtagenеза и антиканцерогенеза [*Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms, New York, Plenum Press, 1986; 1990; 1991; 1993; 1996; 1999*], обзорах [Дурнев, Середенин,; Дурнев, 2001] и монографиях [Агабейли, Мамедова, 2006].

## 5.2. Композиции

Последние годы XX- столетия внимание исследователей было направлено на изучение генозащитных свойств композиционных антимуtagenов, результаты которых показали, что смеси антимуtagenов проявляют более высокую эффективность действия, чем его отдельные компоненты [Алекперов et.al., 1993; Алекперов, 1994; Mitscher,

*Telikepalli, Mc.Ghee, 1996; Weisburger, 2002*]. Выявление эффективных антимутагенов и создание на их основе новых генозащитных смесей стало актуальной проблемой. Многочисленные исследования проведенные в этом направлении показали, что антимутагенная активность отдельных изолированных и идентифицированных веществ, в том числе из *Glyzzhyrriza glabra*, полученных из фруктов *Diospyrus Lotos*, *Cudonia oblonga* и корня *Glyzzhyrriza glabra*, плодов *Morus alba*, корки плодов *Punica granatum* и других источников способствуют уменьшению частоты aberrаций хромосом, индуцированных генотоксикантами, однако с меньшей эффективностью, чем их композиции [*Agabeyli, Tagizade, 1994; Agabeyli, Zeinalova, 1999; Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade et al., 2002; Alekperov, Mirza-zadeh, Agabeyli, et al., 2002; Агабейли, Касимова, Алекперов, 2004; Агабейли, Касимова, 2005; Chung S. Yang, Prabhu, Landau et al., 2001; Fujiki, Suganuma, Okabe et al., 2000*].

Результатом серии проведенных исследований стало создание ряда новых растительных композиций отличающихся высокой антимутагенной активностью [*Agabeyli, Zeinalova, 1995; 1999; Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade, 2002; Alekperov, Mirza-zadeh, Agabeyli, et al., 2002; Агабейли, Қасимова, 2003*].

На базе препаратов, полученных из плодов *Morus alba* и корки плодов *Punicum granatum*, создан новый композиционный антимутаген. Сравнительная оценка антимутагенной эффективности композиционного антимутагена выявила его высокую эффективность, значительно превышающую эффективность составляющих его компонентов [*Зейналова, 2005*], рис. 25.

Продемонстрирована возможность использования композиционного антимутагена для снижения генетического риска, связанного с влиянием природных и производственных генотоксикантов, а также при спонтанных отказах эндогенных систем надежности и старения. Ингибирование генотоксичности ксенобиотиков композиционными антимутагенами было показано при исследовании генетической патологии, нарушении генерационной и регуляционной функции в клетках человека, животных и растений [*Alekperov, Gulieva, Zeynalova et al, 1996*]. Исследован эффект биологически активных соединений полученных из *Diospiros lotus* (DL), *Gudonia oblonga* (GO), *Glycyrrhiza glabra* (GG), *Morus alba* (MA) и их композиций на индуци-

рованную ксенобиотиками нитрозометилмочевинной (НММ) и циклофосфамидом (ЦФ) мутабельность в клетках костного мозга мышей линии СВА и крыс линии Вистар. Комплексная оценка композиций и отдельных их компонентов продемонстрировала наличие их антимутагенных свойств и одновременно выявила более высокую эффективность их композиций (рис. 26).

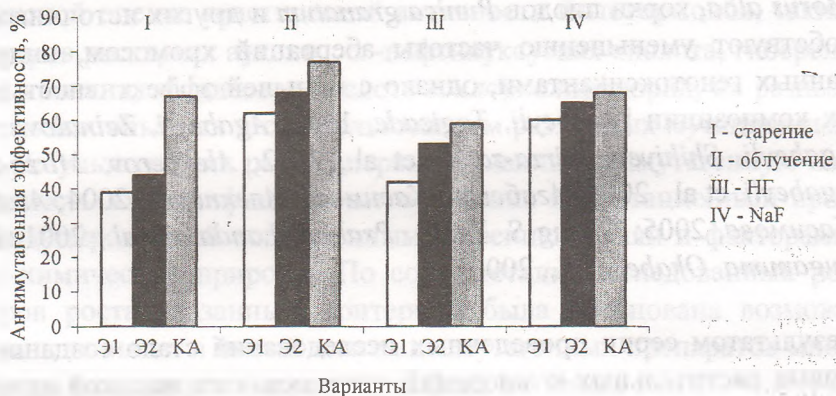


Рис. 25. Сравнительная оценка антимутагенной эффективности препаратов экстракта из плодов белого тута (Э1), экстракта из корки плодов граната (Э2) и их композиции (КА) на частоту индуцированных различными мутагенами aberrаций хромосом в клетках костного мозга животных [по Зейналовой, 2005]

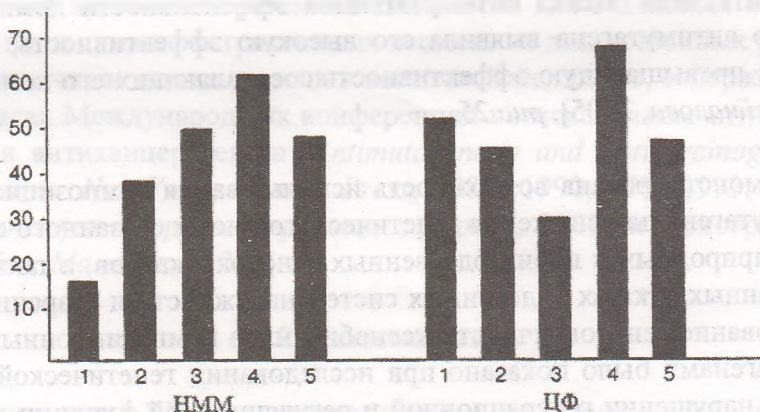


Рис. 26. Комплексная оценка антимутагенной эффективности GO(1), DL (2), GG (3) их композиций MA (4) и MA (5) в клетках костного мозга лабораторных мышей и крыс [Aleksperov, Gulieva, Zeynalova et al, 1996]. По оси абсцисс-варианты эксперимента; по оси ординат – антимутагенная эффективность, %

Таким образом, результаты исследования показали, что использование композиционных антимуутагенов в нейтрализации генотоксичности может являться одним из реальных способов повышения эффективности антимуутагенов по отношению к генотоксикантам с различным механизмом действия. Одновременно с определением теоретических возможностей эффективной экспериментальной регуляции мутационного процесса, полученные данные имеют практическую перспективу. Проведенные опыты со средовыми генотоксикантами и в условиях естественного старения показали, что новый композиционный ингибитор мутабельности, а также вошедшие в его состав компоненты, могут быть использованы для разработки фармакологических средств, пищевых продуктов и пищевых добавок нового поколения, перспективных для снижения текущих и отдалённых негативных результатов у групп высокого профессионального, экологического и возрастного риска.

Исследованы антимуутагенные и антиканцерогенные эффекты лекарственных растительных препаратов, полученных из корней *Ceratostigma plumbaginoides*, *Plumbago rosea*, в том числе - плюмбагина и юглона. Плюмбагин – природный пигмент ряда растений из семейств *Plumbagineae*, *Droseracia* и *Eboacea*. Препарат плюмбагин (2-метил 5 окси 1,4-нафтохинон) известен не только как перспективный консервант пищевых продуктов, но и как перспективный фитотерапевтический препарат с антиоксидантными и антимикробными свойствами. Результаты комплексной оценки цитогенетической, генетической и регуляционной активности плюмбагина в различных тест-системах (растениях - лук, бобы, арабидопсис) и животных (мышь крысы), и применения различных методов исследования (анализ аберраций хромосом, ядерных хлорофильных мутаций) выявили способность этого препарата проявлять антимуутагенный эффект в диапазоне низких концентраций, эффективность которых была высока [Агабейли, Шухиев, 2002; Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade, 2002]. Антимуутагенные и антиканцерогенные эффекты показаны для плюмбагина – растительного препарата полученного из корней *Ceratostigma plumbaginoides* и юглона во многих исследовательских работах, в том числе: при подавлении мутагенного эффекта 4-нитрофенилен-диамина, фенил гидразина и азида натрия в тесте Эймса на *Salmonella taphimurium* [Durga, Sridhar, Polasa, 1992], клетках *Vicia faba*, при модификации частоты спонтанной и индуцированной нитрозогуанидином мутабельности хромосом [Agabeyli,

[Shihiyev, Mirza-zadeh, 2002], клеточном цикле карциномы Ерлиха у мышей *in vivo* и запатентован как противоопухолевый лекарственный препарат [Devi, Rao, Solomon, 1998; Devi, Solomon, Sharada, 1999], показана антиканцерогенная активность нафтохинона, плюмбагина и юглона, как перспективных хемопротекторов для новообразований кишечника человека [Sugie, Okamoto, Rahman et al., 1998], печени крыс [Parimala, Sachdanandam, 1993].

На основе полученных нами данных представленных выше, были сконструированы композиционные смеси, составляющими компонентами которых явились: буковое масло и плюмбагин (2-метил, 5-окси 1,4-нафтохинон); оливковое масло и плюмбагин; розовое масло и плюмбагин и установлена их антимуtagenная активность по тесту аберраций хромосом в клетках *Allium cepa*, *Vicia faba* (рис.27), *Triticum aestivum* [Агабейли, Шихиев, Мукаилова и др., 2002; Агабейли, Шихиев, 2002], генных мутаций и модификационной изменчивости у *Arabidopsis thaliana* [Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade, 2002; Alekperov, Mirzazadeh, Agabeyli, 2002]. Новые растительные композиционные препараты снижали частоту ядерных хлорофильных мутаций, индуцированных нитрозогуанидином у *Arabidopsis thaliana* при действии композиции – (буковое масло + плюмбагин) и (розовое масло + плюмбагин), частоту аберраций хромосом, индуцированных старением семян у *Allium cepa* [Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade et al, 2002].

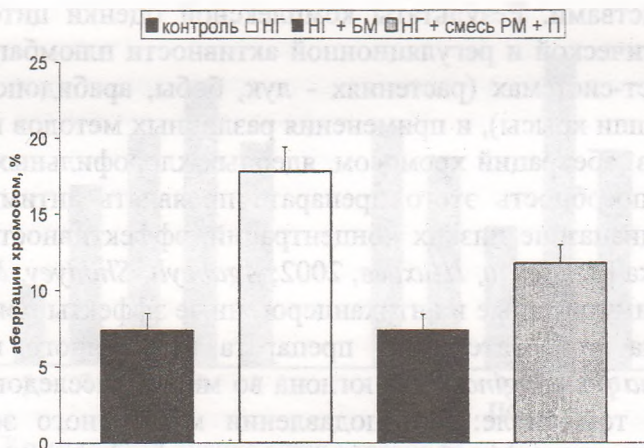


Рис. 27. Влияние нитрозогуанидина (НГ, 1мМ) на мутабельность хромосом в клетках *Vicia faba L.* и их модификация буковым маслом (БМ, 0,01%) из орешков *Fagus orientalis Lipsky* и смеси розового масла (РМ, 0,01%) с плюмбагином (П), [Agabeyli, Shihiyev, Mirza-zade, 2002]

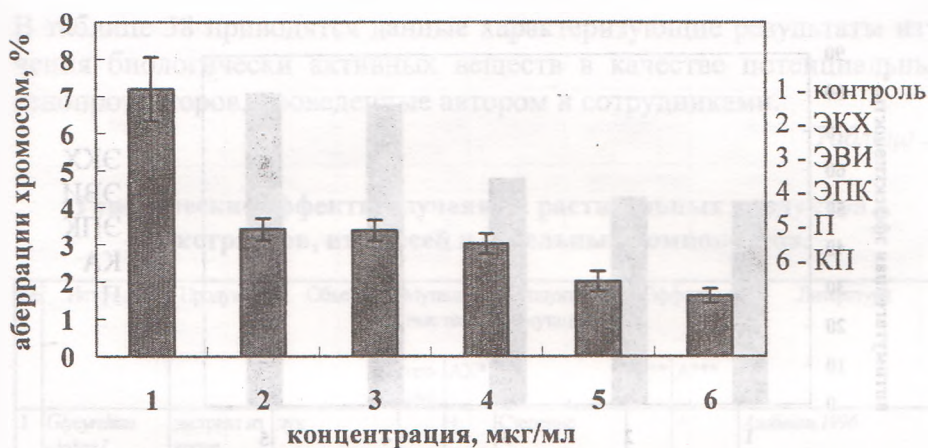


Рис. 28. Влияние пероксидазы (П), экстрактов из корня *Armoracia rusticana* (ЭКХ), проростков *Zea mays* (ЭПК), однолетних побегов *Ficus carica* (ЭВИ) и их композиции (КП) на частоту aberrаций хромосом в клетках *Vicia faba* с высоким уровнем спонтанной мутабельности (суммарные данные) [Агабейли, Алекперов, Касимова, 2005].

На различных тест-системах - *Vicia faba*, *Arabidopsis thaliana*, лабораторных животных была установлена антимуtagenная активность растительных экстрактов, полученных из корней *Armoracia rusticana*, однолетних побегов *Ficus carica*, проростков *Zea mays* и созданного на их основе композиционного препарата (рис.28). Сравнительная оценка антимуtagenной эффективности растительных антимутагенов и их смеси выявила более высокую эффективность генозащитного действия композиции, рис.29.

Эксперименты, проведенные на лабораторных животных, показали, что введение в рацион питания животных растительных экстрактов и их композиции приводит к снижению на 70-75% индуцированных промышленным генотоксикантом (фтористым натрием) aberrаций хромосом в клетках костного мозга крыс [Агабейли, Касимова, 2005]. Сконструированный композиционный препарат проявил высокоэффективную антимуtagenную активность при индукции мутаций мутагенами различной физико-химической природы и старения в различных тест - системах [Агабейли, Касимова, 2003]. При этом антимуtagenная эффективность композиции превышала эффективность отдельных его компонентов.

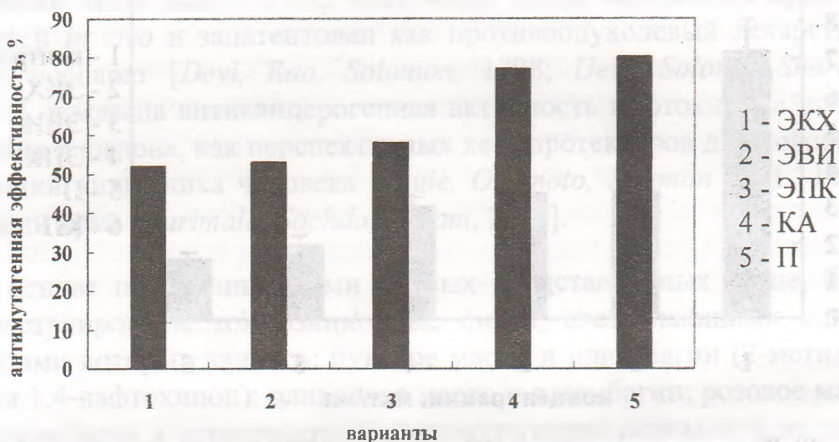


Рис. 29. Антимутагенная эффективность экстрактов из корня *Armoracia rusticana* (ЭКХ), проростков *Zea mays* (ЭПК), однолетних побегов *Ficus carica* (ЭВИ), их композиции (КА) и пероксидазы (П) при модификации спонтанной мутабельности в клетках *Vicia faba*, суммарные данные [Агабейли, Алекперов Касимова, 2005].

Выявлению традиционных продуктов питания с антимутагенными свойствами в настоящее время уделяется значительное внимание. В результате развития этого направления установлено, что наряду с витаминами и природными антиоксидантами, описанными выше, антимутагенные свойства характерны для суммы экстрактивных веществ, полученных из природных источников растительного и животного происхождения [Алекперов, 2002; Weisburger, 2002; Lipkin, 2002; Yang, Landau, 2004; Agabeyli, Kerimova, 2006; Agabeyli, Kasimova, 2006].

Приведенная выше информация об источниках ингибиторов мутагенеза в антиканцерогенезе свидетельствуют о перспективах практического применения многих модификаторов мутагенеза, имеющих природное происхождение и действующих с помощью множественных и разных не исключających друг друга механизмов, включая воздействие как на внеклеточном, так и на внутриклеточном уровне, также свидетельствуют, что в создании антимутагенных и антиканцерогенных препаратов для их практического применения приоритетным направлением является комбинирование нескольких, в основном природных антимутагенов и антиканцерогенов с различными или множественными механизмами действия.

В таблице 38 приводятся данные характеризующие результаты изучения биологически активных веществ в качестве потенциальных генопротекторов, проведенные автором и сотрудниками.

Таблица 38

**Генетические эффекты изученных растительных продуктов – экстрактов, их смесей и отдельных компонентов**

№	Источник	Продукты	Объект	Мутационные тесты		Индукторы мутации	Эффекты		Литература
				ген-ные	АХ*		М**	А***	
1	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	экстракт из корня	лук		+	Старение		+	<i>Агабеيلي, 1996</i>
			крысы		+	ГЛ НММ		+	<i>Агабеيلي, Фархадова, 2002</i> <i>Агабеيلي, 2006</i>
2	<i>Fagus orientalis L.</i>	масло из орешков	лук		+	СМ, ГЛ		++++	<i>Агабеيلي, 1996; Агабеيلي, 1998; Агабеيلي, Мукашлова, Нейманзаде, 2002;</i>
			пшеница		+	НГ, НММ		+	<i>Алекперов, Агабеيلي, Мирзазаде, 2002</i>
			бобы	+	+	СМ, ГЛ, х-лучи, НГ		+	<i>Агабеيلي, 1996. Алекперов, Агабеيلي, Мирзазаде, 2002</i>
			арабидопсис		+	НГ, х-лучи, ФН		+++	<i>Агабеيلي, 1996. Алекперов, Агабеيلي, Мирзазаде, 2007</i>
			крысы		+	СМ; х-лучи, НГ, ГЛ		+	<i>Алекперов, Агабеيلي, Мирзазаде, 2007</i>
					+				+
3	<i>Olea europea</i>	масло из плодов	пшеница		+	γ-лучи		+	<i>Агабеيلي, 1998</i>
			лук		+			+	<i>Агабеيلي, 1998</i>
			пшеница		+			+	
			мышь		+			+	
3	<i>Olea europea</i>	масло отходы переработки	крысы		+			+	
			арабидопсис	+	+			+	





18	<i>Armoracia rusticana L.</i>	Пероксидаза из корней хрена	лук		+++	СМ, ГЛ, ЭИ; КЛ****	+	<i>Agabeili R.A., Melikova 1981; 1982; Agabeili, 1989, 1991 Agabeili, 1989, 1991 Калинина, Агабеили, Искендерова, Свистунова, 1985; Агабеили, 1991 Agabeili R.A., Melikova 1982; Agabeili, 1989, Agabeili, 1991; Agabeili, 1997 Agabeili, 1991; Agabeili, 1997 Agabeili, 1991; Agabeili, 1997 Agabeili, 1991; Agabeili, 1997</i>	
			скерда		+		+		
			горох				+		
			<i>E. coli</i>	+		МГС, НГ, УФ-лучи, БК	+++		
			лук, пшеница		+	СМ, НГ, НММ, ГЛ	+++		
			бобы крысы		+	СМ, НГ, НММ, ГЛ, NaF	+++		
19	<i>Yucca gloriosa</i>	Экстракт из листьев, водный	лук		+	СМ, старение,	++	<i>Agabeili, Kutmiev, Kerimova, 2006 Agabeili, Kerimova, 2006 Agabeili, Kerimova, 2007 Kerimova, 2007</i>	
			пшеница		+	ГЛ, НГ, НММ, СМ, старение, ГЛ, НГ, НММ, ФН, БП	+++		
			крысы		+		+++		
20	<i>Gypsophila paniculata</i>	Экстракт из корней, водный	лук		+	СМ, старение, ГЛ, ГЛ, НГ, НММ	++	<i>Agabeili, Kutmiev, Kerimova, 2006; Agabeili, Kerimova, 2007 Agabeili, Kerimova, 2006 Agabeili, Kerimova, 2006, 2007. Kerimova, 2008</i>	
			пшеница		+		+++		
			крысы		+	СМ, старение, ГЛ, НГ, НММ, ФН, БП	++		
21	<i>Heracleum trachiloma</i>	эфирное масло из семян (ЭМС)	лук		+	СМ, старение	+	<i>Agabeili, Ибадуллаева, Касимова, 2006</i>	
			бобы		+		+		
22	<i>Foeniculum vulgare Mill</i>	ЭМС	лук		+	старение	+	<i>Agabeili, Ибадуллаева, Касимова, 2006</i>	
			бобы		+	спонган	+		
23	<i>Cucurbita pepo</i>	Масло из семян	лук		+	СМ,	+	<i>Agabeili, Kasimova, 2006 Agabeili, 2008</i>	
			бобы		+	ГЛ	+		
		крысы		+	ГЛ	+			
		сок	Salmonella/mix	+	+	ПША	+	<i>Kada, 1977</i>	

24	<i>Diospyros Lotos</i>	Экстракт из плодов	Лук Бобы	+ +	СМ СМ, ГЛ	+ ++	<i>Agabeyli, Guseynov, Shihiyev, Kasimova, 2004</i> <i>Agabeyli, Kasimova, 2006</i>
25	<i>Camelia sinensis</i>	Экстракт из листьев	Культура клеток человека	+	бензпирен, МННГ, ГЛ	+++	<i>Гусейнов, Агабейли, Алекперов, 2005</i>

**Примечание:** АХ\* - аберрации хромосом; М\*\* - мутаген; А\*\*\* - антимуtagen; КП\*\*\*\* - космический полёт; ДКП\*\*\*\*\* - длительный космический полёт.

## 6. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИМУТАГЕНЕЗА

### 6.1. Основные направления прикладного мутагенеза

Стремительно возрастающий интерес к проблеме антимуутагенеза продиктован также практическими возможностями использования этого феномена для защиты генома человека и сохранения биоразнообразия в целом. Обоснование практически всех направлений прикладного антимуутагенеза дано ранее [Алекперов, 1984] и в настоящее время эти подходы используются для достижения практических результатов защиты генома в условиях экологического, возрастного и профессионального риска [Алекперов, 2002; Weisburger, 2001; 2002].

Область практического применения и объекты практического приложения антимуутагенов многочисленны и разнообразны. В настоящее время выделены следующие направления практического использования достижений в области антимуутагенеза и антиканцерогенеза:

1. Производство продуктов питания с антимуутагенными свойствами для общего потребления, групп высокого профессионального, экологического и возрастного рисков. Существуют многочисленные данные, полученные в модельных экспериментах, а также результаты, основанные на эпидемиологических оценках, которые подтверждают эффективность этого принципа [Weisburger, 2001; 2002]. Учитывая увеличивающуюся среднюю продолжительность жизни и перспективы ее дальнейшего роста, особое значение имеют экспериментальные данные, характеризующие возможность практически полного подавления мутационного процесса, связанного со старением организмов. Имеются практические разработки по созданию и выпуску продуктов питания с антимуутагенными свойствами [Алекперов, Gulieva, Алекперов, 1999; Алекперов, 2002; Weisburger, 2001; 2002; Орещенко, 2000].

2. Создание фармакологических препаратов нового поколения, обладающих антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами. В настоящее время выявлен целый ряд препаратов, в основном природных, обладающих потенциалом генозащитных лекарственных средств. Исследования показали, что использование их совместно с другими медицинскими препаратами, обладающими генотоксичностью, но применяемые по жизненным показаниям, полностью или с высокой эффективностью снижают побочные генотоксические эффекты [Alekperov, Gulieva, Alekperov, 1999]. Сегодня во многих странах выпускаются препараты и их комплексы, обладающие генозащитными свойствами [Alekperov, 2002, Clayson, 2000; Perera, Weinstein, 2000; Yang, Liao, Li, 2000; Орещенко, 2000; Орещенко, Дурнев, 1999].

3. Создание новых сортов растений и других генотипов, обладающих устойчивостью к болезням и вредителям. Это проблема связана со стратегией уменьшения химического давления на окружающую среду путем создания устойчивых к болезням и вредителям генотипов, с повышенным уровнем “эндогенных пестицидов”. Поскольку многие из этих метаболитов являются природными генотоксикантами [Ramel, Alekperov, Ames et al., 1986], то для решения проблемы предложено одновременно вести селекцию на повышение содержания аутоантимутагенов.

Прикладные аспекты антимутагенеза и антиканцерогенеза, и в том числе основные направления практического использования антимутагенов изложены в специальных публикациях [Алекперов, 1984; 1989; 2002; Дурнев, Середенин, 1993; Худолей, 1993], которые в дальнейшем нашли своё практическое применение в результате проведенных многочисленных экспериментальных исследований и эпидемиологических наблюдений и широко освещённых в соответствующих публикациях и сборниках [Орещенко, 2000; Орещенко, Дурнев, 1999; Агабейли, Мамедова, 2006; Wall, Wani, Huges et al., 1990; Lindsay, 1999; Yang, Landau, 2000; Alekperov, 2002; Weisburger, 1992; 2001; 2002; *Primary and Secondary Preventive Nutrition*, 2001].

Результаты исследований и эпидемиологических наблюдений в области практических разработок по применению антимутагенов свидетельствуют о снижении уровня ряда заболеваний, в том числе, связанных с повреждением генетических структур и смертности от

онкологических заболеваний [Алекперов, 2002; Weisburger, 2002; Lipkin, 2002; Prior, 2003]. Об этом свидетельствуют, также, работы в области антимуtagenеза по применению практических разработок в пищевой [Ames, 1998; *Primary and Secondary Preventive Nutrition*, 2001; Орещенко, 2002; Prior, 2003] и фармакологической промышленности, геронтологии и профилактической медицине [Lipkin, 2002]. Аналогичные результаты получены для терапии осложнений, связанных с производственной и бытовой интоксикацией [Алекперов Р., 2002]. Следует отметить, что возросшее в настоящее время производство и потребление пищевых добавок, витаминов, микроэлементов, с известными для них антиоксидантными и генозащитными свойствами, является одной из причин увеличения средней продолжительности жизни [Ames, 1998; Lipkin, 2002; Prior, 2003].

Накопленный многочисленный материал свидетельствовал, что одним из возможных высокоэффективных путей решения задачи лечебно-профилактической коррекции структуры питания населения является широкое обогащение витаминами и микроэлементами повседневных продуктов питания. Уже ранние работы в области антимуtagenеза показали, что способностью ингибировать спонтанную и индуцированную мутабельность обладает целый ряд природных соединений, в том числе аминокислоты и витамины, входящие в состав пищевых продуктов. К настоящему времени накоплена значительная информация об антимуtagenном действии витаминов, полученная в экспериментах с использованием различных объектов, индукторов мутаций и мутационных тестов [Агабейли, Мамедова, 2006].

## **6.2. Влияние пищи и пищевых компонентов на генетическое здоровье человека**

Одним из важнейших факторов определяющих здоровье человека, является структура, условия и привычки питания. Пища представляет собой смесь химических веществ, поступающих в организм человека и в то время как одни из этих веществ необходимы для его жизнедеятельности, то другие могут представлять опасность, угрозу для его здоровья.

Существует большое число экспериментальных работ и эпидемиологических наблюдений по влиянию ряда пищевых продуктов и в их числе соков, вин, пива, чая, ягод, трав, бобов, масличных и многих

др., на генетическое здоровье человека. Установлены их антимуtagenные и антиканцерогенные свойства. Однако, в связи с загрязнением окружающей среды различными факторами и в том числе ксенобиотиками - веществами не свойственными природе, существует и тот факт, что в ряде случаев может иметь место загрязнение пищевых продуктов [Ames, 1983;1989; Pupin, Toledo, 1996; Serra-Majem, Ribas, Inges et al.,1996; Valenta,Goll, 1996].

В качестве примера может служить работа, в которой проводился анализ образцов масел из овощей рынка в Бразилии, включая масла из семян рапса, кукурузы, соевых бобов, подсолнечника, риса, пальмы и чеснока на содержание бензпирена. При предельно допустимом содержании бензпирена в этих продуктах на уровне 0-5мкг/кг этот ксенобиотик был обнаружен почти во всех образцах и уровень их составил 58-9мкг/кг. При этом уровень этого ксенобиотика в рисовом, подсолнечном, соевом, кукурузном и пальмовом маслах составил: 1-8, 0-2, 2-2, 10-8 и 2-1 мкг/кг, соответственно. Не обнаружен бензпирен в маслах полученных из семян чеснока и рапса. Эти данные показывают, что уровень бензпирена найденного в кукурузном масле реализуемом на Бразильском рынке, более высок, чем опубликованные в литературе данные для кукурузного масла реализуемого на Европейском рынке [Pupin, Toledo, 1996].

Становится очевидным необходимость проведения контроля на наличие в пищевых продуктах генотоксических веществ. К числу таких веществ относят тяжёлые металлы, пестициды, которые попадают в пищевые продукты по сложным пищевым цепям; микотоксины, образующиеся в процессе хранения; полициклические ароматические углеводороды, нитрозоамины и многие другие генотоксиканты, образующиеся при переработке пищевого сырья; природные компоненты исходного сырья-гидрохиноны, пирролизидиновые алкалоиды и др.; некоторые пищевые добавки – сахарин, пищевой зелёный и др. [Ames, 1983;1989; Tahvonen, Kumpulainen, 1994; Daugherty et al., 2002; Алекперов, 1984; 1989; Агабейли, Мамедова, 2006].

### **6.3. Роль микропитания в профилактике генетических повреждений и их предотвращении**

Витамины, являлись первыми антимутагенами, которые были предложены для включения в рационы лечебно-профилактического пи-

тания лиц высокого профессионального риска [Алекперов, 1976; Алекперов, Алиев и др., 1977; Алекперов, Алиев, Шехтман, 1990]. Основанием для этого явились специальные исследования, проведенные на лабораторных животных. В этих экспериментах были смоделированы условия загрязнения, характерные для некоторых предприятий нефтеперерабатывающей, химической промышленности и цветной металлургии, где воздушный бассейн загрязнен соединениями хлора, фтора, и йода. Действие указанных промышленных генотоксикантов на лабораторных животных увеличивало частоту aberrаций хромосом в клетках костного мозга животных в 3-5 раз. Введение комплекса витаминов С, А и Е снижало уровень aberrаций хромосом практически до контрольного уровня. Аналогичная эффективность достигалась при действии этого комплекса витаминов на уровень aberrаций хромосом, индуцированных рентгеновским облучением [Алекперов, 1979]. Результаты, полученные в модельных экспериментах на лабораторных животных, были подтверждены при введении витаминов в рационы лечебно-профилактического питания рабочих и служащих. Так, ежедневное включение в рационы питания рабочих некоторых предприятий добывающей и перерабатывающей отраслей аскорбиновой кислоты в количестве 0,5 г в течение 5-ти дней в неделю обеспечивает более чем 2-х кратное снижение мутабельности, вызванной профессиональным контактом с генотоксикантами, образующимися в процессе выработки каменноугольной смолы [Sram, Dobias, Pastorkova et al., 1983]. Профилактический эффект аскорбиновой кислоты не ограничивался снижением уровня aberrаций хромосом, так как нормализовались и другие физиолого-медицинские показатели, снижалась общая заболеваемость, улучшались показатели иммунной системы [Dobias, Janca, Lohmon et al., 1984].

В эпидемиологических обследованиях рабочих, получивших в качестве антимуtagена аскорбиновую кислоту, анализ генетических показателей проводился путём учёта частоты aberrаций хромосом в клетках крови рабочих. При аналогичных наблюдениях за эффективностью антимуtagенного действия альфа-токоферола учитывались, как уровень aberrаций хромосом, так и частота сестринских хроматидных обменов у женщин - рабочих текстильного комбината, занятых на процессах окраски тканей и у мужчин - рабочих шинного завода, выполняющих операции по вулканизации резины. Аскорбиновая кислота снижала уровень aberrаций хромосом в культуре

лимфоцитов крови человека индуцированных хризотил-асбестом хромосомных aberrаций до уровня контроля [Дурнев, Даугель-Дауге, Коркина и др., 1989].

Ежедневное введение в рационы лечебно-профилактического питания альфа-токоферола в количестве 10 мг в день снижает уровень aberrаций хромосом более чем в 2 раза, уровень сестринских хроматидных обменов - почти в 2 раза. Важной особенностью данного исследования является то, что защитный эффект сохраняется в течение двух месяцев после прекращения приёма этого антимуутагена [Алиев, 1989]. Пищевые альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, смесь уваренного сока винограда и экстракт из корня солодки нейтрализуют генетические повреждения, индуцированные острым отравлением фосфорорганическими веществами [Alekperov, Gorin, 1993]. Пищевой витамин Е предотвращает индуцированный амидароном фиброз лёгких, проявляя протекторный и антиоксидантный, антифибротический эффект в долях лёгкого [Jeffrey, Gard, Randall et al., 1998] золотых сирийских хомячков.

Практическое применение аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -токоферола, ретинола, поливитаминных комплексов приводит к снижению уровня мутирования лимфоцитов у работников контактирующих с угольной пылью, каменноугольными смолами, асбестом, стиреном, формальдегидом, фенолом, солями молибдена, кобальтом, кадмием, свинцом, никелем и др. [по Агабейли, Мамедова, 2006] Имеются практические разработки по созданию и выпуску продуктов питания с антимуутагенными свойствами [Орещенко, 2000], в том числе показана антимуутагенная и антиканцерогенная активность для смеси широко используемого в рецептурах безалкогольных напитков подсластителя аспартама и красителя на основе бета - каротина [Дурнев, Тюрина, Гусева, и др., 1997]. Разработана схема испытания пищевых добавок, позволяющая оценивать их муутагенные, комутагенные и антимуутагенные свойства и создавать на их основе антимуутагенные продукты и напитки [Орещенко, Дурнев, 1999].

Антимуутагенез пищевых продуктов актуален не только для групп профессионального и экологического риска, но и для всей популяции в целом, так как известно, что 80% онкологических заболеваний являются следствием воздействия на организм генотоксикантов окружающей среды [Ramel, Alekperov, Ames et al., 1986; Daugherty et

al., 2002]. Предотвращение этого процесса, а также других форм патологии, связанных с действием мутагенов, тератогенов может осуществляться путём увеличения в рационах питания как доли общих традиционных продуктов питания, характеризующихся антимутагенными свойствами, так и созданием новых продуктов, при которых в них целевым назначением увеличиваются антимутагенные компоненты и возрастают антимутагенные свойства.

В настоящее время многие ведущие онкологи разделяют мнение о том, что в происхождении большинства злокачественных опухолей важная роль принадлежит индукции мутаций и что канцерогенез и мутагенез являются сопряжёнными процессами, в основе которых лежат общие механизмы [Белицкий, Карамышева, Худолей, 1989]. Это позволяет для профилактики или торможения указанных процессов использовать химические соединения (в том числе фармакологические средства), называемые антимутагенами и антиканцерогенами [Худолей, 1993].

Целостность и стабильность наследственных структур поддерживается матричными процессами, среди которых большое значение имеет репарация ДНК. Дефекты в системах репарации приводят к проявлению различных патологий. В их числе нарушения в системе эксцизионной репарации нуклеотидов и её ветви, которые ответственны за глобальную репарацию. Нарушения в этой системе связываются с наследственным заболеванием пигментной ксеродермой. При синдроме Cockayne изменение репарации связывается с транскрипцией [Wood, Michell, Sgouros et al, 2001]. Известно, что оба эти синдрома характеризуются повышенной чувствительностью клеток к УФ лучам и увеличенной частотой хромосомных повреждений. В частности, показано, что гетерозиготность популяции человека по некоторым генам, вовлечённым в репарацию неспаренных оснований (*mismatch repair*) сопряжена с онкологическим риском [Wagner, Radman, 1995]. Дефекты связанные с нарушениями функции репарации этого типа приводят к развитию наследственного неполипозного колоректального рака [Peltomaki, 2001; Горькавцева и др., 2004]. Модуляция репарации ДНК может быть одним из эффективных и перспективных путей мутационного процесса и коррекции терапии некоторых заболеваний. В решении этой проблемы одним из подходов является применение природных антимутагенов и антиканцерогенов в том числе растительного происхождения, применяющихся в на-

стоящее время как дополнительные факторы в профилактике терапии генотоксических осложнений.

#### 6.4. Роль микропитания в химиотерапии

Противоопухолевые средства являются обычными составляющими в терапии многих форм рака, применение которых может приводить к побочным эффектам. Иногда генотоксическое действие затрагивает нормальные клетки и может быть причиной развития вторичных опухолей.

Ингибиторы мутагенеза и канцерогенеза и в частности некоторые антимутагенные факторы содержащиеся в пище играют существенную роль в предотвращении рака человека. Для уменьшения побочных эффектов при химиотерапии применяются пищевые добавки или витамины, среди которых наиболее часто назначаются аскорбиновая кислота и хлорофилл. В числе многих экспериментальных работ и исследование фармакологической эффективности противоопухолевых средств в комплексе с антимутагенным действием аскорбиновой кислоты и хлорофилла выявило способность хлорофилла подавлять мутагенность циклофосамида, цисплатина, доксорубина и блеомицина *in vitro* на мышах с имплантированной опухолью толстой кишки (Colon 38). Было установлено, что применение одного антиканцерогена редуцирует рост опухоли и одновременно значительно увеличивает частоту возникновения микроядер в нормальных клетках. Совместная терапия циклофосамид+хлорофилл значительно редуцировала опухоль и одновременно индуцированную циклофосамидом частоту микроядер [Gentle, Montero, Ferguson, 1996].

В последние годы большое внимание уделяется исследованию роли микропитания в химиотерапии и их значение для расширения и повышения эффективности способов лечения рака [Ames, 1998; Issing, 2002]. Эпидемиологические исследования показали преимущественно обратнокорреляционную связь между случаями канцера и потреблением специфической пищи, богатой антиоксидантами –  $\beta$ -каротином, селеном, витамином С (аскорбиновой кислотой) и витамином Е ( $\alpha$ -токоферолом).

$\beta$ -каротин один из 600 каротиноидов встречающихся в природе. Главным источником являются зелёные овощи и цветные фрукты.

Основным механизмом действия  $\beta$ -каротина, как отмечалось выше, является его антиоксидантная функция с вовлечением в нейтрализацию свободных радикалов. Свободные радикалы образуются как фотохимическая реакция и оксидативный стресс, которые значительно возрастают и при курении. Свободные радикалы [Van Poppel, Van den Berg, 1997] и оксиданты способны повреждать РНК и ДНК в результате реакции с гуанином. Другой механизм действия для  $\beta$ -каротина является иммуномодулирующий эффект, эти данные были представлены в обзоре А. Бендич [Bendich 1989]. Имеющиеся данные по предотвращению  $\beta$ -каротином различных типов рака противоречивы. Согласно опубликованным данным,  $\beta$ -каротин, витамин Е и селен снижают смертность от рака желудка в Китае [Blot, Taylor, et al., 1993]. В то же время имеются данные об отсутствии защиты  $\beta$ -каротином рака лёгких у курящих в Финляндии и колоректальной аденомы и вторичного рака в США [Chu, Silverman, Dedo, 1988; Greenberg, Baron, Tosteson et al., 1994; Greenberg, Baron, Stucel et al., 1990].

Исследованы возможности предупреждения или торможения канцерогенеза протоков поджелудочной железы  $\alpha$ -каротином,  $\beta$ -каротином, каротинами из плодов пальмы и полифенолами зелёного чая на прогрессирование стадий карциногенеза поджелудочной железы на моделях с быстрым продуцированием аденокарциномы у золотистых сирийских хомячков [Majima, Tsutsumi, Tsujiuchi, et al., 1996]. Полученные авторами результаты позволили предположить, что  $\beta$ -каротин, каротины из плодов пальмы, а также полифенолы зелёного чая, могут играть значительную роль в предотвращении развития рака поджелудочной железы.

Витамин С – другой свободнорадикальный ингибитор, приводит к незначительному снижению распространения рака желудка, которое, как предполагают происходит за счёт снижения формирования таких канцерогенов как нитрозосоединения [Moertel, Fleming, Creagen, 1985]. Согласно имеющимся данным, употребление высоких доз витамина С не выявило существенного увеличения выживаемости пациентов с развитой формой рака [Moertel, Fleming, Creagen, 1985]. Существуют вопросы касающиеся того, предотвращает ли витамин С развитие рака. Имеются данные о небольшом эффекте, наблюдаемом в случае с семейными полипами, с незначительным уменьшением полипов, однако последующие исследования не выявили суще-

ственной пользы применения витамина С [Bussey, DeCosse, Deschner et al., 1982; DeCosse, Miller, Lesser, 1989].

Считают, что данные по селену, который может существенно снизить риск рака являются обнадеживающими [Rogers, Longnecker, 1988; Broncetti, 1996]. Эти данные были получены в результате исследований отдельных микронутриентов или избранных комбинаций из нескольких основных комбинаций пищевых добавок. В то же время нет однозначного мнения о том, что другие факторы содержащиеся во фруктах и овощах, могут быть ответственны за защитный эффект этих пищевых компонентов, которые были связаны с уменьшением риска рака.

Имеются данные о позитивном действии витамина А в предотвращении вторичных первичных опухолей - рака головы и шеи и лёгких. Также, по имеющимся данным протеолитические ферменты проявляют защитное действие против возвратного эффекта от радиотерапии, а также снижают риск смертности у пациентов с множественной миеломой [Beaufort, 1990; Bussey, DeCosse, Deschner et al., 1982; DeCosse, Miller, Lesser, 1989; Sakalova et al., 1998]. Значительно снижает случаи клеточной карциномы фолиевая кислота.

Несмотря на то, что данные о предотвращении антиоксидантными витаминами канцера не являются полными, тем не менее результаты исследований подтверждают, что диета богатая фруктами и овощами может помочь в снижении риска канцера [Issing, 2002]. Так, природные растительные антиоксиданты, в том числе овощи и фрукты, аскорбиновая кислота и хлорофильный фруктовый экстракт рассматриваются как потенциальные протекторные средства от воздействия различных мутагенов [Devi, Rudhrama, et.al., 2003a]. Показаны протекторные свойства аскорбиновой кислоты и экстракта из *Phyllanthus Emblica* против индуцированной циклофосфамидом цитотоксичности в клетках лимфоцитов человека *in vitro* [Devi, Rudhrama, 2003b; Rao, Rudhrama et al., 2003]. Очевидно, что генозащитные свойства антиоксидантных витаминов лежат в основе предотвращения ими риска возникновения злокачественных новообразований [Агабейли, Мамедова, 2006].

Введение в рацион питания лиц кальция, витамина Д ингибирует доброкачественную, а затем и последующую злокачественную коло-

нию неоплазий, подавляет развитие колоний опухолей, индуцируемых определёнными мутациями и пищевыми факторами [Lipkin, Newmark et al., 1991; Lipkin, Reddi, 1999; Lipkin, 2002].

В таблице 39 представлены результаты применения антиоксидантов в качестве пищевых факторов в предотвращении различных типов рака. Витамин А, также натуральные и синтетические метаболиты имеют потенциал модулировать средние маркеры рака головы и шеи. Использование ретиноидов, может подрегулировать имеющиеся рецепторы, связанные со снижением в случаях вторичных опухолей. Из результатов исследований, представленных в таблице видно, что витамин А продемонстрировал позитивное действие в предотвращении вторичных первичных опухолей рака лёгких, головы и шеи.

Таблица 39

**Пищевые факторы как потенциальные химиопротекторы**  
[Issing, 2002]

Пищевой фактор	Типы рака	Литература
Изотретионин	Рак головы и шеи	Hong et al. 1990
Изотретионин	Презлокачественное ротовое повреждение	Lotan et al. 1995
Витамин А	Рак лёгких	Pastorino et al. 1993
Ретинил пальмитат	Лейкоплакия гортани	Issing, et al 1996
Все ретиновые кислоты	Острая промиелоцитическая лейкемия	Huang et al. 1988
13-цис-ретиновая кислота и $\alpha$ - токоферол	Острая лейкемия	Besa et al. 1990
Витамины А, В <sub>6</sub> , С, Е, и цинк	Рак мочевого пузыря	Lamm et al. 1994
$\beta$ -каротин, витамин Е, селен	Рак желудка	Blot et al. 1993
Протеолитические ферменты	Множественная миелома	Sakalova et al. 1998
Фолиевая кислота и витамины А, С, Д, Е	Рак прямой кишки	Giovannucci et al. 1993
Фолиевая кислота	Бронхиальная метаплазия	Heimberger et al. 1987
Фолиевая кислота	Рак шеи	Kwasniewska et al. 1998

При использовании высоких доз витамина А для лечения лейкоплакии гортани, особенно у пожилых пациентов, для которых рискованным считается применение общей анестезии, у 75% (15 из 20)

поддерживающая терапия в дозе 150 000 IU в день вводилось для поддержания достигнутых положительных результатов терапии [Issing, et al., 1996]. В целом терапевтические дозы витамина А и других ретиноидов охарактеризованы в литературе как дающие сильные побочные эффекты, такие как сухость кожи, целлюлит, гипертриглицеридермия и конъюнктивит, в связи с чем многие пациенты не способны продолжать терапию. Однако, в вышеуказанных экспериментах авторы не наблюдали сильных острых токсических эффектов даже в дозах до 1.500 000 IU витамина А в день, в течении одной недели. Основываясь на результатах данного исследования авторы заключают, что лейкоплакия может быть излечена методом химиотерапии с применением относительно высоких доз витамина А, а затем должна проводиться профилактика с использованием поддерживающими дозами.

Согласно опубликованным данным, фолиевая кислота, используемая как пищевая добавка, проявляет эффективные химиопротекторные свойства при раке толстой кишки [Giovannucci et al., 1993], бронхиальной метаплазии [Heimberger et al., 1987], шейном раке [Kwasniewska et al., 1997], значительно снижает случаи клеточной карциномы. Также, имеются данные о 40%-ом уменьшении повторного развития опухолей у пациентов с карциномой мочевого пузыря получающих высокие мега дозы витаминов А, В<sub>6</sub>, С, Е и цинк. Кроме того, витамин Е уменьшает токсические побочные эффекты витамина А [Lamm, Riggs, Shriver et al., 1994]. Уменьшение до 20% прогрессии и трансформации в острую лейкемию наблюдали у пациентов с миелодиспластическим синдромом в случае их лечения с помощью 23-цис ретинил пальмитатом или 13-цис ретинил пальмитат +  $\alpha$ -токоферол [Besa, Abraham, Bartholomew, 1990].

Приведенные результаты экспериментальных исследований и клинической практики демонстрируют наличие потенциала у витамина А и натуральных и синтетических метаболитов модулировать средние маркёры рака головы и шеи. Предполагают, что использование ретиноидов может подрегулировать имеющиеся рецепторы связанных со снижением вторичных опухолей. Полученные в настоящее время предварительные данные внушают оптимизм и являются обнадеживающими по отношению использования пищевых добавок как дополнительное лечение. Однако, считают, что при проведении дальнейших исследований основное внимание должно быть уделено

широкому вовлечению клинических и оценке значения идентификации средних маркёров генетических изменений связанных с возникновением и лечением рака [Issing, 2002].

В то же время, в серии многочисленных исследований последних лет констатируется, что пищевые флавоноиды из фруктов и овощей кверцетин и флавоны предотвращают рак в гепатоме клеток человека линии (Hep G2) и крыс гепатомы линии (H4 IIE) [Eskouhie Tchapanian et al., 2002; Vibeke, Nielsen et al., 2002].

Злокачественные опухоли молочной железы занимают первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний у женщин. Традиционные методы профилактики и лечения стали во всём мире более успешными, однако до сих пор нет надёжного способа предотвратить развитие и рост опухоли. По имеющимся данным некоторые вещества растительного происхождения дают мощный противоопухолевый эффект и среди них индол-3-карбинол – фитонутриент, изофлавоноид, содержащийся в овощах семейства крестоцветных [Ляшенко, Киселёв, Северин, 2005]. Сообщается о способности этого вещества оказывать антиэстрогенное, антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток и его перспективности при лечении как эстрогензависимых, так и эстрогеннезависимых опухолей молочной железы.

Регулярное употребление в пищу солёной и маринованной рыбы может привести к раку желудка, так как процесс приготовления такой рыбы приводит к содержанию в ней трёх мутагенов - нового 2-хлорол 4-метилтиобутанола, нитрит рНЗ и соль как основу. Установлено, что антиоксиданты и витамин С предотвращают их формирование. Описаны также способы для предотвращения эффекта указанных мутагенов с использованием антиоксидантов, чёрного и зелёного чая, также аминокислоты триптофан, пролин. Чай и его полифенолы являются антимутагенами для генотоксичных канцерогенных веществ. Чай также подавляет развитие диметилбензантрацен индуцированного рака молочной железы и др., но не рака толстой кишки. В настоящее время много типов рака предотвращены регулярным потреблением овощей, фруктов и чая. Механизмы сопротивления включаются из-за содержания в них антиоксидантов [Weisburger, Fiala, Chen et al., 1996; Weisburger, 2002]. Чай в числе самых популярных и широко используемых продуктов питания –

напитков. Чай полученный из листьев, рассматривают как лекарство и оздоровительный напиток, полезные эффекты которого предполагается связаны с наличием в нём полифенольных комплексов. Чай один из немногих известных протекторов, проявляющих защитные эффекты в различных стадиях канцерогенеза. Исследования показали, что элементы чая могут остановить этот процесс, модулируя пути трансдукции сигнала, ведущие к предотвращению быстрого роста и преобразования клетки, повышения апоптоза. В раскрытие механизма и возможной роли чая в предотвращении рака сегодня достигнут большой прогресс и учёные, используя различные модели и линии животных приходят к пониманию, что из всех возможных агентов, предотвращающих рак, чай используемый людьми может быть одним из эффективных [Chung S.Yang et al., 2001].

Некоторые антимутагены растительного происхождения влияют на экспрессию генов репарации. Так, было установлено, что *N*-ацетил-L-цистеин при трансплацентарном воздействии на плод подавляет сверхэкспрессию некоторых генов, обеспечивающих ответ на окислительный стресс, репарацию ДНК и другие реакции у новорождённых животных [Cartiglia, Longobardi, Bagnasco et al., 2003]. В то же время, эпигаллокатехин галлат (компонент зелёного чая) активизирует работу 15 из 140 протестированных генов, имеющих отношение к репарации ДНК [Werle-Schneider, Hümmelich, Bertram et al., 2003]. При этом максимальная индукция наблюдается через 4-8 часов после обработки лимфобластоидных клеток и экспрессия генов уменьшается до контрольного уровня через 24 часа. Результаты данного исследования показали, что этот механизм хотя бы частично обуславливает антиканцерогенный эффект эпигаллокатехин галлата.

Многочисленные эпидемиологические данные свидетельствуют, что диета обогащенная фитоэстрогенами, в частности, соей может снижать риск некоторых форм рака, особенно гормонозависимых, таких как рак молочной железы и рак предстательной железы. В то же время, фитоэстрогены наряду с профилактическим, противоопухолевым действием могут оказывать, также, канцерогенный и стимулирующий опухолевый рост эффекты. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что механизм действия фитоэстрогенов включает активность их как стероидных гормонов, влияющих на клеточный рост и антиоксидантную активность, ингибирующую химический канцерогенез. Однако, вопрос о том, могут ли фитоэстрогены быть исполь-

зованы в качестве противоопухолевых терапевтических / профилактических средств остается открытым. Считают, что необходимы дальнейшие исследования их безопасности, так как, чрезвычайно трудно предсказать эффект различных их смесей, присутствующих в диете человека [Wietrzyk, Gryniewicz, Opolski, 2005].

Имеются многочисленные данные об антиканцерогенном действии отдельных компонентов сои. В соевых бобах идентифицировано содержание нескольких потенциальных антиканцерогенов, ингибиторов протеаз – ингибиторы Бауман-Бирк (*Bowman-Birk*) и Кунитц (*Kunitz*). К ним относятся - фитиновая кислота, сапонины и изофлавоны.

*In vitro* антиканцерогенные свойства фитиновой кислоты включают подавляющий эффект на антиоксидантную реактивность переходных металлов (подавление образования радикалов [Graf, Eaton, 1990], ингибирования и перекисления липидов [Graf, Mahoneu, Bryant et al., 1984], и как вторичный механизм вовлечённость в клеточное деление и дифференциацию. Несмотря на то, что фитиновая кислота проявляет антиканцерогенные свойства, тем не менее было показано, что фитиновая кислота проявляет подавляющий эффект на бионаличие различных минералов, включая Ca, Fe и Zn [Wei, Bowen, Cai et al., 1995]. В связи с этим считают, что положительные антиканцерогенные свойства фитиновой кислоты должны быть оценены, также, и с учётом её потенциального вредного влияния на бионаличие минералов. Несмотря на то, что существует значительное количество исследовательских работ *in vitro*, показывающих что ингибиторы протеаз соевых бобов, фитиновая кислота и сапонины обладают антиканцерогенными свойствами, опубликованы результаты ограниченного числа исследований, в которых дана оценка специфического воздействия этих компонентов на моделях опухолей животных [Koratkar, Rao, 1997; Von Hofe, Newberne, Kennedy, 1991].

В отношении имеющихся данных по исследованию сапонинов *in vitro* показано, что они могут проявлять антиканцерогенные эффекты через различные механизмы, включая избирательную токсичность против опухолевых клеток, а также через модуляцию иммунных систем и регуляцию клеточной пролиферации. По имеющимся данным соя и соевые продукты содержат около 0,5 и 0,3-0,4% сапонинов [Anderson, Wolff, 1995]. По существующим данным, сапонины явля-

ются токсичными для некоторых рыб и холоднокровных животных [Oakenfull, Sidhu, 1989], однако, большинство сапонинов, включая те, которые получены из соевых бобов, не являются токсичными для млекопитающих [Oakenfull, Sidhu, 1990].

Несмотря на то, что каждый из указанных компонентов демонстрирует антиканцерогенность *in vitro*, изофлавоны обычно рассматриваются как самые важные антиканцерогенные составляющие сои. Изофлавоны являются группой природных гетероциклических фенолов, в основном, из соевых бобов и кормовых растений. Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоны) и дайдзеин (4',7-тригидроксиизофлавоны) являются основными изофлавонами из соевых бобов. Установлено, что увеличение потребления сои коррелирует со снижением риска гормонозависимых форм рака, однако не определены конкретные составляющие соевых продуктов и которые из них ответственны за этот позитивный эффект. Изофлавоны ответственны за снижение частоты этих форм рака [Fournier, Erdman, Ir., Gordon., 2001]. Практическое применение соевого белка приводит к торможению развития опухоли [Thiagarajan, Bennik, Bourquin et al., 1999]. Выявлена, также, антимуtagenная активность изофлавонов из соевых бобов-генистеина и дайдзеина на *S. typhimurium* TA 100 [Mitsuo Miyazawa, Katsuhisa Sakana et al., 1998].

Соевые продукты, свободные от холестерина характеризуются низким содержанием жира и в тоже время обеспечивают полный профиль полезных жирных кислот. Сегодня уже созданы клеточные линии сои с высоким содержанием изофлавоны, как отмечалось, важного потенциального антиканцерогенного составляющего сои [Federici, Ermanno, Touche et al., 2003]. Изобретение касается культур клеток сои и клеточных линий сои, продуцирующих высокие объемы изофлавонов, а также процесса приготовления и выделения изофлавоновых компонентов с высоким выходом изофлавонов. Этот подход является также важным с точки зрения поиска и нахождения экономически обоснованных источников потенциальных пищевых антимутагенов и антиканцерогенов [цит. по Агабейли, Мамедова, 2006].

Моноциклические фенолы содержатся в пище в качестве натуральных и синтетических антиоксидантных добавок [Dessinger, et al., 1996; Owen et al., 2000; Williams et al., 2002a]. Потребление их связано

с риском возникновения рака [Trichopoulos et al, 1995]. Синтетические моноциклические фенолы-бутилированный гидроксанизол и бутилированный гидрокситолуен широко используются в качестве пищевых антиоксидантов [Williams et al., 2002a] и ингибируют канцерогенез в печени крысы, индуцированный на ДНК - действующим гепатоканцерогеном 2-ацетиламинофлуореном [Williams et al., 2002a], также индуцированный афлотоксином В<sub>1</sub> [Williams and Iatropoulos, 2002b]. С целью выявления эффекта моноциклических фенолов в ингибировании канцерогенеза был исследован эффект природного моноциклического фенола-гидрохинона, встречающийся в виде глюкозы, соединённой с 4-гидроксифенил-β-глюкопиранозидом (арбутином) [Dessinger, 1996] на инициацию канцерогенеза печени, индуцированной 2-ацетиламинофлуореном. Введение в рацион питания крыс вместе с сертифицированной диетой гидрохинона в концентрациях 25мг/кг и 100мг/кг веса в течении 13 недель приводит к снижению индуцированных 2-ацетиламинофлуореном ДНК-аддуктов печени более чем на 50%. Одновременно индуцированное 2-ацетиламинофлуореном увеличение пролиферативной активности печени приблизительно до 50%, снижалось в вариантах с применением обоих доз гидрохинона. Результаты исследования показали, что и 0,05% и 0,2% - ное содержание гидрохинона в рационе снижает индуцированный 2-ацетиламинофлуореном рак в печени крыс [Williams, Iatropoulos, Jeffrey et al., 2006].

## 6.5. Антимутагенез и охрана биоразнообразия

Охрана биоразнообразия является глобальной проблемой и международным приоритетом, в связи с чем приняты и реализуются ряд конвенций и соглашений. В настоящее время рассматриваются вопросы сохранения биоразнообразия на основе прогноза и профилактики процесса исчезновения видов природной флоры и фауны на основе диагностики генетической устойчивости и состояния аутоантимутагенных систем [Алекперов, 1984]. Эта гипотеза была выдвинута в 1970-х годах [Алекперов, 1982] и как новое направление в антимутагенезе получило экспериментальное подтверждение в различных исследованиях [Alakbarov, 2007]. Это направление прикладного антимутагенеза базировалось на том, что обоснование процесса исчезновения видов природной флоры и фауны только как результат давления среды представлялось недостаточным. Среда, включая её антропогенные элементы, оказывает одинаковое влияние на биоразно-

образии. Тем не менее в этих условиях одни виды исчезают, а другие продолжают обитать в тех же условиях. Было выдвинуто предположение, что исчезновение видов может рассматриваться как процесс, в котором с одной стороны участвует степень экстремальности среды, с другой – устойчивость генетического аппарата. Проверка этой гипотезы на экспериментальных моделях растений, обитающих в различных экологических условиях и имеющих статус видов, находящихся под угрозой, показала, что состояние аутоантимутагенных систем является важным фактором устойчивости видов [Alakbarov, 2007]. Результаты этих исследований позволяют контролировать процессы генетической эрозии путём оценки состояния аутоантимутагенных систем и, на этой основе, прогнозе и предотвращении процесса исчезновения видов.

### 6.6. Антимутагенез и устойчивое человеческое развитие

Концепция устойчивого человеческого развития, предложенная международным сообществом в качестве приоритета 21 века, и ее ориентированность на человека предусматривают необходимость обеспечения благосостояния нынешних поколений без ограничения возможностей будущих поколений для их собственного развития [Human Development Report, 2001].

Принципы и технологии устойчивого развития стали важнейшим направлением международной политики. Проблема антимутагенеза прямо направлена на реализацию этой политики и связана с устойчивым развитием вследствие: (а) потенциала для увеличения ожидаемой продолжительности жизни людей, (б) сохранения биоразнообразия путем индикаторной оценки аутоантимутагенных систем, (в) экономического потенциала для долговременного регионального развития на основе устойчивого использования возобновляемых природных ресурсов для производства нового поколения продуктов питания и фармакологических средств с антимутагенными свойствами. Таким образом, несмотря на короткую историю, антимутагенез за 50 лет из экспериментального феномена превратился научное направление, способное усилить теоретический и практический потенциал устойчивого развития [Алекперов, 2002].

Устойчивое развитие, которое является приоритетом 21-го века, предусматривает, прежде всего, охрану качества окружающей среды и

рациональное использование природных ресурсов для обеспечения благополучия нынешних поколений и сохранение условий для развития потенциала будущих поколений. Достижение этих целей возможно на основе проведения комплексных исследований в этой области и разработки способов реализации приоритетов устойчивого развития в различных отраслях науки и технологий. Растительный мир, служащий биоиндикатором состояния окружающей среды и неиссякающим возобновляемым источником получения биологически активных соединений и промышленно полезных веществ, обладает значительным потенциалом для ускорения перехода от экстенсивного использования ресурсов к их рациональному использованию в целях устойчивого развития. Создание косметического средства для предотвращения старения кожи, вошедшие в 2007-году на рынок под коммерческим названием «ДНК крем», действующим компонентом которого являются природные антимутагены, свидетельствуют о широких возможностях прикладного антимутагенеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области изучения проблем защиты генетического аппарата от мутагенного действия средовых факторов накоплена значительная информация, демонстрирующая многообразие систем, обеспечивающих стабильность сохранения и реализации генетической информации. Полученные экспериментальные данные о возможности коррекции мутационного процесса на основе анализа явления антимутагенеза, выявили значительное число антимутагенов, относящихся к различным классам синтетических и природных соединений.

В настоящей монографии обобщены литературные и экспериментальные данные, характеризующие генетическую активность биоантиоксидантов, антиоксидантных ферментов и их кофакторов, многие из которых являются компонентами внутриклеточных систем детоксикации у различных видов микроорганизмов, растений и животных, а также генетические эффекты растительных биоконплексов.

Анализ показал, что способность ингибировать мутабельность характерна для этих веществ и биоконплексов в широком диапазоне концентраций, при этом эффективность препаратов чрезвычайно высока при использовании различных объектов (микроорганизмы, клетки растений и животных, млекопитающие *in vivo*), модификации спонтанной и индуцированной мутабельности факторами различной физико-химической природы. Особенностью генетического эффекта данной группы антиоксидантных ферментов и их кофакторов является то, что, наряду с универсальностью и эффективностью, они характеризуются физиологичностью. Это находит отражение в том, что увеличение дозы веществ на несколько порядков не приводит к возникновению мутагенных и других цитотоксических эффектов.

Известно, что многие мутагены обладают также канцерогенными свойствами, тогда как среди антимутагенов выявлено значительное количество модификаторов, характеризующихся антиканцерогенными свойствами. Можно было полагать, что такие свойства антиоксидантных ферментов и их кофакторов, как универсальность, физио-

логичность и эффективность, являются косвенными свидетельствами их антиканцерогенности, тем более, что для некоторых из них [Novi, 1981] это показано в прямых экспериментах и [Gentle, Montero, Ferguson, 1996; Kuroda, 1999; Fournier, Erdman, Ir., Gordon., 2001; Chung S.Yang et al., 2001; Weisburger, 2002].

Функциональная значимость биоантиоксидантов и антиоксидантных ферментов как природных элементов, корректирующих мутационный процесс, подтверждается не только результатами экспериментов по антимутагенному действию их при эндогенном введении. Об этом свидетельствуют также результаты экспериментов, в которых анализировались корреляционные взаимоотношения между количественным содержанием ферментов и их активностью. В частности, впервые была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между соотношением количественных показаний aberrаций хромосом и степенью пострадиационного активирования пероксидазы [Agabeyli, Melikova, 1980;1981], подтверждённая позже в серии исследований. При анализе активности пероксидазы на материале с высокой спонтанной мутабельностью было установлено увеличение активности фермента, что свидетельствовало значении этого фактора в процессе старения [Агабейли, 1989].

Анализ активности пероксидазы в проростках растений при действии модификаторов мутационного процесса показал, что падение активности пероксидазы на фоне снижения мутабельности хромосом при действии антиоксидантов также свидетельствует о наличии тесной связи генетических процессов с окислительно-восстановительными процессами клетки.

Следует отметить, что с действием оксидазных ферментов связана не только стабилизация мутационного процесса. Исследование клеточной пролиферации в норме и при действии мутагенных факторов, а также ее модификации антиоксидантами и антиоксидантными ферментами показало, что эти вещества проявляют стабилизирующий и стимулирующий ингибированную пролиферацию эффекты, которые достигаются при использовании уже малых доз препаратов.

Оксидазные ферменты – НАД, НАДФ(Н), цитохром С, глутатион, пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и другие, а также селен и витамины К, Е – являются компонентами липидно-белковых фракций клеток [Diplock, 1969; 1991]. Незначи-

тельные изменения их концентраций в липидах существенно влияют на скорость окислительных процессов [Храпова, 1977]. Усиление же процессов перекисного окисления приводит к утилизации компонентов липидно-белковых фракций и повреждению мембран клеточных и субклеточных структур. В частности, при дефиците селена повреждаются мембраны митохондрий [Shih, Sandholm, Scott, 1977]. В то же время защитное действие антиоксидантов и антиоксидантных ферментов связывается с их способностью стабилизировать мембранные структуры [Gwarnieri, Ferrari, Visidi et al., 1978].

Результаты комплексного исследования генозащитных свойств ряда растительных композиционных препаратов выявили их высокую антимуtagenную активность на различных объектах, превысившую активность отдельных их компонентов во всех проведенных экспериментах настоящей работы [Агабейли, 1989; Agabeyli, Tagizade, 1994; Agabeyli, Zeinalova, 1999; Alekperov, Gulieva, Zeynalova et al, 1996; Агабейли, Касимова, 2004].

Анализ результатов собственных экспериментов и литературных данных показал, что окислительно-восстановительная система клетки, выполняя важнейшие энергетические функции, в то же время способствует регуляции генетических процессов. Было выдвинуто предположение, что одним из механизмов генозащитного действия антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, а также растительных экстрактов и их композиций может являться стабилизация мембран, метаболическая активация оксидазных систем, восстановление окислительно-восстановительных процессов с последующей активацией репарационных систем [Агабейли, 1989; 1991; 2003; Агабейли Мамедова, 2006].

Это предположение стыкуется с известными работами, в которых показано значение клеточных метаболитов в возникновении спонтанных мутаций [Гончарова, Кужир, Дубур и др., 1980; Гончарова, 1993]. Обосновано, также, представление о действии метаболитов кислорода и продуктов перекисного окисления как одного из причинных факторов спонтанных мутаций [Агабейли, 1989; 1991; Гончарова, 1993].

Существующие данные об идентификации окислительных повреждений (Birnboim, 1986) и наличии специальных систем для их устранения также свидетельствуют в пользу этого предположения.

Окислительные процессы, в частности производные эндогенного окисления приводящие к повреждению ДНК и их блокирование естественными антиоксидантами показаны как основная причина спонтанных мутаций (Rossman, Goncharova, Dolzhanskaya et al., 1996) в клетках млекопитающих.

При исследовании роли пероксидаз в устойчивости растений *Arabidopsis thaliana* к окислительному стрессу была выявлена повышенная устойчивость мутантов *le-2*, *er-3*, *nf* и других устойчивых к ингибитору синтеза каротиноидов норфлуразону которая может быть связана с изменением активности генов антиоксидантной ферментной системы, к которым относится и пероксидаза [Солдатова, Мухин и др., 1999]. В частности анализ характера наследования изменений изоферментного состава пероксидазы у мутанта *le-2* свидетельствовал о наличии мутации, изменяющей электрофоретическую подвижность пероксидаз. Результаты исследования свидетельствуют, что понимание механизма индукции пероксидазы может способствовать развитию новых стратегий повышения устойчивости растений к повреждению [Tsuji, Reitzel, 2001].

С целью поиска вещества с выраженной стресс-протективной активностью проведен биоскрининг 13-ти образцов пептидных комплексов, выделенных разным способом из пшеничных отрубей. Для биоскрининга был применен комплекс из четырех специфических ферментных биотест-систем *in vitro*: тирозингидроксилазой, НАДФ-антибиотик-оксидазой, глутатионредуктазой и каталазой. Тест-объектами применённых биотест-систем служили ферменты тирозингидроксилаза, НАДФ-Антибиотик-оксидаза, глутатионредуктаза и каталаза. Влияние изучаемых веществ на скорость тирозингидроксилазной реакции *in vitro* выявило наличие средства к дофаминэргической нейромедиаторной системе. Активирование фермента НАДФ-Антибиотик-оксидазы *in vitro* свидетельствовало об иммуностропных свойствах исследуемых веществ. Ингибирование каталазы при активировании (или отсутствии влияния) глутатионредуктазы *in vitro* свидетельствует о наличии адаптогенной активности. По совокупности результатов тестирования *in vitro* было сделано заключение о том, обладают ли исследуемые пептидные комплексы свойствами, присущими веществам стресс-протективной направленности, поскольку стресс-протективная активность включает в себя наличие иммуностропного, адаптогенного эффектов и средства к

дофаминэргической нефромедиаторной системе [Рогов, Минеева, Колхир и др., 2005].

В последние годы большое внимание уделяется применению антиоксидантов в качестве пищевых добавок [Aleksperov, 2002; Weisburger, 2002; Williams, Iatropoulos, Jeffrey et al, 2006]. Указывается важная роль природных антиокислителей и в частности приема их с пищей в механизме защиты от мутагенов и канцерогенов, особое внимание уделяется альфа-токоферолу, бета-каротину, селену, глутатиону, аскорбиновой кислоте и в том числе антимутагенам растительного происхождения. В частности функционирование системы глутатионпероксидазы лимитируют факторы питания и, прежде всего, наличие в рационе селена как интегральной частицы фермента. Активность глутатионпероксидазы снижается при недостатке в пище селена и возрастает, когда к рациону добавлены селенометионин или селенит. Имеются сведения о практическом применении антиокислительных ферментов, в частности пероксид-дисмутазы, в качестве эффективных медицинских препаратов при лечении различных заболеваний – ревматоидного артрита и других воспалительных процессов.

В одной из ранних работ было показано, что препарат из пропионовых бактерий, содержащий комплекс антиокислительных ферментов и витамин В<sub>12</sub>, предотвращает окисление липидов и других ценных составных частей пищевых продуктов, приводящее к их порче [по Агабейли, 1989]. Автором было выдвинуто предположение, что супероксиддисмутаза, извлекаемая из пропионовых бактерий, может найти применение в качестве медицинского препарата, защищающего организм от вредного действия супероксидных радикалов.

В сфере практических аспектов защиты наследственных структур от действия мутагенов и канцерогенов среды, предотвращения возможной генеративной и соматической патологии для нынешнего и будущих поколений большое внимание уделяется ингибиторам мутабельности – антимутагенам и антиканцерогенам. Приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют, что одной из перспективных в этом направлении групп являются биоантиоксиданты – витамины, антиоксидантные ферменты и их кофакторы, растительные экстракты и их композиции, в том числе и отдельные их компоненты существенно модифицирующие генотоксические эффекты пестицидов, лекарственных препаратов, промышленных химических продуктов.

Сегодня антимуtagenы применяются, также и в качестве фармакологических средств для лечения больных – бемитил при лечении больных антибактериальным препаратом диоксидином; природный лейкоцитарный интерферон при лечении пигментной ксеродермы; рутин при лечении анемии Фанкони; иммуномодулятор ксимедон при лечении хронического остеомиелита; витамин Е при лечении больных диабетом [Дурнев, 2001]; альфа-токоферол при лечении больных после отравления фосфорорганическими соединениями [Алекперов Р., 1995] и др.

Также, обнаружение возможности нейтрализации мутагенных и токсических эффектов лекарственных препаратов и мутагенов среды, а также темпов спонтанного мутирования, обусловленного хранением, старением, при помощи биоантиоксидантов вносит определенный вклад в профилактику наследственных и раковых заболеваний [Fournier, Erdman, Ir., Gordon., 2001; Weisburger, 2002].

Накопленные в настоящее время в литературе данные о генозащитных свойствах и роли эндогенных метаболитов, природных соединений содержащихся в клетках растений в предотвращении спонтанной мутабельности и старения свидетельствуют также обобщенные сведения о растениях и содержащихся в них веществах, способствующих замедлению разрушительных процессов, происходящих в организме человека в процессе старения [Menvielle-Bourg F., 2005].

Проблема создания сортов растений и других генотипов, обладающих устойчивостью к болезням и вредителям и являющихся промышленными источниками получения генозащитных средств связана со стратегией уменьшения химического давления на окружающую среду путём создания устойчивых к болезням и вредителям генотипов с повышенным уровнем «эндогенных пестицидов» [Алекперов, 2002]. Принимая во внимание то, что многие из этих метаболитов являются природными генотоксикантами [Ramel et al, 1986], для решения проблемы было предложено одновременно вести селекцию на повышение содержания в них аутоантимутагенов. В решении этой проблемы большое значение сыграли многочисленные исследования по установлению антимуtagenных и антиканцерогенных природных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, а также других метаболитов и существование внутриклеточных систем детоксикации. С другой стороны, создание новых генотипов, интенсивно

продуцирующих антимуtagens и антиканцерогены необходимы для обеспечения их производства в промышленных объёмах.

Следует отметить, что указанное направление прикладного антимутагенеза является новым и практически мало разработанным. В качестве предпосылок к разработке этого направления могут быть использованы результаты исследований, в которых продемонстрированы генозащитные функции определённых метаболитов, их роль в устойчивости различных видов природной флоры и фауны, а также видов и сортов сельскохозяйственных растений. В частности, данные по антимутагенности различных природных соединений, корреляция их эндогенного содержания и активности с устойчивостью к воздействию экстремальных факторов среды, показали, что подобные свойства характерны для значительного числа природных соединений, включая вещества ферментной природы и антиоксиданты [Агабейли, 1989; 1991; 2002; Агабейли, Мамедова, 2006]. Очевидно, что селекция на увеличение содержания и активности этих метаболитов является важным направлением в создании экономически доступной сырьевой базы для производства в промышленном объёме продуктов питания и фармакологических средств с антимутагенными свойствами.

Разнообразие потенциальных источников, представленных в природной и культивируемой флоре районов, характеризующихся различными почвенно - климатическими условиями, свидетельствуют о перспективности создания широкой и разнообразной базы для получения антимутагенов и антиканцерогенов.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные в области использования генозащитных средств в качестве потенциальных инструментов управления рисками в условиях сохраняющегося загрязнения окружающей среды и воздействий различных факторов, способных нарушать целостность сохранения и реализации генетической информации демонстрируют значительный прогресс в этой области. Очевидно, что расширение исследований в этой области, равно как и использование полученных результатов, изложенных в настоящей книге, являются важными для охраны здоровья и долголетия людей, сохранения генетического разнообразия флоры и фауны [Агабейли, 2003; Агабейли, Мамедова, 2006; Alakbarov, 2007].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абилев С.К., Тарасов В.А., Тарасов А.В., Мустафаев О.Н., Мельник В.А.* Зависимость канцерогенной активности нитрированных химических соединений от их структурных особенностей. - «Генетика» М. 2006, **42**, №5, с. 611-619.
2. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И.* Человек и противooksидельные вещества - Л.: Наука, 1985, 230 С.
3. *Абрамченко В.В.* Антиоксиданты и антигипоксантаы в акушерстве. - Санкт -Петербург:ДЕАН, 2001. 400 С.
4. *Абуталыбов М.Г., Алекперов У.К., Аскеров И.Т.* Многополюсные митозы и многоядерность клеток в корешках проростков лука при действии ионола. - Цитология, **17**, №1,1975, с.101-103.
5. *Абуталыбов М.Г., Алекперов У.К. Багирова А.Д.* Изучение механизма действия антимуагаенов. Сообщение 1 - «Генетика», М. **XII**, №7, 1976, с. 41-46.
6. *Абуталыбов М.Г., Алекперов У.К. Багирова А.Д.* Сообщение 2. Изменение антимуагаенного действия в зависимости от стадии митотического цикла *Crepis capillaris* L. - «Генетика», **XII**, №7,1976, с. 47-50.
7. *Абуталыбов М.Г., Меджидов М.М., Алекперов У.К.* Действие селенита натрия и  $\alpha$ -токоферола на аберрационную активность клеток *Crepis capillaris* при введении в различные периоды предсинтетической фазы - В кн.: Селен в биологии, Баку: Элм, **2**, 1976, с. 121-122.
8. *Агабейли Р.А.* Сопоставление цитологической и цитогенетической активности новых химических мутагенов - «Цитология и генетика», Киев, 1969, **3**, №6, с. 539-543.
9. *Агабейли Р.А.* Сравнительное исследование цитогенетической активности новых алкилирующих соединений - II съезд Всесоюзного общества генетиков и селекционероv им. Н.И. Вавилова, М.: Наука, 1972, с. 3.
10. *Агабейли Р.А.* Влияние алкилирующих соединений на митотическую активность клеток растений. - «Цитология» Ленинград -1974. - **XVI**. - № 10. - 1239-1245.
11. *Агабейли Р.А.* Действие алкилирующих соединений на динамику мутирования хромосом клеток растений. - «Генетика». М. **II**, № 3, 1975, с. 37-44.
12. *Агабейли Р.А.* Антимуагаенное действие витамина К на *Crepis*

- capillaris* (L) Wallr u *Allinm fistulosum* L. – « Цитология и генетика», Киев, 14, № 4, 1980, с. 19-23.
13. *Агабейли Р.А.* Влияние рибофлавина и никотинамида на генетический аппарат растительных клеток - Известия АН Аз. ССР, сер. биол. наук, № 6, 1983, с. 23-27.
  14. *Агабейли Р.А.* Вещество для снятия мутабельного эффекта. - Авторское свидетельство, СССР, № 1177962 Т, 1985. **Приоритет изобретения от 14.07.83.**
  15. *Агабейли Р.А.* Генетические эффекты некоторых антиоксидантов и антиоксидантных ферментов и их роль в регуляции мутационного процесса - Тез. докл. Межд. Конф. по проекту № 12 программы ЮНЕСКО «Человек и биосфера», М., 1984, с. 90.
  16. *Агабейли Р.А.* Кофакторы и антиоксидантные ферменты в регуляции мутационного процесса. -Тез. докл. III Всес. конф. «Биоантиоксидант», М., 1986, с. 187-188.
  17. *Агабейли Р.А.* Антимутагенная активность оксидазных ферментов - Генетика, XXII, № 5, 1986, с. 809-814.
  18. *Агабейли Р.А.* Генотоксичность и ее модификация оксидазными ферментами -Тез. докл. V съезда ВОГиС, I, 1987, с. 5-6.
  19. *Агабейли Р.А.* Антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции мутационного процесса - Баку: Элм, 1989, 112 С.
  20. *Агабейли Р.А.* Антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции мутационного процесса - Докторск. Дисс. Баку, 1991. 256 С.
  21. *Агабейли Р.А.* Изучение генозащитных свойств новых биологически активных препаратов, полученных из плодов и листьев бука восточного. – VII съезд АЗОГИС. 1998. - с. 419-423.
  22. *Агабейли Р.А.* Оксидазные ферменты и устойчивость - Biodiversity Protection Proceedings of the Azerbaijan National MAB Committee, UNESCO MAB, Baku, 2002, 1, p.10-29.
  23. *Агабейли Р.А.* Оценка и предотвращение генотоксичности полиеновых антибиотиков. - Biodiversity protection.- Proceedings of the Azerbaijan National MAB Committee. Baku, 2005, 3, p.78-93.
  24. *Ağabəyli R.A., Sərkərov S.V., Tağı-zadə İ.K., Ələkbərov U.K., A.S. Vağırova.* Antimutagen maddəsi. **Patent İ 20000064 21.02.2000 il. İkinlik tarixi 07.04.93.**
  25. *Ağabəyli R.A., Məlikova N.K., İ.M.İskəndərova İ.M.* Kənd təsərrüfatı bitkilərinin aqlama üsulu. - **Patent İ 20000063 21.02.2000 il.**
  26. *Ağabəyli R.A., Qasımova T.E.* Genmüdafiyəedicisi xassələrə malik olan kompozision preparat. **Patent İ 2004 0207 25.06.2003.**
  27. *Агабейли Р.А., Абади Н.* Модификация аскорбиновой кислотой и альфа-токоферолом генетической нестабильности, индуцированной нитрозометилмочевинной (НММ) – Материалы 2-ой Республ. Конф.

- «Биофизика клетки» 1999. Баку, с. 92а.
28. Агабейли Р.А., Алекперов У.К. Изучение цитогенетической активности филохинона. - Тез. докл. XIV Межд. генет. конгр., М.: Наука, 2, 1978, с. 200.
  29. Агабейли Р.А., Алекперов У.К., Касимова Т.Е. Антимутагенная активность растительных экстрактов из корня хрена, проростков кукурузы, ветвей инжира и пероксидазы в клетках эукариот. - ISSN 0564-3783 «Цитология и генетика» №2, 38, Киев, 2004, с. 40-45.
  30. Агабейли Р.А., Ибадуллаева С. Дж., Касимова Т.Е. Антимутагенная активность эфирных масел из эфиромасличных растений распространённых в Азербайджане. - РАСН ВИЛАР сб. науч. тр. химия, технология, мед-на. Мат. межд. конф. 2006. XVII. С.187-190.
  31. Агабейли Р.А., Касимова Т.Е. Антимутагенная активность растительных экстрактов из *Armoracia rusticana*, *Zea mays*, *Ficus carica* и их смеси. - ISSN 0564-3783, «Цитология и генетика». Киев, 2005. №2, 39, с. 48-54.
  32. Агабейли Р.А., Мамедова Н.Р. Генотоксиканты среды: риск, оценка и управление -«Элм» Баку, 2006, 169 С.
  33. Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Влияние никотинамидадениндинуклеотида (НАД) на мутабельность растительных клеток, индуцированную полиеновыми антибиотиками (ПА). - Тез. докл. II Всес. конф. «Биоантиоксидант», М., 1986, с. 188.
  34. Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Сравнительная оценка антимутагенной активности каталазы и альфа-токоферола в клетках лука и пшеницы.-Т. докл. засед. Секц. ген.асп. пробл. «Человек и биосфера», Караганда, 1990, с. 6.
  35. Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Влияние гамма-лучей и гранозана на пролиферативную активность растительных клеток и ее модификация преоксидазой. - «Цитология», Л., 26, № 5, 1984, с. 560-565.
  36. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Искендерова И.М. Роль антиоксидантов в регуляции мутационного процесса растений. - «Известия АН Аз. ССР», сер. биол. наук, № 5, 1982, с. 118-124.
  37. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Мурадова У.Ш. Цитогенетические эффекты фермента пероксидазы. - «Цитология и генетика», Киев, № 3, 1983, с. 36-40.
  38. Агабейли Р.А., Меликова Н.К. Влияние пероксидазы на спонтанную и индуцированную мутабельность животных. - Тез. докл. I Всес. съезда мед. генетиков, 1984, Киев М.1983, с.1.
  39. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Искендерова И.М., Мурадова У.Ш. Мутагенный эффект полиеновых антибиотиков в растительных клетках. - «Генетика», М., 20, № 12, 1984, с. 1992-1997.
  40. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Искендерова И.М. Влияние антиоксидантов на мутабельность хромосом и активность пероксидазы в условиях спонтанного и индуцированного мутагенеза. - «Доклады

- АН Аз. ССР», XI, № 3, 1985, с. 58-60.
41. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Касумов Х.М. Мутагенное действие полиеновых антибиотиков (ПА) в растительных клетках и его модификация оксидазными ферментами.- В кн.: Секция генет. аспектов пробл.«Человек и биосфера», Ордженикидзе, 1986. с.13
  42. Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Мирза-заде Г.Г. Влияние нитрозогуанидина на частоту хлорофильных мутаций *A.thaliana* и их модификация пероксидазой. - Межд. Конф. "Биоантиоксидант", 1989, М., "Черноголовка", с.12-13.
  43. Агабейли Р.А., Мехтиев Н.К., Меликова Н.К. Исследование цитогенетического действия селенита натрия. - В кн.: Критерии необходимых и достаточных тест-систем для идентификации потенциальных мутагенных и канцерогенных факторов в окружающей среде, М.: Гидрометеиздат, 1978, с. 35.
  44. Агабейли Р.А., Мехтиев Н.Х., Меликова Н.К. Влияние селенита натрия на индуцированные этиленимином и гамма-лучами мутации хромосом. - «Генетика», М. 16, № 12, 1980, с. 2226-2228.
  45. Агабейли Р.А., Мехтиев Н.Х., Меликова Н.К. Генетическая активность антиоксидантов при спонтанном и индуцированном мутагенезе. -В кн.: Экспериментальный мутагенез, Баку: Элм, 1980, с. 12.
  46. Агабейли Р.А., Микаилова У.Т., Нейманзаде Н. Антимутагенные, антиоксидантные и радиопротекторные свойства букового масла (*Fagus orientalis* Lipsky) на млекопитающих, подвергнутых действию ионизирующего облучения. - Тез. докл. VI Межд. Конф. "Биоантиоксидант". М., 16-19 апреля, 2002, с.13-15.
  47. Агабейли Р.А., Фархадова М. Динамика развития генетических повреждений, индуцированных ионизирующим облучением и их модификация экстрактом из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*)- Респ. конф. "Проблемы защиты генома".Ин-т ген. и селекции АНАН, Баку-2002, с.17-21.
  48. Агабейли Р.А., Шихиев А.Ш. Цитологические и цитогенетические эффекты нового антиоксидантного композиционного препарата (КП). - VI Межд.Конф. «Биоантиоксидант». Т. докл. М. 2002. с.12-13.
  49. Агамамедова С.Ш. Изучение антимутагенной активности энотана, паслёнового и физалисового масел при спонтанном и индуцированном мутагенезе. - Дисс. канд. биол. наук Баку, 1991, 135с.
  50. Акифьев А.П., Потапенко А.Н., Коротков Е.О. Фундаментальный механизм старения и смерти клеток эукариотов - Тез. докл. I симп. «Искусственное увеличение видовой продолжительности жизни», М., 1979, с. 27.
  51. Акифьев А.П., Худолый Г.А. Мутагенез и генетический гомеостаз - Вестник РАМН. -1993. - №1. - С.3-9.
  52. Аксиненко С.Г., Климентова Д.А., Пашинский В.Г. Цитопротектор-

- ные эффекты настойки надземной части *Fragaria vesca* в условиях интоксикации циклофосфаном. – Растительные ресурсы, вып.4, 2003, с.130-134.
53. *Алекперов Р.У.* Антимутагенная защита генетического аппарата человека в условиях острой интоксикации - «Вестник РАМН». – 1995. - №1-3. – С. 49-51.
54. *Алекперов У.К.* Цитогенетическая активность новых групп антиокислителей – В.Кн.: Мат. Респ, научн. сессии по экспериментальному мутагенезу растений. Баку.1969. Изд. «Элм», 1969, с. 202.
55. *Алекперов У.К.* Модификация антимутагенной активности альфа-токоферола введением в различные периоды  $g_1$ . – «Цитология и генетика», Киев, 10, № 1, 1976, с. 40-42.
56. *Алекперов У.К.* Антимутагены и проблема защиты генетического аппарата - Баку: Элм, 1979, 114 С.
57. *Алекперов У.К.* Особенности действия антимутагенов и перспективы их практического применения. - В кн.: Успехи современной генетики, М.: Наука, 8, 1979, с. 169-181.
58. *Алекперов У.К.* Антимутагены и охрана генофонда – ж. Природа, «Москва» 1982, 12, с. 24-28.
59. *Алекперов У.К.* Антимутагенез. Теоретические и практические аспекты - М.: Наука, 1984, 100 С.
60. *Алекперов У.К.* 1994 Некоторые новые аспекты антимутагенеза – Материалы VI съезда АзОГИС. Баку-1994-Азернешр. С.25-32.
61. *Алекперов У.К.* Охрана генофонда в реализации концепции устойчивого развития - Материалы 7-го съезда АзОГИС Баку, 1998, с. 153-155.
62. *Алекперов У.К.* Антимутагенез: 50 лет исследований. - Мат. респ. конф. Ин-та генетики и селекции «Проблемы защиты генома» вып.1, Баку, 2002, с.3-9.
63. *Алекперов У.К., Алекперов И.И., Алиев А.А., Ахундова Д.Д., Агабейли Р.А., Кульгавин А.Э., Елисуйская А.И., Замчалов А.И.* Влияние комплекса антимутагенов витаминной природы на уровень аберраций хромосом, индуцированных йодом. - Известия АН Аз. ССР., сер. биол. наук, № 3, 1978, с. 3-6.
64. *Алекперов У.К., Ахундов В.Ю., Бабаев Д.А., Т.Н. Сарина.* Изучение защитных свойств некоторых витаминов (А, Е, С) против действия химических мутагенных факторов производственной сферы - В сб.: «Научные основы гигиены окружающей среды и инфекционной патологии», Труды НИИ ВМИГ МЗ Аз ССР, Баку, 1979, с. 73-76.
65. *Алекперов У.К., Алиев А.А., Шехтман А.Б., Гаджиева Т.И.* Коррекция мутагенеза у лиц, профессионально контактирующих с производственными вредностями. - В кн. «Эколого-генетический мониторинг состояния окружающей среды» Матер. Секц. генет. аспектов проблемы «Человек и биосфера» ГКНТ СССР. Караганда, 1990, с.8.

66. *Алекперов У.К., Гашимова У.Ф., Мирза-заде Г.Г. Мамедова А.О.* Антимутагенная модификация aberrаций хромосом и флюктуирующей асимметрии - ДАН России., 1992, **385**, №3, с. 602-605.
67. *Алекперов У., Мехтизаде Э.Р.* Физиология регуляции мутагенеза – Баку-Элм-1989.143С.
68. *Алекперов У.К., Мехти-заде Э.Р., Нагиева Д.Н.* Влияние фитогормонов на мутационный процесс – Тез. докл. I Всес. конфер. «Регуляторы роста и развития растений», М., «Наука», 1981, с. 122.
69. *Алекперов У.К., Коломиец Н.Ф., Щербаков В.К.* Антимутагенная активность паракватов – Докл. АН СССР, 1967. **178**, №1, с.199-201.
70. *Алиев А.А.* Антимутагенное действие альфа-токоферола и возможность их практического использования - Автореф. дисс. докт. биол. наук Ленинград, ЛГУ, 1989. 33 С.
71. *Алтухов Ю. П.* Генетический мониторинг популяций в связи с состоянием окружающей среды - В кн.: Генетика и благосостояние человечества. М. Наука, 1981, с. 205-220.
72. *Артёмкина Н.А., Роцин В.И.* Экстрактивные вещества хвои и побегов *Picea abies* (L.) Karst. - «Растительные ресурсы» вып. 3. 2004. С. 77-87.
73. *Асадова А.И., Алиев А.А., Шехтман А.Б.* Цитогенетическая активность вируса полиомиелита и антимутагенное воздействие витаминов в клетках F<sub>1</sub>. – Мат. V съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов Азербайджана, Баку: «Элм», 1980, с. 139-140.
74. *Ахундова Д.Д.* Изучение цитогенетической активности некоторых витаминов как возможных элементов естественной системы антимутагенов - Канд. дисс., Баку, 1974. 134 С.
75. *Ахундова Д.Д.* Действие фолиевой кислоты на частоту индуцированных aberrаций хромосом - В кн.: 3-й съезд Всес. об-ва генет. и селекц., Ленинград, 1977, с. 36.
76. *Ахундова Д.Д., Алекперов У.К.* Противолучевая активность альфа-токоферола - Известия АН Аз. ССР», сер. биол. наук, № 2, 1973, с. 3-6.
77. *Ауэрбах Ш.* Проблемы мутагенеза - Изд. «Мир» М. 1978. 463 С.
78. *Барабой В.А.* Биологическое действие растительных фенольных соединений - «Наукова думка» Киев. 1976. 160 С.
79. *Барабой В.А., Винклер Г.Н.* Растительные фенольные вещества и защита генетического аппарата от повреждений - «Цитология и генетика», 1970. №4, с. 359-376.
80. *Белая М.Л., Волков Е.И., Памарчук Е.К., Полежаев А.А., Чернавский Д.С., Бурлакова Е.Б.* Модели регуляции клеточного деления - В кн.: Межсистемные взаимодействия при радиационном поражении. Теор. предпосылки и модели, Пушино, 1978, с. 49-61.
81. *Белицкий Г.А., Карамышева А.Ф., Худoley В.В.* Современные проблемы генетических последствий загрязнения окружающей среды и

- охрана генофонда. - Алма-Ата, 1989, с.176-190.
82. *Бенова Д., Баев И.* Антимутагенные свойства некоторых радиопротекторов и их комбинаций. - В кн.: Наследственность человека и окружающая среда, М., 1984, с. 189-194.
  83. *Беренштейн Ф.Я., Фидельская Р.И., Яценко В.К., Беренштейн Г.Ф.* К вопросу о физико-химическом и физиологическом взаимоотношении между селеном и витамином Е. - В сб. «Селен в биологии», I, 1976, с. 97-100.
  84. *Бердышев Г.Д., Зуй В.Д., Голда Д.М., Стрельчук С.И., Благинина И.В., Еремеева И.М., Кокошина А.М.* - Молекулярная генетика и биофизика. Киев, № 7, 1982, с. 76-86.
  85. *Бернет Ф.* Клеточная иммунология. - М.: Мир, 1971. 542 С.
  86. *Богданова Е.Д.* Действие никотинамидадениндинуклеотида на наследственные свойства пшеницы. - М.: «Генетика», № 1. 1985.
  87. *Богданова Н.Е.* Роль пероксидазы в защитной системе клеток растений - Тез. докл. II Всес. конф «Биоантиоксидант», Черногоровка, 14-16 мая 1986, II, с. 201-202.
  88. *Бочков Н.П.* Мутационный процесс у человека и прогнозирование его эффектов. - «Природа», 1981, №2, с. 32-39.
  89. *Бочков Н.П.* Анализ типа аберрантных клеток – необходимый элемент биологической индикации облучения. - «Мед. радиология». - 1993, с. 32-35.
  90. *Бигалиев А.Б., Елемесова М.М.* Влияние альфа-токоферола на цитогенетический эффект тяжелых металлов как загрязнителей природной среды - В кн.: Критерии необходимых и достаточных тест-систем для идентификации потенциальных мутагенных и канцерогенных факторов в окружающей среде, М.: Гидрометеиздат, 1978, с. 39.
  91. *Бияшев Р.М., Нецветаев В.П., Созинов А.А.* Генетический контроль некоторых качественных морфологических и биохимических признаков и локализация трех генетических факторов в хромосомах I и 5 ячменя *Hordeum Vulgare L.* - «Генетика», т. XXII, № 2, 1986, с. 296-303.
  92. *Бурлакова Е.Б.* Изменение антиокислительной активности липидов при лучевой болезни и радиозащитное действие антиоксидантов. - В кн.: Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М:Наука, 1975(6), с.61-89.
  93. *Васильева С.В., Давниченко Л.С., Луцкова Е.В. и др.* Репарационный эффект генетически активного природного соединения парааминобензойной кислоты в опыте с нитрозоэтилмочевинной. - Доклады АН СССР, 247, № 1, 1979, с. 226-230.
  94. *Васильева И.М., Засухина Г.Д.,* Сравнение протекторного действия чесночного экстракта и защиты клеток при адаптивном ответе. - Генетика. 2002, 38, №3, с. 422-425.

95. *Винклер Г.Н., Щербаков В.К.* Антимутагенная и противолучевая активность естественного полифенольного комплекса - «Цитология и генетика» Киев, 1967, 1, №5 с.5-9.
96. *Владимиров Ю.А. Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. 252 С.
97. *Власов Н.В., Зятчина Г.П.* О сортовой специфичности изоферментов супероксид-дисмутазы кормовых бобов. - Ж. С.-х биол. сер. биол. раст. 2000. №5, с. 93-96.
98. *Воронцов Н.Н.* Интерферон снижает число хромосомных повреждений. - Ж. «Природа» №12, с. 111.
99. *Ганасси Е.Э.* Радиационное повреждение и репарация хромосом. - М.: Наука, 1976, 103 С.
100. *Головенко Н.Я., Галкин Б.Н., Хаустова Н.Д. Тоцкий В.Н., и др.* Влияние эномеланина на генотоксические эффекты диоксида азота. - [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/stat\\_99/99\\_1\\_2.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/stat_99/99_1_2.htm)
101. *Гончарова Р.Л.* Антимутагенез. - Минск: Наука и техника, 1974, 144 С.
102. *Гончарова Р.И.* Антимутагенез как генетический процесс. - Вестник РАМН. 1993. №1, с. 26-33.
103. *Гончарова Р.И., Кужир Т.Д.* Изучение антимутагенного действия дигидропиридинов. - Тез. докл. XIV Межд. Генет. конгр., ч. II, М., 1978, с. 222.
104. *Гончарова Р.И., Кужир Т.Д., Дубур Г.А., Улдрикис Я.Р.* - Докл. АН СССР. 1980, 255 б, с. 1483-1486.
105. *Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д., Дубурс Г.Я., Улдрикис Я.Р.* Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефтолата в микроядерном тесте и пути её модификации. - Цитология и генетика. 2002, 36, №1. с. 14-25.
106. *Горькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко, Ф.А., Любченко Л.Н.* Генодиагностика, прогнозирование, развития и профилактика наследственных форм злокачественных новообразований – Матер. 3 съезда онкологов и радиологов СНГ Минск: ОДО «Тонпик», 2004, с. 58-63.
107. *Глянько А.К.* Об активности некоторых ферментов в проростках яровой пшеницы при низкой температуре. - В кн.: Физиолого-биохимические и экологические аспекты устойчивости растений к неблагоприятным факторам внешней среды, 1977, с. 31-36.
108. *Граевский Э.Я., Тарасенко А.Г.* «Тиольная» концентрация радиочувствительности. - Радиобиология, 12, вып. 4, 1972, с. 483-492.
109. *Гришко В.Н., Сыщиков Д.В.* Изменение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы у растений при действии фтора. - 4-ый Съезд Общ. Физиол. России. Межд. конф. «Физиол.раст.-наука 3-го тысяч.», М.1999. тез., докл., 1-М. С.348.
110. *Гусейнов М.У., Агабейли Р.А., Алекперов У.К.* Модификация мута-

- ционного процесса в культуре лимфоцитов человека с помощью экстрактов чая. - «Цитология и генетика», Киев, 2005, 39, 2, с.55-58.
111. Гусейнова С.С. Генетические эффекты биологически активных веществ из *Cornus Mas* и *Prunus Divaricata*. - Автореф. к. б. н. Баку. 1994. 21 С.
112. Гусейнова Т.Э., Касимова Т.Э. Коррекция мутационной и модификационной изменчивости у ячменя экстрактом из соплодий инжира и пероксидазой. - Матер. Респ. Конф. «Проблемы защиты генома» Выпуск1, Баку, 2002, с. 65-69.
113. Гуськов Е.П., Шкурат Т.П., Нечепуренко А.Э. Модификация цитогенетического эффекта, вызываемой гипербарической оксигенацией, фолиевой кислотой - Фармакологическая коррекция кислород-зависим. патологических состояний. - Тез.докл. I Всес.симп., Москва, 1984, с. 174-175.
114. Даливеля О.В. Антиоксиданты- модуляторы репарационных процессов – VI Межд. Конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 150-152.
115. Даливеля О.В., Савина Н.В., Кужир Т.Д., Гончарова Р.И. Модуляция процессов репарации ДНК на примере действия производных 1,4-дигидроизонокотиновой кислоты. - ISSN 0564-3783. Цитология и генетика. 2005. 39, №5, с. 62-72.
116. Джангазиева Р.Г., Дарканбаев Т.Н., Тильманов М.К. Электрофоретический спектр пероксидаз гибридов и мутантов пшеницы. - Каз. ССР, Гыдым Акад. хабаршысы, Вестник АН Каз. ССР, № 10, 1976, с. 44-49.
117. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. М.: Мир, 1966, 816 С.
118. Дмитриенко Н.П. - «Успехи совр. биол.» 1984, 97, №1, с. 20-35.
119. Дмитриев А.П. Сигнальные системы иммунитета растений. - ISSN 0564-3783. «Цитология и генетика». –2002.-36, №3. – С. 56-68.
120. Дмитриев О.П., Кравчук Ж.М. Активные формы кислорода и иммунитет растений. – ISSN 0564-3783. «Цитология и генетика» 2005, 39, №4, с. 64-74.
121. Дроздова И.Л., Бубенчиков Р.А. Антиоксидантная активность полифенольных комплексов *Viola odorata* L. и *Fragaria vesca* L. - «Ботанический журнал», «Растительные ресурсы», вып.2, 2004, с. 92- 96.
122. Дубинин Н.П., Алтухов Ю.П., Сусков Н.И. и др. Экспериментальное обоснование принципов мониторинга генных мутаций у человека. - Докл. АН СССР 1978, 248, №5, с.1313-1316.
123. Дубинин Н.П., Щербаков В.К. Контролирование естественного мутационного процесса с помощью цистиамин и стрептомицина. - Доклады АН СССР, 145, № 2, 1962, с. 427-429.
124. Дубинин Н.П., Щербаков В.К. Противолучевые соединения как мутагены и антимутагены - Ж. Радиология, 4, вып. 6, 1964, с. 862-864.

125. Дубинин Н. П., Щербаков В.К., Юкова Г.С. Антимутагенное действие противолучевых и противоопухолевых веществ и закономерности мутирования хромосом - Ж. Генетика, 1966, №9, с. 35-39.
126. Дудник Л.Б., Цюпко А.Н., Бальдассини М., Алексеев А.В. Механизм влияния природного антиоксиданта билирубина на апоптоз, индуцированный сфинуозином и УФ-облучением - IV Межд. Конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 174-175.
127. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека – Вестник РАМН. –2001. -№10. – С.71-76.
128. Дурнев А.Д., Даугель-Дауге Н.О., Коркина Л.Г., Середенин С.Б. Модификация мутагенного эффекта хризотил-асбеста аскорбиновой кислотой - Объём и методы генотокс. оценки и побочн. эффектов биол. актив. веществ. Всес. Симп., Ленинград, 1989, тез. докл. Л.,1989, с.36.
129. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Середенин С.Б. О роли свободных радикалов в механизмах мутагенного и антимутагенного действия лекарственных средств. - Тез. д. секц. ген. асп. пробл. «Человек и биосфера», Ордженикидзе, 1986, с.49.
130. Дурнев А.Д. Середенин С.Б. Фармакологические проблемы поиска и применения антимутагенов. - Вестник РАМН, 1993, №1, с. 19-26.
131. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). - М.: Медицина, 1998, 328 С.
132. Дурнев А.Д., Тюрина Н.В., Гусева А.В., Орещенко А.В., Середенин С.Б. Антикластогенная активность апо-каротиналя *in vivo*. - «Экспериментальная клин. Фармакология». 1997, №7, с. 36-39.
133. Дэвис Д., Джованелли Дж., Рис Т. Биохимия растений. - Изд. «Мир», 1966. 512 С.
134. Жученко А.А., Андросенко В.К., Король А.Б. Рекомбиногенная активность пестицидов. – В кн.: Тез.докл. всес. конф. «Адаптация и рекомбиногенез у культурных растений» Кишинёв, 1979. Кишинёв: Штиинца, 1979, с. 16-17.
135. Засухина Г.Д. Репаративные механизмы клеток и проблемы окружающей среды. - М.: Наука, 1979, 184 С.
136. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК. - Вестник РАМН. 1993. №1, с. 9-14.
137. Зацетилова Т.А., Пашин Ю.В. Мутагенный потенциал лекарственных средств. – «Успехи современной генетики», М., № 9, 1980, с. 163-170.
138. Зейналова Ф.Р. Исследование генетических эффектов новых композиционных антимутагенов. – Автореф. дисс. к.б.н., Баку, 1997, 26 С.
139. Золотарёва Г.Н., Акаева Э.П. Антимутагенное действие препарата гексамидина на спонтанное и индуцированное мутирование у разных объектов. - В кн.: Критерии необходимых и достаточных тест-систем для идентификации мутагенных и канцерогенных факторов

- в окружающей среде, М.: Гидрометеиздат, 1978, с. 43-44.
140. Золотарёва Г.Н., Логинова Л.У. Влияние тимотропина, стимулирующего интерферонообразование, на процессы спонтанного и индуцированного мутирования в клетках млекопитающих. - Тез. докл. секции генетич. аспектов пробл. «Человек и Биосфера» . - Киев, 1988, с.53.
  141. Иванова Э.А., Вадина Г.Х. Антиоксидантная активность пероксидазной системы в ядрах клеток в постэмбриональном морфогенезе растений – «Цитология». –2000. – 42. - №3. - С. 283.
  142. Искендерова И.М., Меликова Н.К. Исследование генетической активности пропамфоцина - Тез. докл. Респ. конф. мол. ученых «Растительность и пути регуляции ее жизнедеятельности», Баку, 1986.
  143. Калинина Л.М., Тарасов В.А., Сардарлы Г.И., Алекперов У.К. Влияние альфа-токоферола на мутагенные пути репарации в клетках *Escherichia coli*. - Генетика. – 17. - № 9. - 1981. - с.1644-1648.
  144. Калинина Л.М., Агабейли Р.А., Свистунова Г.Л., Искендерова И.М. Сравнительная оценка антимутагенного действия альфа-токоферола и глутатиона восстановленного. - Известия АН Аз. ССР. - № 1. – 1985. - с. 79-81.
  145. Карташова Е.Р., Руденская Г.Н., Юрина Е.В. Полифункциональность растительных пероксидаз и их практическое использование. - С.-х. Биол. Сер. Биол. раст. 2000, №5, с. 63-70.
  146. Кириллова Г.А., Тихонович И.А., Фадеева Т.С. Генетические эффекты пестицидов. - В кн.: Успехи современной генетики, М.: Наука, 1985, т. 1, с. 161-183.
  147. Кириллова Н.В., Стрелкова М.А., Заблоцкая И.В. Влияние некоторых ксенобиотиков на состояние антиоксидантной ферментной системы культивируемых растительных клеток. - Растительные ресурсы, вып. 2, 2003, С. 113-118.
  148. Коваленко С.Е., Вавриш Л.Е., Панченко В.К. Мутагенная активность некоторых азотистых ипритов на *Aspergillus Nidulans*. - «Цитология и генетика», 3, № 3, 1969, с. 251-254.
  149. Кожанова О.Н., Аксёнова В.А. Некоторые свойства пероксидазы здоровых и заражённых *Botrytis cinerea* тканей капусты - «Прикладная биохимия и микробиология». 1976. 12, №5. с. 753-758.
  150. Кожокару А.Ф., Заславский Ю.А., Акаев И.Г., Алексеева Л.В. Влияние антиоксидантов на стабилизацию мембран при воздействии радиации. - Радиобиология, 20, вып. 6, 1980, с. 902-904.
  151. Козлов Ю.П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах. - М., Издательство МГУ. 1973, 174 С.
  152. Кожокару А.Ф., Заславский Ю.А., Акаев И.Г., Алексеева Л.В. Влияние антиоксидантов на стабилизацию мембран при воздействии радиации - Радиобиология. 1980, 20, вып.6., с.753-758.
  153. Колотилова А.И., Глушанков Е.П. Витамины (химия, биохимия и

- физиологическая роль) - Изд. Ленинградского Университета, Л., 1976, 247 С.
154. Кольтовер В.К., Кутлахмедов Ю.А. Свободнорадикальные механизмы отказов и надёжность защитных систем клетки - В кн.: Надёжность клеток и тканей.- Киев.- «Наукова думка». – С.41-51.
  155. Королева Н.С., Касьяненко А.Г., Гальперина М.И. Генетические эффекты пестицидов на мицелиальные грибы рода *Verticillium*. - Ред. ж. Известия АН Тадж. ССР, отд. биол. н., Душанбе, 1988, 187 С. (деп. в ВИНТИ 27.01.88, № 787-888).
  156. Крылова Т.В. Популяционные изменения у некоторых мелких млекопитающих как следствие применения в природе гонадотропного пестицида - Дисс. канд. биол.наук. М.: МГУ,1975, с.1-140.
  157. Кудрявцева, Селен и его биологическое действие, применение в ветеринарии и животноводстве - М. 1969.
  158. Кужир Г.Н. Антимутагены и химический мутагенез. – Минск: Технология, 1999. – 267 С.
  159. Кужир Г.Н., Даливеля О.В. Влияние антиоксидантов на формирование индуцированных этилметансульфонатом разрывов хромосом в зависимости от материнской репарации у *Drosophila melanogaster* – Вестник РАМН. М.: Медицина, 1993.- №16, с. 56-64.
  160. Кулиева Р.А., Исмаилов А.С. Сравнительное изучение продолжительности жизни и плодовитости у дрозофил под влиянием облепихового масла, НДМА и ДНОК. - В сб. Генетико-физиологические исслед. действия физич. и химич. факторов на организм. Баку. 1988, с. 10-19.
  161. Кульгавин А.Э. Алекперов У.К. Исследование спонтанной и индуцированной мутабельности в связи с количественным изменением некоторых аутоантимутагенов. – Известия АН Аз.ССР, сер. биол. наук. 1978, №3, с. 46-47.
  162. Куринный А.И., Пилинская М.А. Исследование пестицидов как мутагенов внешней среды. - Киев: Наукова думка, 1976, 113 С.
  163. Лалчев С., Цонева М. Влияние гамма-интерферона на хромосомные aberrации и митотическую активность лимфоцитов у работников нефтехимической промышленности. - Ж.«Генетика и селекция» 21, №6, 1988, с. 517-521.
  164. Ланцов В.А. Репарация ДНК и канцерогенез: универсальные механизмы репарации у про- и эукариот и последствия их повреждения у человека. - Молекулярная биология. 1998. 32, №5, с. 757-772.
  165. Лазутка Ю., Ярмалайте С., Лякявичус Р. Зависимость эффективности защитного действия рекомбинантных интерферонов от мутагенной нагрузки. - Тез. докл. генет. аспектов пробл. «Человек и биосфера». – Киев, 1988, с. 68.
  166. Левин Г.М. *Punica granatum* (Punicaceae): Биология. Экология и география вида. –Санкт-Петербург «Наука» «Ботанический жур-

- нал», 2007, т. 92, №2, с.185-211.
167. *Ленинджер А. Биохимия.* М.: Мир, 1974, 957 С.
168. *Логвиненко В.Ф.* Мутагенные свойства гранозана. - В кн.: Молекулярные механизмы генетических процессов. Мутагенез и репарация, М.: Наука, 1976, с. 300-304.
169. *Лучник Н.В.* О природе первичных повреждений хромосом в связи с проблемой пострадиационного восстановления - В сб.: «Защита и восстановление при лучевых поражениях», М.: Наука, 1966, 118 С.
170. *Ляшенко А.А., Киселёв В.И., Северин Е.С.* Индол-3-крбинол (Индинол<sup>®</sup>): терапевтические и профилактические эффекты на опухоли молочной железы. - Молекул. Мед.- 2005.-№2.-С.20-26.
171. *Львова Г.Н., Засухина Г.Д.* Модификация репаративного синтеза ДНК при адаптивном ответе воздействия антимутагена - чесночного экстракта в фибробластах человека, обработанных мутагенами. - Генетика. 2002, 38, №3, с.306-309.
172. *Мамедова Н.Р.* Профилактика генотоксических осложнений, индуцированных препаратами, применяющимися для общей комбинированной анестезии - Матер. Конфер. «Биоантиоксидант» Москва 1998, с. 269-270.
173. *Матусис И.И.* Функциональные взаимодействия витаминов Е и К в метаболизме организма животных. - В кн.: Витамины. VIII. Биохимия витамина Е и селена, Киев: Наукова думка, 1975, с. 71-79.
174. *Матюшевич В.Р., Таратухин В.К., Шамратова В.Г.* Пероксидазная активность сыворотки крови при комбинированном бэртта-рентгеновском облучении организма. - В ж. «Вестн. Ленингр.Унта», 1976, №21, с.157-159.
175. *Меджидов М.М.* Действие селена на митотическую активность клеток - Учен. зап. АГУ, сер. биол., № 4, 1978, с. 15-18.
176. *Меджидов М.М.* Исследование цитологического и цитогенетического действия селеносодержащих соединений. - Автореф. дисс. к.б.н., Баку, Ин-т генетики и селекции АН Азерб. ССР, 1980, 27 С.
177. *Мерзляк М.Н.* Активированный кислород и окислительные процессы в мембранах растительной клетки. - Итоги науки и техники. Сер. «Физиология растений.» М.: ВИНТИ. 1989. 6:167 С.
178. *Мехтиев Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Искендерова И.М.* Антиоксиданты и роль пероксидазы в мутационном процессе. - Тез. докл. V Всес. симп. по химии и физике белков и пептидов, Баку, 1980, с. 100.
179. *Мехтиев Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Искендерова И.М.* Влияние разных доз гамма-лучей на мутабельность хромосом пшеницы и активность фермента пероксидазы. - В сб.: Экспериментальный мутагенез, Баку: «Элм», 1980, с. 16-17.
180. *Мехтиев Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Елфимова И.И.* Влияние селенита натрия на частоту индуцированных этиленимином

- аберраций хромосом *Triticum aestivum* L. - В сб.: Селен в биологии, Баку: «Элм», 1981, с. 211-215.
181. Мехтиева Н.Х., Агабейли Р.А., Меликова Н.К., Мурадова У. Вещество для снятия мутабельного эффекта - Авторское свидетельство СССР, № 1081831 Т, 1983. Приоритет от 30.06.81
182. Миронова Г.Д., Сирота Т.В., Сирота Н.П., Миронов Г.П. Локализация пероксидазы в митохондриальных фрагментах. - В кн.: Научные доклады высшей школы. Биол. н., № 11, 1976, с. 24-27.
183. Мирза-заде Г.Г. *Arabidopsis thaliana* в исследованиях по мутагенезу. - Известия АН Аз. ССР, сер. биол. наук, № 1, 1988, с. 36-39.
184. Моссэ И.Б. Проблема химической защиты в радиационной генетике. - В кн.: Успехи современной генетики. М.: Наука, 1982, 10, с. 70-103.
185. Моссе И.Б. Радиация и наследственность: генетические аспекты противорадиационной защиты - Минск, 1990, 207 с.
186. Нагиева Д.Н. Цитогенетические эффекты некоторых регуляторов роста растений. - Автореф. дисс. к.б.н., Баку-1993, 24 С.
187. Нечитайло Г.С., Рагимова Г.К. Регуляция антиоксидантами в семенах растений генетических эффектов после действия факторов длительного космического полета. - Тез. докл. V съезда ВОГИС, Москва, 1987, I, Общая и молек. генет., М., 1987, с.197.
188. Никифорова В.Я. К механизму мутагенного действия фтора. - «Цитология и генетика», 1982, 16, №6, с.40-42.
189. Новрузов Э.Н., Шамсизаде Л.А. Биохимическая характеристика плодов видов *Rosaceae* L., произрастающих на Большом Кавказе (в пределах Азербайджанской Республики). - «Известия НАНА» Баку-Элм, 2005. Серия биол-е науки, 2005, №1-2, с.72-83.
190. Нуждин Н.И., Пастушенко-Стрелец Н.А. Влияние экологических условий выращивания растений на частоту хромосомных aberrаций у гамма-облученных растений. - Тр. Ин-та Генетики и селекции растений, София, 1968, с. 47-54.
191. Опрышко В.В., Бобров С.Н. и др. Коррекция системы свободно-радикального окисления и протеиназ-ингибиторного потенциала ингибиторами протеаз и антиоксидантами при общем облучении. - 3 съезд по радиационным исследованиям (радиобиология и радиоэкология), Киев, 2003, с.60.
192. Орещенко А.В. Научное обоснование и разработка технологии безалкогольных напитков, обладающих антимуtagenными свойствами. - Автореф. докт. дисс. Москва, 2000, 62 С.
193. Орещенко А.В., Дурнев А.Д. Пищевая комбинаторика – теория разработки новых видов безалкогольных напитков. - «Пищевая промышленность», 1999, №2, с.15-17.
194. Падейская Е.Н., Полухина Л.М., Буданова Л.И., Кузовкин В.А., Першин Г.Н., Соколов С.Д. Изучение распределения диоксида и

- хиноксидина в эксперименте на животных. - В кн.: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. Сб. трудов ВНИХ-ФИ, М., вып. 7, 1978, с. 126-135.
195. *Панченко Л.Ф., Герасимов А.М., Антоненков В.Д.* Роль пероксисом в патологии клетки. - М.: Медицина, 1981, 207 С.
196. *Пилинская М.А.* Оценка мутагенности метаболитов пестицидов и ее роль в генетико-гигиенических исследованиях. - Тез. докл. V съезда ВОГИС, 1987, т. I, Общая и молек. генет., М., 1987. С. 212-213.
197. *Пилинская М.А., Львова Т.С.* Результаты цитогенетического обследования групп населения при интенсивном и ограниченном использовании пестицидов. - Цитология и генетика, 13, № 3, 1979, с. 28-231.
198. *Пилинская М.А., Журков В.С.* Частота aberrаций хромосом у людей, проживающих в районах с различным расходом пестицидов. - Генетика, 13, № 1, 1977, с. 158-161.
199. *Пинчук В.Г., Бердинских Н.К., Волощенко Ю.К.* Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови церулоплазмينا. - Вестник АМН СССР, 1985, №1, с. 3-10.
200. *Померанцева М.Д., Шевченко В.А., Рамайя Л.К., Тестов Б.В.* Генетические повреждения у домашних мышей, обитающих в условиях повышенного фона радиации. - Генетика, 26, № 3, 1990, с. 466-473.
201. *Порошенко Г.Г.* Антимутагены: подходы к классификации и перспектива поиска активных соединений. - Вестник РАМН-1995.- №1.-с. 3-9.
202. *Порошенко Г.Г. Абилев С.К.* Антропогенные мутагены и природные антимутагены. - Итоги науки и техники Сер.общ. генетики. - ВИНТИ.12.- 1988.-206 С.
203. *Рамел К.* Модификаторы химического мутагенеза и канцерогенеза. - ЕЕМС, Москва, 1984, тез. докл. XIV ежегодной конференции Европейского общества по мутагенам внешней среды, с. 409.
204. *Раппопорт И.А.* Токсикогенетика (Мутагенное действие химических агентов). - В кн.: Фармакология, токсикология. (Итоги науки, ВИНТИ), М., 1966, с. 7-46.
205. *Раппопорт И.А., Филиппова Л.М., Журков В.С.* Исследование мутагенной активности фенотиазиновых и других лекарственных препаратов. - Генетика, 7, № 8, 1971, с. 116-124.
206. *Роговин В.В., Пирузян Л.А., Муравьев Р.А.* Пероксидазосомы. - М.: Наука, 1977. 207 С.
207. *Рогов А.В., Минеева М.Ф., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Быков В.А.* Использование комплекса специфических ферментных биотест-систем *in vitro* для выявления стресс-протективной активности у пептидных комплексов, выделенных из растительного сырья. - Мат. Симп. 6 Межд. Симп. «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования», - М., 2005. 1,с. 361-363.

208. *Рогожин В.В., Верисотуров В.В., Курилюк Т.Т.* Антиоксидантная система в прорастании семян пшеницы. – Изв РАН. Сер. Биол.-2001. 2. – С. 165-173.
209. *Ронин В.С., Старобинец Г.М.* Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований. – М. «Медицина». 1989.
210. *Росс У.* Биологические алкилирующие вещества. – М.: Медицина, 1964, 260 С.
211. *Рустамова А.М.* Антимутагенная активность экстракта проростков пшеницы на тест-объекте лука-багуна. -Известия АН Азерб. ССР, сер. биол. наук, № 2, 1987, с. 57-62.
212. *Саваци С.* Влияние недостаточности витамина В<sub>6</sub> на структуру хромосом. -Витамин «Vitamins», 1987, 61, № 1, с. 21-22.
213. *Садовникова И.П.* - Итоги Науки и техники. Общие проблемы биологии М.1986, 5, с. 69-109.
214. *Салихова Р.А., Дулатова Ш.Н., Порошенко Г.Г.* Изучение антимутагенных свойств дудника лекарственного (*Angelica archangellica* L.). – Бюлл. Эксперим. Биол.и мед. – 1993 - 115, №4. - с. 371-372.
215. *Сардарлы Г.М., Мамедова С.А., Алекперов У.К.* Антимутагенное действие ретинола на спонтанный и индуцированный НГ УФ лучами мутагенез в клетках *E. coli*. - Молек. мех. генет. процессов: 7-ой Всес. симп. М, 1990, с. 268-269.
216. *Сафарова Г.С.* - Авт. канд. дисс., 1996, 27 С.
217. *Селимбекова Д.Д.* Цитогенетическая активность кумаринов и аскорбиновой кислоты. - В кн.: Матер. Научн. Сессии по вопросам генетики и селекции. - Баку, «Элм», 1967, с.37.
218. *Семенов А.А.* Природные противопухольевые соединения - Новосибирск: Наука.1979. 222 С.
219. *Семёнов В.В.* Мутагенез, антимутагенез и регуляторная система клетки - Вестн. РАМН.1995, №1, с. 41-44.
220. *Середенин С.Б., Дурнев Г.В.* Фармакологическая защита генома. – ВИНТИ. 1992.-159 С.
221. *Сидорский А.Г.* Влияние фитогормонов на частоту индуцированных мутагеном aberrаций хромосом и мутагенный процесс у растений. - Генетика, XXIV. 1988. №3, с.564-567.
222. *Синельщикова Т.А., Чекова В.В., Засухина Г.Д.* Механизмы нарушений репарации ДНК в клетках человека. Интерферон стимулирует репаративный синтез ДНК в клетках пигментной ксеродермы. - Генетика, 1989, XXV, №9, с. 1688-1663.
223. *Соколова С.В., Блажевич Н.В., Спиричев В.Б., Кудрин А.Н.* Влияние селенита натрия на развитие Д-гиперавитаминоза. – Сб. «Селен в биологии». Баку: «Элм», 1976, с.101-104.
224. *Соколовская С.Н., Степура И.И.* Антиоксидантные свойства сывороточного альбумина человека и его комплекса с пиридоксаль-5-

- фосфатом. - VI Межд. Конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с.541-543.
225. Солдатова О.П., Мухин С.М., Радюкина Н.Л. и др. Изучение роли пероксидаз в устойчивости растений *Arabidopsis thaliana* к окислительному стрессу. - 4-й съезд Общ. физиологов растений России. Межд. конф. "Физиол. раст.-наука 3-го тысячелетия", Москва, Тез.докл. 1999, 1, с.463.
226. Спиричев В. Вопросы питания, 3, 1974.
227. Тавил М.В., Шкварников П.К. О перестройках хромосом, индуцированных разными мутагенными факторами у мягкой пшеницы. Сообщ. I. - Цитология и генетика, 14, № 1, 1980, с. 28-32.
228. Тагизаде И.К., Агабейли Р.А., Алекперов У.К. Изучение антимутагенной активности экстрактов из гранатовой корки в условиях воздействия активированного *in vitro* нитрозодиметиламина. - Депонирована ВИНИТИ, 16.10.91, №3986 – В.91.
229. Такао Н., Мотохару О., Масао О., Киеси И. Японский патент № 41806-41908, 1971, РЖ-Хим., 1972, 14Н267-269.
230. Тарасов В.А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза. - М.: Наука, 1982, 228 С.
231. Тарусов Б., Кольс О. - Биофизика, 1968, 550 С.
232. Таршис М.А., Уманский С.Р. Радиация и живая клетка - М.: Атомиздат, 1971, 97 С.
233. Фоменко Б.С., Акоев И.Г. Радиационное повреждение плазматической мембраны и летальное действие радиации на клетки. - Успехи современной биологии, М.: Наука, т. 97, вып. I, 1984, с. 146-158.
234. Чернов В.А. Цитогенетические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований - М.: Медицина, 1964, 319 С.
235. Черняева Г.Н., Пермякова Г.В. Флавоноиды коры *Betula Pendula* Roth. - «Растительные ресурсы», 2003, вып.1, с. 64-68.
236. Черняева Г.Н., Пермякова Г.В. Суммарное содержание смолистых и фенольных веществ в *Pinus Pumila* (Pall.) – «Растительные ресурсы» 2004, вып. 2, с. 89-91.
237. Чиркина Н.Н., Хорх Т.П. Антибиотическая активность эфирных масел некоторых дикорастущих растений. – «Растительные ресурсы», 4, вып.2, Ленинград, 1968.
238. Фоменко Б.С., Акоев И.Г. Радиационное повреждение плазматической мембраны и летальное действие радиации на клетки. - Успехи современной биологии, М.: Наука, 97, вып. I, 1984, с. 146-158.
239. Фонштейн Л.М., Золотарева Г.Н., Ревазова Б.А., Абилов С.К., Акинъшина Л.П., Брацлавский В.В., Исхакова Э.Н., Мексин В.А., Радченко Л.У., Шапиро А.А. Изучение мутагенной активности диоксида. - Генетика, 15, № 5, 1978, с. 900-908.
240. Храпова Н.Г. Кинетические особенности действия токоферолов как антиоксидантов. - Биофизика, 22, № 3, 1977, с. 436-443.

241. *Худолей В.В.* Модификация мутагенеза и антиканцерогенез. - Вестник РАМН Москва. Медицина. 1993. - №1. - с. 34-41.
242. *Худолей В.В., Майорова И.Г.* Современные представления о метаболической активации канцерогенов и факторах, её модифицирующих. - «Успехи совр. биологии». 1988. **105**, вып. 2. с. 455-466.
243. *Шевченко В.А., Померанцева М.Д.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений - М.: Наука, 1985, 279 С.
244. *Щербаков В.К.* 1969. Общая генетика (мутагенез и мутации). - Москва, 1969, с.109-131.
245. *Щербаков В.К.* Физиолого-биохимические защитно-восстановительные системы растений и их значение для селекции. - ISSN 0206-6335. «Вестник сельхскохозяйственной науки», **11**, 1982, с. 48-58.
246. *Щипанов Н.А.* Экологические основы управления численностью мелких млекопитающих. - Избранные лекции. М.: Гриф и К<sup>0</sup>, 2001, 182 С.
247. *Эйдус Л.Х.* Общность свойств радиационных эффектов, специфичных для действия малых доз на клетки. - III съезд по радиационным исследованиям (радиобиология и радиоэкология), Киев, 21-25 мая, 2003, с.80.
248. *Эмануэль Н. М., Липчина Л.П.* Лейкоз у мышей и его развитие при взаимодействии с ингибиторами цепных окислительных процессов. - Докл АН СССР, 1958, **121**, №1, с. 141-144.
249. *Эмануэль Н. М.* Первичные механизмы биологического действия ионизирующей радиации. - М., 1963, С.73-78.
250. *Эмануэль Н.М.* Фенольные соединения и их биологические функции. М., 1968. - С. 109-131.
251. *Abe Nobuyuki, Katsukuraoshiteru, Ohwada Nobuyuki, Ochi Hiromoto, Kuboyama Morio.* Effect of *Streptococcus lactic* preparation in diet of mice on inhibiting age-dependent loss of superoxide dismutase active in tissues. - Mech. Ageing and Dev., 1989, **49**, №1, p. 87-92.
252. *Agabeyli R.A.* Cytogenetic effects of some medicines and their modification by peroxidase - In: 14<sup>th</sup> EEMS, 1984, Abstracts, p. 5.
253. *Agabeyli R.A.* Effect of glutathione on mutations induced by the industrial products -In: Fourth International Conference on Environmental Mutagens. (Stockholm, June 24-28, 1985, Satellite Symposia, Helsinki, June 30-July 2, 1985), p. 387.
254. *Agabeyli R.A.* Modification of the mutagenic effect by antioxidants and antioxidative enzymes - In: Fourth ISEM, 1985, Abstracts, p. 248.
255. *Agabeyli R.A.* Modulation of mutagenesis by oxidase enzymes and their cofactors – EEMS XVIII Annual Meeting, Bulgaria, Varna. 3-8, 1988.
256. *Agabeyli R.A.* Inhibitory effect of NAD and NADPH on the mutational process - In.: 19<sup>th</sup> EEMS, 1989, 21-26, 142.
257. *Agabeyli R.A.* Glutathione inhibition of real space flight induced mutability

- 6th ICEM. 1993. Australia, 320, p.228.
258. *Agabeyli R.A.* Antimutagenic effect of Lipid Containing Compounds Obtained from *Fagus orientalis* on the Mutability induced by Aging and x-rays - In: 5th ISMAA, 1996, p.39.
259. *Agabeyli R.A.* Inhibition of dioxidine genotoxicity by glutathione and peroxidase - 6th European ISSX, Gothenburg, Sweden, 1997, 11. P.237.
260. *Agabeyli R.A.* Inhibition by Glutathione and Peroxidase of genotoxicity induced by pesticides - In: ISSX Proceedings. 12, 8th ISSX 1997, p.78, P.155.
261. *Agabeyli R.A.* Mutagenic effect of Levorine and Amphotericine B in the *E.coli* and rats cells and inhibition with peroxidase - ISSX Proceedings, Cairns, Australia. 13. 5th ISSX, 1998, p.181.
262. *Agabeyli R.A.* Comparative assesment of antimutagenic effects of alpha-tocopherol, peroxidase and catalase on plant cells - In: ISSX Proceedings, 15, 9th ISSX, 1999, p.219.
263. *Agabeyli R. A., Guseynov M.B., Sixiyev A.S. et al.* Influence of extracts from fruits of the *Diospyros lotos* on spontaneous mutation process - 13th Intern. Meeting ISSX, 2005. Abstr. 179.
264. *Agabeyli R.A., Kasimova T.K.* Correction of the  $\gamma$  - rays indused mutability with pumpkin seed oil. - European radiation research. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the European radiation research Society. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of the Ukrainian Society for Radiation Biology. 2006. Kyiv. Ukraine. P1.2, p. 35.
265. *Agabeyli R. A., Kerimova A. I.* Influence of the saponins from *Yukka gloriosa L.* on radiation induced mutability - European radiation research. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the European radiation research Society. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of the Ukrainian Society for Radiation Biology. 2006. Kyiv. Ukraine. P1.2, p. 36.
266. *Agabeyli R. A., Kerimova A. I.* Prevention of the spontaneous and induced mutability by natural polyphenol complex. - Materials of III Intern. Young Scientists conference Biodiversity.Ecology.Adaptation. Evolution. Odesa, Ukraine, 2007, p.194.
267. *Agabeili R.A., Melikova N.K.* To the problem of enzymatic regulation of plant mutation process - 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the EEMS, 1981, p. 4. Mutat. Res., 1982, 97, N 3, p. 163-164.
268. *Agabeyli R.A., Tagizade I.K.* The influence of individual natural compounds and extracts of plants on the genetic damages induced by antibiotics and environmental factors - In: ISSX Proceedings, 1994, 6, Carolina, October 23-27, p.285.
269. *Agabeyli R.A. Mirzazadeh G.G., Melikova N.K.* Comparative assesment of genoprotective features of catalase (c), and alpha-tocopherol (t) ageing nitrozoguanidine (NG) mutability. - In: ISSX Proceedings. Cairns, Australia. 13, 5th ISSX , 1998, p. 181, P. 362.
270. *Agabeyli R.A. Iskenderova I.M.* Genetical effects of polyien antibiotics.

- Abstr. Of Elevent Iranian Congress Of Physicl. And Pharm. Tabriz, 1993, p.114.
271. *Agabeyli R.A., Iskenderova I.M.* Genotoxicity of poliene antibiotics in different test-systems and modification. - *Drug Metabolism Reviews*. 6<sup>th</sup> ISSX 2001, **33**, P.461, p.232.
272. *Agabeyli R.A., Shihiyev A, Mirza-zade G.G.* Fagus orientalis, Olea europea ve Ceratostigma plumbaginoides”den elde edilen yeni kompozisyon mustahazalarinin genetik etkisi - XVI XVI. Ulusal biyoloji kongresi. Malatya, 2002, p.106. P.40.
273. *Agabeyli R.A, Zeinalova F.R.* Enhancement of genetically stability of plant preparations. - *Karadeniz Journal of Medical Sciences*, №4, **8**, 1995, p. 220, P.99.
274. *Agabeyli R.A., Zeinalova F.R.* Antimutagenic effects of plant preparations and their compositions. - In: ISSX Proceedings, **15**, 1999, p. 220, P 438.
275. *Aqil Farrukh, Ahmad Iqbal, Mehmood Zafar.* Antioxidant and free radical scavenging properties of twelve traditionally used indian medicinal plants – *Turkish journal of Biology* ISSN 1300-0152. 2006 **30**. N3. 177-183.
276. *Aikawa K., Kamatsu Y.* Antimutagenic effects of autoxidized Linoleic and oleic acids on UV-induced mutagenesis in *Escherichia coli* - *Agr. and Biol. Chem.*, 1987, **51**, N 10, p. 2717-2720.
277. *Akasaka S., Jamamoto K.* Mutagenesis resulting from DNA damage by lipid peroxidation in the sup. – 6<sup>th</sup> Europ. ISSX. 1997.- **11**. – p.237.
278. *Alakbarov U.* Azerbaijan national MAB Committee and Sustainable Development Planning (Academician Gasan Aliyev centenary dedicated). - MAB Azerbaijan National Committee Proceedings. **4**. Baku: “Elm”, 2007. p.6-11.
279. *Allan H Conney, Yao-Ping Lu, You-Rong Lou, Mou-Tuan Huang.* Inhibitory effects of tea and caffeine on UV-induced carcinogenesis: relationship to enhanced apoptosis and decreased tissue fat - *European Journal of Cancer Prevention* 2002, **11**, Suppl. 2, S28-S36.
280. *Alekperov R.U., Gorin E.E.* Modification of the intoxication genophatology. - Abstracts of XI Intern. Conf. Iran, 1993, p. 268.
281. *Alekperov U.K.* Antimutagens and the problem of controlling of action of environmental mutagens and carcinogens. - In: Proc. 3<sup>rd</sup> ICEM, Tokyo, 1981; Tokyo, New York, 1982, p. 361-368.
282. *Alekperov U.K.* Inhibition by natural antimutagens of the genotoxic effects of xenobiotics. - *ISSX Newsletter*, №2, 1993, p.23.
283. *Alekperov U. K.* Compositional antimutagens as inhibitors of generational and regulation damages induced by multiple genotoxicants. - *Bull. Genetic Society of Canada*, 1994, **25**, p. 54-55.
284. *Alekperov U.K.* Plant antimutagens and their mixtures in inhibition of genotoxic effects of xenobiotics and aging processes. - *European Journal*

- of Cancer Prevention 2002, 11 (suppl 2), S8-S11.
285. *Alekperov U.K.* The inhibition of the genotoxicity of the environmental xenobiotics and ageing by natural antimutagens and anticarcinogens. - In: First International Symposium on Recent Advancements in Environmental Health Research. JSU, JACSON STATE UNIVESITY, Misissipi, 2004, PA-50, p.148.
286. *Alekperov U.K., Gulieva R.* Modification on the and mutagenic effects of xenobiotics bu Plant antimutagens. - In: ISSX Proceedings, vol 14, 7th European ISSX Meeting Budapest, Hungary, 1999, p.79.
287. *Alekperov U.K., Gulieva R., Alekperov R.U.* The Inhibition of the Genotoxic Effects of Environmental Pollutants and the Aging processes bu Plant Antimutagens. - In: Tr. J. of Biologu 23 (1999) 135-142, TUBITAK.
288. *Alekperov U.K., Gulieva R., Zeinalova F.R., Agabeyli R.A.,* The inhibition of xenobiotics genotoxicity by multicomponent antimutagens - ISSX Proceedings, 1996. 10. San Diego, California USA. P.110.
289. *Alekperov U.K., Mekhty-zadeh E.R. Nagieva D.N.* Hormone regulation of mutation process. - Sammar. Of III Sympoz. On Plant Growth Regulations. Varna. Bulgaria. 1981, p.127.
290. *Alekperov U.K., Mirzazadeh G.G., Agabeyli R.A. et al.* Inhibition by compositional plant antimutagens the xenobiotics iduced mutability in Vicia faba. - J.Drug Metabolism Reviews.Orlando, Florida 34, suppl. 1, 2002 p.93. P 186.
291. *Alexandresku V., Nicolae S.* Genetic variants of peroxidase in some species related to common wheat (*Triticum aestivum* L.) - Rev. roum. Biochim. 1979, 16, N 4, p. 247-253.
292. *Alricu P., Cassand F., Colin C.* Effect of vitamins A, C and glutathione on the mutagenicity of benzo (a) pyrene rats - Mutat. Res., Mutat Res. Lett. 1987, 192, N 4, p. 227-231.
293. *Altman A.* Plant responses to abiotic stress: Physiological and molecular considerations. - Abstr. 11<sup>th</sup> Congress of the Federation of Eeuropean Societies of Plant Physiology, Varna, 1998. Bulg. J. Plant Physiol.-1998-Spec. issue. C.
294. *Ames B.N.* Dietary carcinogens and anti-carcinogens (oxygen radicals and degenerative diseases) -Science, 1983, N 8, p. 2281-2285.
295. *Ames B.N.* Carcinogens and anticarcinogens - Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms. Plenum Press. NewYork and London. Basic Life Sciences. 1996, 39, p. 7-35.
296. *Ames B.N.* Micronutrients prevent cancer and delay aging – Toxicol. Letters. 1998,102, 5-18.
297. *Ames B.N., Shigenaga M.K, Hagen T.M.* Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging - Procl Natl. Acad. Sci USA 1993 90: 7915-7922.
298. *Amy C.M., Rebhun L.I.* Involvement of glutathione in the inhibition of

- sea urchin egg mitosis by phenyl glyoxal - J. Cell. Physiol., 1979, 100, p. 187-198.
299. *Anderson D.* The monitoring of environmental mutagenes/carcinogens. A perspective on tests predicting chemical mutagenes/carcinogens in man. - Ecol. Disease. -1982.- 1. -N1. - P. 59-73. -
300. *Anderson D.* Effects of oxygen and antioxidants on CHO cells and rat embryos in culture - Environ. and Mol. Mutagenes., 1989, 14, Suppl., p. 10.
301. *Anderson W.A., Burnett C.* Reproductive tract peroxidases as endoproducts of estrogen-specific gene expression - J. "Histochem and Cytochem.", 1979, 27, N 10, 1363-1364.
302. *Anderson R.L., Wolff W.J.* Compositional changes in trypsin ingibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing - J. Nutr. 1995:125:581S-586S.
303. *Andrae U., Greim H.* Dimethylnitrosoamine-induced DNA repair replication in cultured human cells is substantially reduced by catalase - Mutat. Res., 1980, 74, N 3, p. 175.
304. *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms I.* - Plenum Press. NewYork and London. Basic Life Sciences. 39, Held, 1985.
305. *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II.* (Ed.: Y. Kuroda, D. Shankel, M. Watters) Plenum Press, N.Y., London, 1990, pp 1-485.
306. *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III.* Proceedings of the Third ICMAA, Plenum Press. 61, P.494, 1991.
307. *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III.* (Ed.: G. Bronzetti, H. Hayatsu, S. De Flora, D. Shankel, M. Watters) - Plenum Press, N.Y., 1993, pp 1-494.
308. *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II.* Proceedings of the Second ICMAA, 1988, Ohio, Japan, Plenum Press. New York. 52, P 485, 1999.
309. *Avsian-Kretchmer Orna, Eshdat Yuval, Gueta-Dahan Yardena, Ben-Hayyin Gozal.* Regulation of stress-induced phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in citrus - Planta. -1999, 209, N4, c. 469-477.
310. *Auerbach Ch.* Chemically induced mosaicism in Drosophila melanogaster. - Proc. Roy. Soc. Edinburg, 1946, B62, p. 211-221.
311. *Auerbach Ch.* Chemical mutagenesis. - Biol. Reviews, 1949, 24, p. 355-391.
312. *Bannister W.H.* Superoxide dismutase and disease - In: Biol. and Chem. Active Oxygen, New York e. a., 1984, p. 208-237.
313. *Balrd M.B., Birnbaum L.S.* Inhibition of 2-fluoreneamineinduced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* by vitamin A - J. Nat Cancer Inst., 1979, 63, N4, p.1093-1096.
314. *Barale R., Zucconi D., Berfam R. et al.* Vegetables inhibitory, in vivo the

- mutagenicity of nitrite combined with nitrosable compounds. – J. Mutat Res. – 1983.-N213. P. 145-150.
315. *Barthelmess A.* Mutagenic substances in the human environment - In: Chemical mutagenesis in mammals and man. F.Vogel, C.Rohrborn - Berlin e. a., Springer - Verlag, 1970, p. 69-147.
316. *Bartsch H., Pignatelli B., Calmels S., Ohshima H.* Inhibition of nitrosation - In: Antimutagenesis and Anticancerogenesis mechanisms //G. Bronzetti, H.Hayatsu, De Flora, Plenum-Press, New York, London, 1993, p. 27-44.
317. *Beaufort F.* Reduzierung von Strahlennebenwirkungen durch hydrolytische Enzyme. (Reduction in the adverse effects of radiation with hydrolytic enzymes.) - Therapeutikon 1990; 10:577-580.
318. *Beelen Rob H, J., Fheistma Donna M., van der Meer J.W.M., Hoefsmit E. C. M.* Development of different peroxidatic activi patterns in peritoneal macrophages in vivo and in vitro. - In: " Res-J, Reticuloendothel. Soc." 1979, **25**, N 5, 513-523.
319. *Beauchamp C.O, Fridovich I.* Isozymes of superoxide dismutase from wheat germ. – Biochi. Biophys. Acta. - 1973. - 317. - 50-64.
320. *Bempong M.A., Newsome Y.L.* The effect of adenosine triphosphata of mitomycin C-induced aberration yield in *Vicia faba*. - Canad. Genet. Cytol., 1972, 14, p. 655-660.
321. *Bendich A.* Carotenoids and the immune response - J. Nutr 1989; 119:112-115.
322. *Bendich A. Deckelbaum R.J.* Primary and Secondary Preventive Nutrition Humana Press 2001.465P.
323. *Benito C., Pe'res de la Vega M.* The chromosomal location of peroxidase isozymes of the wheat Kernel - Theor. and Appl. Genet., 1979, **55**, N 2, p. 73-76.
324. *Benito C., Pe'res de la Vega M., Solinas J.* The inheritance of wheat Kernel peroxidases - J. Hered., 1980, **71**, N 6, p. 416-418.
325. *Berger N. A., Sikorski G.W.* Nicotinamide stimulates repair of DNA damage in human lymphocytes. -"Biochem. and Biophys. Res. Commun". 1980. **95**. N1, p.67-72.
326. *Besa E.C., Abraham J.L, Bartholomew M.J., Hyzinski M.,Nowell P.C.* Treatment with 13-cis-retinoic acid in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and decreased toxicity with addition of alpha-tocopherol - Am J. Med. 1990; **89**:7390749. 1990.
327. *Bienvenu P. Herodin F. Fatome M. et al.* Antioxidant effects in radioprotection - In: Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine, New York, Plenum Press, 1990, p. 291-300.
328. *Biosphere reserves.* - Paris, UNESCO, 2001, p. 108.
329. *Birecka H. Chaskes M.J. Goldstein J.* Peroxidase and senescence. - J. Exp. Bot., 1979, **30**, N 116, p. 565-573.
330. *Beyer U.V., Tesche M., Heller W., Sandenrian H.* Fungistatische Wirk-

310. samkeit phenolischer inhaltstoffen der Fichte, *Picea abies* (L.) Karst. Und Einfluss von SO<sub>2</sub>. - Forstw. Cbl.1993. N 112. S. 251-256.
331. *Blot WJ, Taylor PR, et al.* Nutrition intervention trials in Linxian China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population - J. Natl. Cancer. Inst. 1993; 85:1483-1492.
332. *Bors W., Michel C., Saran M.* Generation and reactivates of various types of oxygen radicals - Bull. Europ. Physiopath., 1981, resp. 17 (suppl), p. 13.
333. *Bourquin LD., Bennink MR.* Differential effects of genistein and daidzein on growth of human colon cancer cells lines - Am J. Clin Nutr 1998; 68 (Suppl.):1524S-1530S.
334. *Bridgess B.A.* Some DNA-repair-deficient human syndromes and their implications for human health - In: Environmental Mutagens and Carcinogens. Tokyo,1981; Tokyo, NewYork,1982. Proc. 3<sup>rd</sup> ICEM, p. 47-57.
335. *Brooksbank B.W.L., Balazs R.* Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. - Dev. Brain. Res., 1984, 16, N 1, p. 37-44.
336. *Broncetti G.* Antimutagenesis as prediction - 5<sup>th</sup> ICMAA Japan.1996. 6-1. P. 61.
337. *Broncetti G. Aretini P, Cini M., Croce C.D., et al.* Diet and cancer. The role microelements and antimutagenicity /anticancerogenicity of selenium - 6<sup>th</sup> ICMAA Arcachon.1998. Session 4.
338. *Buck L., Sjöström B. Ahlborg U.G.* Effects of vitamin A cyclophosphamide mutagenicity in vitro (Ames test) and in vivo (mouse micronucleus test) - Food and Chem. Toxicol. 1984. 22. N 9. P. 725-730.
339. *Busk L, Ahlborg U.G.* Retinol (vitamin A) as a modifier of 2-aminofluorene and a-acetylaminofluorene mutagenesis in the Salmonella/microsome assay - Arch. Toxicol. 49:169-174.
340. *Bussey HJ., DeCosse JJ, Deschner EE., Evers AA., Lesser ML. Morson et al.* A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli - Cancer 1982; 50:1434.
341. *Butterick C.J., Bachner R.L., Boxer L.A. et al.* A selective inhibition of the NADPH oxidoreductase enzyme system in human granulocytes - Amer. J. Pathol., 1983; 112, N 3, p. 287-293.
342. *Cai Y., Luo O., Sun M., et al.* Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plant associated with anti-cancer. - Life Sci.74:2157-2184, 2004.
343. *Calle L.M., Sullivan P.D.* Screening of antioxidants and other compounds for antimutagenic properties towards benz (a) pyrene-induced mutagenicity in strain TA 98 of *Salmonella typhimurium*. - J. Mutat. Res. 1982. 101. N2. P. 99-114.
344. *Cartiglia C., Longobardi M., Bagnasco M., Camoirano A., De Flora S.,*

- Izzotti A.* Transplacental chemoprevention of birth-related genomic and transcriptional changes in mouse lung - Proc. of ICMAA- VIII, 2003. - P. 18.
345. *Chang H.C., M.I. Chucwell M.I. and Doerge. D.R.* Peroxidase Inactivation by soy isoflavones bovine lactoperoxidase and porcine thyroid peroxidase in vitro. - ISSX Proceedings, 1999, 15, p.97.
346. *Cathcart R., Schwiens E., Saul R., L., Ames B.N.* Thiamine glycol and thymidine glycol in human and rat urine. A possible assay for oxidative DNA damage - Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1984, **81**, P. 5633-5637.
347. *Cerutti A.A.* Oxidant stress and carcinogenesis – Eur. J. Clin Inves. 1991. 21:1-11.
348. *Chen L. Biossonneoult G.A., Glauert H.P.* - Antocancer Res. - 1988. **8**. P. 739-748.
349. *Chu FWK., Silverman S. Jr., Dedo H.H.* Carbon dioxide laser treatment of oral leukoplakia. - Laryngoskope. 1988; 98:125-130.
350. *Chung S. Yang, Saileta Prabhu and Janelle Landau.* Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols - Drug Metabolism Reviews. 2001. **33** (3 & 4), p. 237-253.
351. *Cinangam M.L., Ringrose P.S., Lokesh B.B.* Inhibition of the genotoxicity of bleomycin by superoxide dismutase. - Mutat. Res. 1984. **135**. N4. P. 199-202.
352. *Crespi Ch. L., Miller V. P.Penman B.W.* A high throughput screening method for inhibition of human cytochromes P 450 - ISSX Proceedings. **11**, 1997, p. 107.
353. *Clayson D.B.* Toxicological carcinogenesis. - Lewis Publishers, N.Y., 2000, p. 1-196.
354. *Clarke C.H., Shankel D.M.* Antimutagenesis in microbial systems - Bacteriol. Revs. 1975, **39**, N1, p. 33-35.
355. *Colborrn T., Dumanoski D., Petersen M.* Our stolen future.-N.Y., Dutton, 1996, pp1-294.
356. *Conger A.D.* Genetical protection. - In: Radiation protection and recovery. N. Y.: Pergamon Press, 1960, p.232-241.
357. *Curtis H.* Biological Mechanisms Underlying the Aging Process – “Science:”, 1963, **141**, №3382, c. 686-694.
358. *Daniel O., Meier M.S., SchlatterJ., Frischknecht P.* Selected phenolic compounds in cultivated plants: Ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. – Environ. Health Perspect – 1999, 107, Suppl. 1.-C. 109-111.
359. *Dat J.* Dual action of the active oxygen species during plant stress responses. – Cell. Mol.Life Sci. –2000. – **57**. – P. 779-795.
360. *Daugherty Steven R. PH, D.* Behavioral Sciences. Kaplan, Inc, 2002, 209 pages, p. 49-52. Rush Medical College, Chicago.USA.
361. *De Cosse J.J., Miller H.H., Lesser M.L.* Effect of wheat fiber and vitamins C and E on colorectal polyps in patients with familial adenoma-

- tous polyposis. -J. Natl. Cancer Inst. 1989; 81:1290.
362. *D'Amours D., Desnoyers S., D' Silva I., Poirier G.G.* Poly (ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions - Biochem. J.-1999.- **342**.-P.249-268.
363. *Deeley T.J.* A clinical of synkavit in the treatment of carcinomas of the branches. - Brit. J. Cancer, 1962, 16, p. 387.
364. *De Duve C., Berthet J.* - Int. rev. Cytol. 1954.
365. *De Flora S.* Role and mechanisms of antimutagens and anticarcinogens - In: Abstracts EEMS 18<sup>th</sup> Annual Meeting, 1988, p. 13.
366. *De Flora S.* Problems and prospects in antimutagenesis and anticarcinogenesis. - Mut. Res. – 1998.-**202**, N2. – P.279-283.
367. *De Flora S.* Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis - Mut. Res., 1998, **402**, N 1/2 - P. 151-158.
368. *De Flora S., Ramel C.* Mechanisms of inhibition of mutagenesis and carcinogenesis. - Mutat. Res., 1988, 202, N 2, p. 285-306.
369. *De Flora S., Izzotti A. Bennicelli C.* Mechanisms of antimutagenesis and anticarcinogenesis role in primary prevention - Antimutagenesis and Anticarcinogenesis mechanisms III, New York, London, 1993, p.1-16.
370. *De Luca C.* Multiple mechanisms: the example of vitamin A. - In: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III, New York-London, 1993, p. 17-25.
371. *De Meo, M.P., E.Ollivier, M. Laget, G. Balansard and G. Dumenil.* Antimutagenic activity of 10 saponins from *Calendula officinalis* and *Calendula arvensis* – EEMS XVIII Annual Meeting Bulgaria, Varna. Abstracts, 1988. P<sup>253</sup>.
372. *Deiana M., Arouma O.I., Bianchi M. et al.* Inhibition of peroxinitite dependet DNA base modification and tyrocin nitration by the extra virgin oil derived antioxidant hydroxytyrosol – Free Radical Biol Med 1999. 26: 762-769.
373. *Dempsey J.L., Seshadri R.S., Morley A.A.* Increased mutation frequency following treatment with cancer chemotherapy. - Cancer. Res., 1985, 45,N6, p. 2873-2877.
374. *Deysson G.* цит по Sharma C.B..S.R. 1971. Cytological effects of chemicals on mitotic plant cells - "Cells" seient and Res. Vet. 1968. **30**, N 11, 571-587.
375. *Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK et al.* Review: Free radicals and antioxidants in human health: Curr Stat Fut Prosp. JAPI, 2004. 52:794-804.
376. *Devi P.U., Rao B.S., Sobmon F.U.* Effect of plumbagin on the radiation in mouse Erlich ascites carcinoma in vivo -J.Exp. Biol. 1998, 36(9): 89 91-5, Related articles Books.
377. *Devi U. Solomon F.E., Sarada A.C.* Plumbagin, a plant naphthoquinone with antitumor and radiomodifying properties. - Pharmaceutical biology. 1999, **37**, No 3, pp.231-236.

378. *Devi P., Rudrama K., Madhavi M. and Rao K.Kesava (a).* Genotoxic studies of lead nitrate in germ cells of mice and modulation with naturally occurring antioxidants. - J. ISSX Drug Metabolism Reviews. 2003, **35** suppl. 1, p.145, Abstr. 290.
379. *Devi P., Rudrama K., Madhavi M. and Rao K.Kesava, Rao B.N. (b).* Protective effects of ascorbic acid and Phyllanthus emblica against cyclophosphama induced Cytotoxicity in vitro human lymphocytes. - ISSX Drug Metabolism Reviews. 8th European ISSX Meeting, 2003 Dijon, Franse, **35**, suppl. 1, p.146, Abstr. 291.
380. *Dhir H., Ghosh S., Gsosh A. et al.* Comparative efficacy of ascorbic acid and extract from Phyllantus emblica fruit in modifying metal clastogenicity. - Environ. and Mol. Mutagen., 1989, 14, Suppl., p. 48-49.
381. *Diplock A.T.* Antioxidant nutrients and disease prevention: on overview - Am.J. Clin Nutr 1991; 53 (Suppl.):189-193.
382. *Diplock A.T.* Safety of antioxidant vitamins and beta-carotene - Am J Clin Nutr ; 1999. 62:1510-1516S.
383. *Diplock A.T., Caygill C.P., Leffery E.H. et al.* The nature of the acid volatile selenium in the liver of the female rat. - Biochem. J., 1973, 134, p. 283.
384. *Diplock A.T., Lucy J.A.* - F.E.B.S. Letters, 1973, 29, 205, 1973.
385. *Diplock A.T., Caygill C.P., Giasuddin A.S.M.* Vitamin E-selenium interactions. - Int. J. Vitam. and Nutr. Res., 1979, **69**, N 2, p. 254-257.
386. *Dmitriyev A.P.* Induction of systemic resistance in plants - ISSN 0564-3783. Цитология и генетика 2004. №5. с.72-81.
387. *Dobias L., Janca L., Lochman I., Sram R.* Effekt of ascorbic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations and humoral factors of immunity in coal tar exposed workers. - XIV Annual Meeting of the EEMS Moskow.1984, abst. 67, p.128.
388. *Donald L. J., Wang H. S., Hamerton J. L.* Confirmation of the assignement of a glutathione peroxidase Locus to chromosome 4 in man - In: "Cytogenet. And Cell Genet". 1979, **23**, N 1-2, p. 141-143.
389. *Donaldson K.O., Nason A., Garret R.H.,* 1958 (цит. по Д.Дэвис, Дж.Джованелли, Т.Рис. - Биохимия растений, М.: Мир, 1966, 512 С.
390. *Doyle M.P., Marth E.H.* Peroxidase activity in micelia of Aspergillus parasiticus that degrade aflotoxin - Eur. J.Appl. Microbiol. and Biotechnol., 1979. **7**, N 2, p. 211-217.
391. *Dunford H.B., Stillman J.S.* On the function and mechanism of action of peroxidases. - In: "Coord. Chem. Revs.", 1976, **19**, N 3, 187-251.
392. *Durga R., Sridhar P., Polasa H.* Antimutagenic activity of plumbagin in Ames Salmonella taphimurium test. - Indian J. Med. Res.1992 Apr 96: 143-5.
393. *Draga Simic, Knezevic- Vukcevic E, Vukovic-Gacic B, Mitic D., Bronzetti G.* Prospects in using terpenoids from sage in cancer prevention. - 6th ICMAA Arcachon, France, 1998. Dietary Antimutagens and Anticarcinogens. Session 4.

394. *Drake J.W.* The antievolutionary component of antimutagenesis and anticarcinogenesis were to mutation rates come from and were are going? – *Mutation Res.* 1996. – **350**. - N1. – p.5-8.
395. *Drake J.W., Charlesworth B., Charlesworth D., Crow J.* Rates of spontaneous mutation – *Genetics.* – 1998. –148, N4. –P. 1667-1686.
396. *Djakovic V., Stikic R., Hadzi-Taskovic V.* Effect of drought on peroxidase activity in the leaf elongation zone of different maize genotypes - *Abstr. 11<sup>th</sup> Congress of the Federation of European Societes of Plant Physiolog., Varna, 1998.* – Spec. issue. – C.238. – *Bulg J. Plant Physiol.* - 1998. - Spec. issue – C. 238.
397. *Edvin E.E., Diplock A.T., Bunyan F., Green V.* Studies on vitamin E. The distribution of vitamin E in the rat and the effect of  $\alpha$ -tocopherol and dietary Selenium on ubiquinone and ubichromenol in tiesids - *Biochem., 1961, 70, N 1, p. 9.*
398. *Edenharder R., Keller G., Platt K.L., Unger K.* -*J.Agr, and Food Chem.* – 2001. –**49**, N6. – p. 2767-2773.
399. *Eisenstark A., Perrot G.H.* Role of catalase in recovery from stress by near-ultraviolet radiation in coliform bacteria - *Photochem. and Photobiol., 1985, 41, Suppl., p. 385.*
400. *Ejchart A.* Genotoxicity of bleomycin in human cell lines differing in catalase activity - *Drug Metabolism Reviews . ISSX. 32. 2000. Suppl. 1, P. 98.*
401. *Eskouhie Tchaparlian and Heather K. Webb.* Flavonoids antagonize CYP1A activity induction by  $\beta$ -naphthoflavone in HEPG2 and rat H4IIE hepatoma cell lines - *Drug metabolism reviews. Biotransformation and Disposition of Xenobiotics. 34. Suppl.1 2002, P. 254, p.127.*
402. *Emanuel N.M.* Free Radicals and the action of Inhibitors of Radical Processes under Pathological status and Aging in Living Organisms and in Man - *Quart. Revs Biopys., 1976, 9, N 2, p. 283-308.*
403. *Emerit J., Keck M., Levy A. et al.* Activited oxygen species at the origin of Chromosome breakage and sister-chromatid exchanges. - *Mutat. Res., 1982, 103, N 2, p. 165-172.*
404. *Fahimi H.D., Kino M., Hicks L. Thorp, Abelman.* In erased myocardiol catalase in rats fed ethanol. - *Amer. J. Pathol.* 1979, **96**, N 2, p. 373-390.
405. *Federici Ermanno, Touché A., Courtois D., Petiard V.* - *Societe des Produits Nestle S.A.* – **No 02009810.9: 30.04.02.** Published 05. 11.03.
406. *Fisher M. B., Paine M.F., Strelevitz T.J. and Wrighton S.A.* The role of hepatic and extrahepatic UDP- glucuronosyltransferasesin human drug metabolism. – *Drug Metabolism reviews, 2001, 33 (3&4), 273-297.*
407. *Flohe L., Guntzler W.A., Schock U.H.* Glutathione peroxidase: a selenoenzyme 1973. - *Febs, 32, N 1, p. 132-134.*
408. *Ford C. E., Hamerton Y. L.* A colchicine, hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. – *Stain Technol., 1956, 31, N6, P. 247-256.*

409. *Foreman J.* Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase regulate plant cell growth. – *Nature*. –2003. –422. – P. 442-446.
410. *Fournier D.B., Erdman Y.W., Jr., and Gordon G.B.* Soy and Cancer Prevention. - Primary and Secondary Preventive Nutrition. 2001. Humana Press. Totowa, New Jersey, p.45-54. P.465
411. *Fragu P., Nataf B.M.* Thyroid peroxidase activity in iodine deficient rats - *Acta endocrinol.*, 1976, **82**, N 3, p. 535-543.
412. *Frei B., Stocker R., England Z., et al.* Ascorbate: The most effective antioxidant in human blood plasma - In: *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*, New York, Plenum Press, 1990, p. 155-163.
413. *Fridovich I.* Dismutases: Studies of Structure and Mechanisms. – In: *Iron and Copper Proteins* - Nev York; London, Acad. press,1976, p. 530–539.
414. *Fujiki H., Suganuma M., Okabe S., Sueoka N., et al.* A nev concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-alpha, and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea-a revive - *Cancer Detection Prev.* 2000, **24**:91-9.
415. *Gao Li-Ping, Cheng Ti-juan, Wang Yu-bin, Sun Yi-fang, Zhang Jian* - Lanzhou daxue xuebao. Ziran kexue ban = *J. Lanzhou Univ. Natur.* - 2003. - **39**, № 3. - C.53-56.
416. *Gasiorowski K., Brokos B., Kulma A., Ogorzalek A., Skorkowska K.* Impact of four antimutagens on apoptosis in genotoxically damaged lymphocytes in vitro. - *Cell. Mol. Biol. Lett.* -2001. **6**, N 4. 3, p. 649-675.
417. *Gebhart E., Lösing J., Mueller R.L.* et al. Interindividual variation of cytogenetic damage by cytostatic therapy - *Mutat. Res.*, 1983, **113**, N 3-4, p. 257.
418. *Gentle J.M., Montero R., Ferguson L.* In vitro and in vivo effects of antimutagens on antitumor agents - 5<sup>th</sup> ICMAA. Japan. 1996. 6-1, P. 61.
419. *Gershon D., Glass G., Allison L.L.* et al. Enzyme alteractions in aging. - Dept. of Biol., Technion, Israel Inst. of Technology, Haifa - *Biol. Cell.* 1982. **45**. N 3, p. 391.
420. *Gichner T., Pospisil F., Volkeova V.* et al. Gallic and tannic acids inhibit the mutagenicity of a direct acting mutagen MNNG. - *Biol.Plant.*1986, **28**, N5, p. 386-390.
421. *Giovannucci E, Stampfer M.J, Colditz G.A, Rimm E.B., Trichopoulos D., Rosner B.A.* Folate, methionine and alcohol intake and risk of coloteral adenoma. - *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; **85**:875-883.
422. *Giri A.K., Bandyopadhyay S., Mukherjee A.* et al. Effects of vitamin C and vitamin A on post chromosomal aberration in vivo induced by met-anil yellow and zinc chloride. - *Cytologia*, 1988, **53**, N 4, p. 793-799.
423. *Glatt H., Frotic-Sabljić M., Oesch F.* Mutagenicity of glutathione and cysteine in the Ames test. - *Science*, 1983, **220**, N 4600, p. 960-963.
424. *Glatt H., Vogel R., Bentley P.* et al. Reduction of benzo(a) pyrene mutagenicity by dihidrodiol dehydrogenase. - *Nature*, 1979. **277**. N

- 5694, p. 319-321.
425. *Graf E., Eaton J.W.* Antioxidant functions of phytic acid. – Free radical Biol. Med. 1990, **8**, p. 61-69.
426. *Graf E., Mahoney Y.R., Bryant R.G., Eaton J.W.* Iron-catalyzed hydroxyl radical formation. Stringent requirement for free iron coordination site. – J.Biol.Chem. 1984; 259:3620-3624.
427. *Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD. et al.* A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. - N Engl. J. Med. 1994; **321**:141-147.
428. *Greenberg ER, Baron JA, Stuelcl TA et al.* A clinical trial of  $\beta$ -carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. - N Engl. J. Med. 1990; **323**:789-795.
429. *Grigg G.W.* Genet effect of coumarins. - J. Mutat. Res., 1978, **47**, N 3-4, p. 161-181.
430. *Guseynova T., Alekperov U.K., Zeynalova F.* - Proceedings. of 6th North American ISSX Meeting Raleigh, USA, 1994, p. 285.
431. *Guy R. A., Theron A. Y., Van Rensburg C.E., Van Rensburg .Y., et al.* Investigation of the effects of oral administration, of vitamin E and beta-carotene on the chemiluminescence responses and the frequency of sister chromatid exchanges in circulating leukocytes from cigarette smokers. - Amer. Rev. Respir. Disease –1990, **142**, N 3 s. 648-654.
432. *Gwarnieri C., Ferrari R., Visioli O., Caldarera C.M., Nayler W.G.* Effect of  $\alpha$ -tocopherol on hypoxic-perfusid and reoxygenated rabbit heart-muscle – J. Mol. And Cell Cardoil., 1978, **10**, N10, 893-906.
433. *Hallier E., Schroder K.R., Muller A.,Goergens H.W. and Bolt H.M.* Modulation of methyl bromide and ethylene oxide toxicity by a new glutathione-S-transferase. - ISSX Proceedings. 1992, **2**. p. 117.
434. *Halliwell B, Gutteridge JMC.* Free radical in biology and medicine – 3<sup>rd</sup> Edition.Oxford University Press, London Chapter 3.1998.
435. *Harman D.* Prolongation of the normal litespan by radiation protection chemicals. - Gerontology, 1957 – **12**. - N 2. - p. 257-267.
436. *Harman D.* Role of free radicals in mutation, cancer, aging and maintenance of life. - Radiat. Res. - 1962.- 16.- p. 753-763.
437. *Harman D.* Free radical theory of aging: Effect of free radicals reactions inhibitors on the mortality rate of male LAF mice - Gerontology. – 1968 – **23**. - p. 476-482.
438. *Harman D.* Free radical theory of aging, increase the functional life span - Annals of the Nev Yorc Academy of Sciences. 1994, 717:1-15.
439. *Hayatsu H., Arimoto S., Negishi T.* Methodologis for testing food antimutagens - 6 th ICMAA, Arcachon , France 1998. P.64.
440. *Hebron C. Chang, Mona I. Chuchwell, and Daniel R. Doerge.* Peroxidase Inactivation by soy isoflavones bovine lactoperoxidase and porcine thyroid peroxidase in vitro - ISSX Proceedings, **15**, 9th North American ISSX Meeting, 1999, p.97.

441. *Herceg Z., Wang Z-Q.* Functions of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) in DNA repair, genomic integrity and cell death - *Mutat. Res.*-2001. - 477. - P.97-110
442. *Heil Martin.* Different strategies for studying ecological aspects of systemic acquired resistance (SAR) - In: *J. Ecol.*-2000.- 88.- N4. - C.707-708.
443. *Heil M., Bostock R.M.* Induced systemic resistance (ISR) against pathogens in the context of induced plant defences - *Ann. Bot.* -2002. -89. - P. 503-512.
444. *Heimberger D.C., Krumdieck C.L., Alexander B., Birch R., Dill S.R., Bailey W.C.* Localized folic acid deficiency and bronchial metaplasia in smokers: hypothesis and preliminary report - *Nutr. Int.* 1987; 3:54-60.
445. *Hirschelmann R., Bekemeier H.* On the role of peroxidase and catalase reactions inflammation. - *Int. J. Tissue React.* 1979. 1. N 1-3, p. 11-20.
446. *Hoda Q., Bose S., Sinha S.P.* Vitamin C mediated minimization of Malathion and Rogor induced mitoinhibition and clastogeny - *Cytologia* -1991. -56. N3. P. 389-397.
447. *Hodis H.N., Wendy J. M., Sevanian A.* Antioxidant vitamins and atherosclerosis. - "Primary and Secondary Preventive Nutrition" Humana Press. 2001 p. 91- 102.
448. *Hofferek H.* Beziehungen zwischen Enzymaktivitäten und Krankheitsresistenz von Pflanzen. 2. Isoperoxidase-23-aktivität und Gelbrostresistenz von Getate. - *Biochem. und Physiol. Pflanz.* 1976. 170. N 1, p. 23-26.
449. *Hoffman G.R.* Overview of genetic toxicology - *Genet. Toxicol.: Agr. Perspect. Proc. Symp., Davis, Calif., 1-5 Nov., 1981, New York, London, 1982, p. 5-27.*
450. *Hong W.K., Lippman S.M., Itri L.W., et al.* Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck - *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:795-801.
451. *Howard N. Hodis, Wendy J. Mack and Alex Sevanian.* Antioxidant vitamins and atherosclerosis. - Primary and secondary preventive nutrition. "Humana Press" Totowa, New Jersey. 2001 p. 91-115.
452. *Howes A.J., Rowland Y.R., Lake B.G. et al.* Effect of dietary fibre on the mutagenicity and distribution of 2-amino-3,4-dimethylimidazo [4,5-f] quinoline (Mela) - *Mutat. Res.*, 1989, 210, N 2, p. 227-235.
453. *Huand C.C., Sirianni S.R., Hsueh I.L. et al.* Effects of retinoids (Vitamin A) on plating efficiency (PE), sister chromatid exchanges (SCE) and mitomycin C, cyclophosphamide and aflatoxin B<sub>1</sub> induced SCE in Chinese hamster V79 cells - *Abstr. Third Intern. Conf. Environmental Mutagens, Tokyo, 1981. Tokyo, 1981, p.88.*
454. *Huang M. Ye Y., Cheng S., Chai J., Lu J., Zhao L., Wang Z.* Use of all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. - *Blood* 1988; 72:567-572.
455. *Human Development Report.*- UNDP, N.Y. Oxford Press, 2001, pp. 1-264.

456. *Ikebuchi M., Miyakoshi J., Furu M. et al.* Dose-modifying effect of flavonoids for UF irradiation of cultured mammalian cells. - J. Radiat. Res. 1980. **21**, N 1, p.38.
457. *Ilinskikh N.N., Zheleva L.D., Ilinskikh J.N.* Cytogenetic effects of oxidants and some antioxidants in infections mutagenesis consequences. - Clin. Genet. 1985, **28**, N 5, p. 438.
458. *Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N.* Cytogenetic disturbances and immunoreactivity in patients with measles and influenza - J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol., 1983, **27**, p. 143-147.
459. *Ilyin E.Y., Ilyinskikh E.N. et al.* Antimutagenic effects of preparations made from *Hippopahae rhamnoides L.* in protecting human T-lymfocytes from chromosome and chromatid aberrations induced by ionizing radiation - 4<sup>th</sup> ICAA Bull.of Genetics Society of Canada, **25**, N 1, 1994, p. 31, P. 33.
460. *Inoue T., Kada T.* Bio-antimutagenic effect of L-ethionine in the spontaneous mutagenesis in *Salmonella* and *Bacillus subtilis*. - Annu. Rept. Nat. Inst. Genet., 1986, N 37, Misima, 1987, p. 67-68.
461. *Inoue T., Morita K., Kada T.* Purification and properties of a desmutagenic factor from plant (*Brassica oleracea*) for mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. - Annu. Rep. Nat. Inst. Gent. Jap. 1977 (1978), N 28, p. 79-81.
462. *Inoue T., Shimo K., Kada T.* Studies on antimutagens in SOS perpair systems. - Abstr. Third ICEM.Tokyo, 1981;Tokyo, 1981, p.38.
463. *Issing W.J., Struck R., Naumann A., Kastenbauer E.A.* - Mulsin Hochkonzentrat, ein neues Therapiekonzept bei Larynxleukoplakien. - Laryngo-Rhino-Otol 1996; 75:29-33.
464. *Issing W.J.* Micronutrients as Intermediate Biomarkers in Chemotherapy and Enhancement for Cancer Treatments. - In: Primary and Secondary Preventive Nutrition. "Humana Press", 2001, pp. 55-72.
465. *Ivanova D., Gerova D., Chervenkov T. et al.* Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants – J. Ethnopharmacol 95: 145-150, 2005.
466. *Jain A.K., Shimo K., Nakamura Y. et al.* Crude tea extracts decrease the mutagenic activity of N-methy-N<sup>1</sup>-nitro-N-nitrosoguanidine in vitro and in intragastric tract - Mutat. Res., 1989, **210**, N 1, p. 1-8.
467. *Jakoby W.B.* The glutathione transferases in detoxification - In: Functions glutathione Liver and Kidney. Berlin e. a., 1978, p. 157-165.
468. *Yamada M., Tsuda M., Nagao M. et al.* Degradation of mutagens from pyrolysates of tryptophan, glutamic acid and globulin by myeloperoxidase. // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, **90**, N 3, p. 769-776.
469. *Jeffrey W. Gard, Randall G. Leeder, William J. Racez James F. Brien, Tammy M.Bray, and Thomas E. Massey.* Dietari vitamin E supplementation prevents amidarone – induced pulmonary fibrosis. -ISSX Proceedings. 1998, **13**. p. 180. P. 359.

470. *Jingmei Song, Min Zhu and Kenneth Raymond*. Studies on the Mechanisms of action of Hippophae in Gastric Protection and ulcer healing - ISSX Proceedings. 1998, **13**, p.170, P.340.
471. *Jitoe A., Masuda T., Tengah IGP et al.* Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained curcuminoids – J Agr Food. Chem.1992. 8: 1337.
472. *Kada T.* Mutation and environmental studies: Scientific reports of the research project -In: Environ. cleaning by microorganisms, 1974-1977, 1978, p. 695-698.
473. *Kada T.* Mechanisms and genetic implications of environmental antimutagens - In: Abstr. Third Intern. Conf. Envir. Mutagens, Tokyo, 1981, p. 149.
474. *Kada T.* Mechanisms and genetic implications of environmental antimutagens. - In: Environ. Mutagens and Carcinogens. Ed. Sugimura T., Kondo S., Tokebe H. Tokyo, New York, 1982, p. 355-359.
475. *Kada T.* Desmutagens and bio-antimutagens-their mode of action – Bio-assays. -1987. -7. -P.113-116.
476. *Kada T. Inoue T.* Detection of natural and environmental bioantimutagens and their mode of action. - Annu. Rept. Nat. Inst. Genet. Jap. 1983 (1984). N4.P. 12-83.
477. *Kada T. Inoue T. Ohta et al.* Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms. – Plenum Press, New-Jork, London. 1990. – P. 181-196.
478. *Kada T., Inoue T., Hara M. et al.* Des-mutagenic action of refined corn brain. - Annu. Rept. Nat. Inst. Genet., 1986, N 37, Misima, 1987, p. 66.
479. *Kada T., Morita K., Inoue T.* Antimutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. - Mutat. Res., 1978. – **53**. - N3. - P. 351-353.
480. *Kaminska-Rozek E., Pukacki P.* Effect of water deficit on oxidative stress and degradation of cell membranes in needles of Norway spruce (*Picea abies*). – Acta physiol. Plant. 2004. 26 : 431-442.
481. *Karekar V., Joshi S., Shinde S.L.* - 6th Intern. on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis. Arcachon, 1998. Session 4.
482. *Kaye C.I., Rao C., Simpson S.J. et al.* Evaluation of chromosomal damage in males exposed to Agent Orange and their families. - J. Chariofacial Gen. and Dev. Biol., 1985, Suppl. 1, p. 259-265.
483. *Kaur C., Kapoor H.C.* Anti-oxidant activity and total phenolic content of some Asian vegetables – Int. J. Food Sci. Technol. 37: 153-161, 2002.
484. *Kawashima Miko, Takeda Kosaku, Shimizu Hideyuki, Kondo Noriaki.* The relationship between UV stress and antioxidative ability of plants - Pap. Annual Meeting and Symposia Kyoto, 1999, / Plant and Cell Physiol., 1999, 40, suppl. C.90.
485. *Keilin D, Mann T.* - Proc. Roy. Soc. 1937.
486. *Keele B.B., McCord J.M., Fridovich I.* Superoxide dismutase from Es-

- cherichia coli B. A nev manganese- containing enzyme. – J. Biol.Chem. 1970. – 245: - 6176-6181.
487. *Kennedy A.R., Beazer-Baclay Y., Kinzler K.W., Newberne P.M.* Suppression of carcinogenesis in the intestines of Min mice by the soybean-derived Bowman-Birk protease inhibitor – *Cancer Res.*1996;56:679-682.
488. *Ketterer B.* Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis - *Mutat. Res.*, 1988, **202**, N 2, p. 343-361.
489. *Kihlman B.A., Odmark G., Norlen K. et al.* Caffeine, caffeine derivatives and chromosomal aberrations. I. The relationship between ATP concentration and the frequency of 8-ethoxyc-affeine-induced chromosomal changes in *Vicia faba* - *Hereditas*, 1971, **68**, p. 291-304.
490. *Kiraly J., Szentesi I., Csorsz K.* Study on mutagenicity of pesticides in agricultural workers - *Mutat. Res.*, 1980, **74**, N 3, p. 172-173.
491. *Kirkova Z.S., Shvetzova T.P., Zasukhina G.D.* suppressive effects of interferon on the occurrence of chromosome aberrations – “*Hereditas*”. 1980, **93**, N1, 165-168.
492. *Kiso Y., Suzuki Y., Watanabe N., Oshima Y., and Hikino H.* Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes. – *Planta Medica*, 1993, **49**, 185-187.
493. *Komura H., Minakata H., Nakanishi K. et al.* Chemical features of antimutagenic factor in human placenta -In: Third Intern. Conf. Environm. Mutagens, Abstr. 1981, ICEM, p. 83.
494. *Kondo S.* Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of p53 gene - *Mutat. Res.* 1998, **402**, №4. 1/2. P. 311-319.
495. *Koratkar R., Rao A.V.* Effect of soya bean saponinon azoxymethane-induced preneoplastic lesions in the colon of mice. – *Nutr. Cancer* 1997; 27:206-209.
496. *Kuk Y.I., Shin J.S., Burgos N., HwangT., Han O., Cho B.H., Jung S., Gun J.O.* Antioxidative enzymes offer protection chilling damage in rice plants. - *Crop Sci.* 2003. 43 : 2109 - 2117.
497. *Kuroda Y.* Mutagen-modifying effects of vitamin A and vitamin E in cultured Chinese hamster cells. - *Ann. Rept. Inst. Genet Jap.* 1987 (1988). N 38. P.87-88.
498. *Kuroda Y.* Antimutagenesis studies in Japan. - *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis* - In: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II)*, New York, London, Plenum Press, 1990, p. 1-22.
499. *Kuroda Y.* Recent Progress in Antimutagenesis Studies in Japan. - 5th ICMAA. 1996. , p.31, P 2-4.
500. *Kuroda Y., Inoue T.* Antimutagenesis by factors affecting DNA repair in bacteria – *Mutat. Res.* – 1988. -202, N2. – p. 387-391.
501. *Kuroda Y. Shima N., Kaji K.* Antimutagenic activity of fish oils in cultured mammalian cells - 6<sup>th</sup> ICMAA, Arcachon. France .1998, Session 6,

- p. 71.
502. Kuroda Y, Hara Y. Antimutagenic and anticancerogenic activity of tea polyphenols. - *Mutat. Res.*1999. **436**, p. 69-97.
  503. Kuroda M., Yoshida D., Mizusaki Sh. Bio-antimutagenic effect of lactones on chemical mutagenesis in *Escherichia coli* - *Agr. and Biol. Chem.*, 1986, **50**, N1, p. 243-245.
  504. Kuzniak E., Skladowska M. The effect of *Botrytis cinerea* infection on the antioxidant profile of mitochondria from tomato leaves. - *J. Exp. Not.* 2004. **55** : 605-612.
  505. Kwasniewska A., Tukendorf A., Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. - *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1997; **6**:526-530.
  506. Lai Chin-Nan, Butler M., Mathey T. Antimutagenic activities of common vegetables and their chlorophyll content - *Mutat. Res.* 1980. **77**. N3, p. 245-250.
  507. Lafleur M.V., Plaijmackers-Westmijze E.J., Loman H. Contrasting effects of cytochrome C on the radiosensitivity of single-strandetFX 174 DNA in the presence of misonidasole of phenol uder anoxia - *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. **10**. N8. P.1195-1197.
  508. Lamm D.L.Riggs D.R.,Shriver L.S.,Van Gilder P.F., Rach J.F.,De Haven J.I. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial - *J. Urol* 1994.**151**:21-26.
  509. Landbo A.K., Meyer A.S. Ascorbic acid improves the antioxidant activity of European grape juices ta inhibit lipid peroxidation of human LDL *in vitro* – *Int J. Food Sci* 2001.**36**:727-736.
  510. Lawrence Burk R.F. *Biochem and Biophys* – *Res. Commun* 1976. **71**. N4, 952-953.
  511. Lee D.H., Kim Y.S., Lee C.B. The inductive responses of the antioxidant enzymes by salt stress in the rice (*Oriza sativa* L.). –*J. Plant. Physiol.* 2001; **158** : 737-745.
  512. Lee S.E., Hwang H.J, Ha J.S., et al. Skreening of medicinal plant extracts for antioxidant activity – *Life Sci* 73:167-179, 2003.
  513. Leshem Yaacov Y. Plant senescence processes and free radicals - *Free Radic. Biol. And Med.* 1988.-**5**. N 1.- C. 39-49.
  514. Lesko S.A., Trpis L., Yang Shu. *Uin.*- *Ibid.* 1985. **149**. N1, P.119-126.
  515. Lindsay D.G. Diet and ageing. - *J. Nutr. Health Age.* 1999, p. 84-91.
  516. Linossier M.G.C.R. *Soc. Biol. Paris* 50, 373. 1889 (цит. По *Biochemica Information II*, Manheim Boehringer, 1974, p.112-114).
  517. Lipkin M. Early defelopment of cancer chemoprevention clinical trials: studies of dietary calcium as a chemopreventive agent for human subjects. - *European J. of Cancer Prevention* 2002, **11**, Suppl. 2, S. 65-70.
  518. Lipkin M., Newmark A.L., Kelloff G., et al. Calsium, vitamin D and prevention of colon cancer. - *CRC Press*, 1991, Boca Raton.
  519. Lipkin M., Reddy B., Newmark A.L., Lamprecht S.A. Dietary factors in human coloter cancer. - *Annu Rev. Nutr.* 1999, **19**, p. 545-86.

520. *Liu Jia-jun, Huang Ren-wei, Lin Dong-jun, Lin Qu, Li Ming-quan, Pan Xiang-Lin, Peng Jun.* Zhongguo xinyao yu linchuang zazhi - Chin. J. New Drugs and Clin. Rem. – 2005. – **24**, N 3. – С.173-174.
521. *Lotan R., Xu X-C., Lipman S.M., Ro J.Y., Lee J.J., Hong W.K.* Supresion of retinoic acid receptor- $\beta$  in premalignant oral lesions and its upregulation by isotretinoin. - N. Engl. J. Med. 1995; 332:1405-1410.
522. *Lu F.C.* Basic toxicology: Fundamentals, Target Offrgans, and Risk Assesment. 1996. - USA Taylor & Francis, Washington, 1-358 P.
523. *Mabry T.J., Ulubelen A.* Chemistry and utilization of phenylpropanoids including flavonoids, coumarins and lignans. - Agric. Food Chem. 1980. **28**, N2. P.188-196.
524. *Mackenzie P., Mojarrabi B., Gregory P., Ishil Y. and Hansen A.* Conjugation with glucuronic acid: a molecular perspective - ISSX Proceedings. **13**. 5<sup>th</sup> International ISSX Meeting Cairns, Australia. 1998, p. 14, P. 28.
525. *Mac Phee D.G.* Time-dependent mutagenesis and cancer: a new role for antimutagenesis in cancer prevention? -Mut. Res. 402 (1998) 29-39.
526. *McCord J.M., Fridovich I.* Superoxide dismutase: an enzymatic function for erythrocyuprein (hemocupyrein). – J. Biol. Chem. 1969. 244; 6056-6063.
527. *Makoto M., Katsuhiko S.* The membrane action of  $\alpha$ -tocopherol upon oxidative damage in erythrocytes. - In: Tocopherol, Oxygen and Biomembranes. Proc. Jut. Symp., Lake Yamanaka, 1977, Amsterdam-New York, 1978, p. 71-81.
528. *Magsood M., Ashikawa.* Fertility studies of X-irradiated male mice. - In: Fertil. and Steril., 1961, **12**, N5, p.452-458;
529. *Majima T., Tsutsumi M., Tsujiuchi T., Okayama E., Konishi Y.* Effects of- $\beta$ -carotene, palm fruit carotene and green tea polyphenol on pancreatic carcinogenesis initiated by N-nitrosodis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters. - 5<sup>th</sup> ICMAA. 1996. Okayama, Japan. P-62, p-143.
530. *Mamedova N.R.* Antimutagen efficiency of vitamins on mutability induced in mice bone marrow cells by general combined anesthesia medicines - 6<sup>th</sup> ICMAA Arcachon, France, 1998, Session 3, p.43.
531. *Mandache E., Moldoveanu E.* The appearance of uterine endogenous peroxidase in rats by the perfusion-incubation method – Cell. and “Mol Biol” 1980, **25**, N3, 173-177.
532. *Mann T., Keilin D.* Hemocupyrein and hepatocupyrein copper-protein compounds of blood and liver in mammals. - Proc. R. Soc. Lond. 1938. B. 126 : 303-315.
533. *Martin H., de Waziers I., Albaledejo V., Toutain H and Lerche-Langrand.* Regulation of cytochrome P 450 gene expression by cyclophosphamide and phenobarbital in cultured human liver slices – ISSX Proceedings. 1999. **15**, p.226. P. 451.

534. *Matagne R.* Chromosomal aberrations induced by dialkylating agents in *Allium cepa* root tips and their relation to the mitotic cycle and DNA synthesis. - *Rad. Bot.*, 1969, **8**, N 6, p. 486.
535. *Mayes G., Muneer R., Sifers M.* Peroxide dismutase activity and oxygen toxicity in Down syndrome fibroblasts - *Amer. J. Hum. Genet.* 1984, **36**, Suppl. N 4, p. 15.
536. *Mazau D.* Les peroxidases cytoplasmiques et parietales de plantes de melon atteints d'antracnose. Etude par electrofocalisation. - *C. r. Acad. sci.*, 1976, **283**, N 7, p. 777-780.
537. *Menvielle-Bourg J.* Plantes et vieillissement, donnees actuelles. - *Phytotherapie.* -2005.-3, N 2. - C. 57-71.
538. *Menzel D.* Accumulation of peroxidase in the cap rays of *Acetabularia* during the development of gametangia. - *J. Histochem. and Cytochem.* 1979. **27**. N 6, p. 1003-1010.
539. *Mitchel J., de G. Dixon P.A., Gilbert P.I. et al.* Mutagenicity of antibiotics in microbial assays. Problems of evaluation. - *Mutat. Res.*, 1980, **79**, N 2, p. 91-105.
540. *Mitsuo Miyazawa, Katsuhisa sakana, Sei-ichi Nakamura and Hiroshi Kosaka* – Antimutagenic Activity of isoflavones from soybean seeds – 6<sup>th</sup> ICMAA, Arcachon, France, 1998, 3-3.
541. *Mitscher L., Telikepalli N., Mc. Ghee E. et al.* Natural antimutagenic agents. - *Mutation Research*, **305**, № 1, 1996, p. 143-152.
542. *Moertel CG, Fleming TR, Creagen ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM.* High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. - *A randomized double-blind comparison.* - *N Engl. J. Med.* 1985; 312:137.
543. *Moon Jong Heo.* Antigenotoxic flavonoids. -5<sup>th</sup> ICMAA. 1996. 5-6. P. 57.
544. *Monroe D.M., Eaton D.L.* Effects of modulation of hepatic glutathione on biotransformation and covalent binding of aflatoxin B<sub>1</sub> to DNA in the Mouse. - *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1988, **94**, N 1, p. 118-127.
545. *Morgan A.R. Cone R.L., Elgert T.M.* - *Nucl. Acids. Res.* 1976. **3** N5. P. 1139-1149.
546. *Morris D.L., Kritchevsky S.B., Davis C.E.* Serum carotinoids and coronary heart disease: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. - *Jama* 1994; **272**:1439-1441.
547. *Moriya M., Kato K., Shirasu Y.* Effects of cysteine and a liver metabolic activation system on the activities of mutagenic pesticides. - *Mutat. Res.*, 1978, **57**, N 2, p. 259-263.
548. *Mothersill C., Moriarty M.J., Seymour C.B.* Radiobiologic response of CHO-K1 cells treated with vitamin A. - *Acta Radiol. Oncol.* 1986, **52**, N4-6, p.275-280.
549. *Murthy S.P.* Role of vitamin K in oxidative phosphorylation in mycobacteria - In: *Vitam. and Carrier Funct. Polyphenoid. Symp.*, Bangalore,

- 1976, Basel e. a., 1978, p. 210-215.
550. Nagao M., Wakabayashi K., Suwa S.Y. et al. Inactivation and activation of mutagens by catalase, peroxidase and superoxide dismutase - In: ICMAA, Abstracts 1985, Kansas, 1985, p. 18.
551. Nakamura K., Joshikawa K., Sayato Y. et al. Studies on selenium-Relameg compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA - Mutat. Res., 1976; 40, p. 177-184.
552. Neale S., Solt A.K. The effect of ascorbic acid on the fvbyjbnhnt and nitrosoamine mutagenicity in bacteria injected into mice. - Chem. Biol. Interact. 1981. 35. N2. P. 199-205.
553. Neill S. Desigan R., Hancock J.T. Hydrogen peroxide signalling. - Curr. Opin. Plant. Biol. 2002. 5:388-395.
554. Negishi T., Rai H., Hayatsu H. Antigenotoxic activity of natural chlorophylls. - Mutat. Res. 1997. 376:97-100.
555. Nyman P.O. A modified method for the purification of erythrocyte. - Biochim. biophys. acta. 1960 45: -387-389.
556. Nguyen T., Favreau L., and Pickett C.B. Regulation of glutathione s-transferase gene expression - 7<sup>th</sup> ISSX Proceedings, 10, 1996, p.41.
557. Nguyen T., Liu S., and Pickett C.B. Regulation of gene expression by oxidative stress - ISSX Proceedings. 1999. - 15,-p.39. P. 77.
558. Ninoshita T.A., Sotani O., Saigusa S., Yoshimasa H. and Nishoka H. Screening of antimutagenic affectivity of Herbal Extracts - ICMAA, 1985, Kansas, №23, p.107.
559. Nishigaki I., Kuttan R., Oku H., Ashoori F. Abe H and Yaci K. Supressive effect of curcumin of lipid peroxidation induced in rats by carbon tetrachloride or Co-60 irradiation - Clinical Biochemistry and Nutrition, 1992, 13, 23-29.
560. Noda M., Takano T., Sakurai H. Mutagenic activity of selenium compounds - Mutat. Res., 1979. 66. N 2, p. 175-179.
561. Nordenson I. - Ibid, 1977. 86. P.147-150.
562. Nordenson I. Effects of superoxide dismutase and catalase on radiation-induced chromosome aberrations. Dose and cell cycle dependence. - Hereditas, 1978. 89. N 2. P. 163-167.
563. Nordenson Y., Beckman G., Beckman L. The effect superoxide dismutase and catalase on radiationinduced chromosome breaks - Hereditas. 1976. 32. N1. P.125-126.
564. Norppa H., Westermarek T., Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. - Hereditas, 1980. 93. N 1, p. 101-105.
565. Norppa H., Westermarek T., Oksanen A. et al. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes. - Hereditas, 1980. 93. N 1, p. 97-99.
566. Novi A.N. Regression of aflatoxin B<sub>1</sub>-induced hepatocellular carcinogens by reduced glutathione - Science, 1981, 212, p. 541.

567. *Novick A., Szillard L.* Antimutagens - *Nature*, **170**, 1952, p.4335, p. 926-927.
568. *Novick A.* Mutagens and antimutagens - *Brookhaken Sympos. Biol.* 1957,8, p.201.
569. *Nozoffari E.- Seyed, Gahan P.B.* Chromosome aberrations and aging root meristems. - *Ann. Bot.*, 1978. **42**. N 181, p. 1161-1170.
570. *Nyyssonen K, Parviainen M.T., Solonen R., Toumilehto J.T.* Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. - *Br. Med. J.* 1997; **314**: 634-638.
571. *Oakenfull D.G., Sidhu G.S.* Saponins. – In: *Toxicants of plant origin*, 2. Cheeke P, Boca Raton: CRC, 1989; pp. 98-99.
572. *Oakenfull D.G., Sidhu G. S.* Could saponins be a useful treatment for hypercholesterolaemia? - *Eur J Clin Nutr* 1990; 44:79-88.
573. *Ogata Masana, Mizugaki Junko, Ueda Kazuko, Jkeda Mikiko.* - “*Tohoku J. Exp. Med.*”, 1977, **123**, N 1, p. 95-98.
574. *Ohrloff Ch., Hockwin O.* Postsynthetic changes of enzymes which occur in the eye lens during aging. - In: *Real Blood Cell and Lens Metabolism*, New York e. a., 1980, p. 493-499, Discuss. p. 501-502.
575. *Ohta T., Watanabe K., Moriya M. et al.* Antimutagenic effect of cinnamaldehyde on chemical mutagenesis in *Escherichia coli*. - *Mutat. Res.*, 1983, **107**, N 1, p. 219-327.
576. *Okada G., Mitsui N., Kaneko J.* Nicotinamide starvation and inhibition of poly (ADP-ribose) synthesis enhance the induced mutation in Chinese hamster V 79 cells. - *J. Radiat. Res.*, 1987, **28**, N 3, p. 191-203.
577. *Oleinick N.L., Evans H.H., FriedmanLibby R., Sokany N.* Factors affecting poly (ADP) ribose synthesis in irradiated human fibroblasts – “*Radiat. Res.*”, 1983, **94**, N3, 627-628.
578. *Onitsuka S., Chanh N.V., Murakawa S. et al.* Desmutagenicity of several chemical compounds and vegetables on some mutagens. - Report of Special Research Projecs (Environmental Sciences) of the Ministry of Education, Tokyo, Japan, A-2, 1978.
579. *OrucE.O., Uner N.* The protective role of glutathione s-transferase against lipid peroxidation in fish exposed to 2,4-d and azinphosmethyl. – *J. Drag metabolism reviews* volume 34, supplement 1, 2002. P.364.
580. *Oshino N., Chance B.* Properties of Glutathione Release Observed during Reductuion of organic Hydroperoxide, Demethylation Aminopyrine and Oxidation of Some Substances in Perfused Rat Liver and their implications for the Physiological Function of Catalase. -*Biochem. J.*, 1977, **162**, N 3 p. 509-525.
581. *Owen R.W., Mier.,W., Giacosa, A., Hull, W.E. Spiegelhalder, B., Bartsch, H.* Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignanas and squalene – *Food Chem. Toxicol.*, 2000. **38**, 647-659.
582. *Packer I.E., Mahood I., Mora Arellano V.O. et al.* Free radicals and

- singlet oxygen scavengers: Reaction of a peroxy-radical with  $\beta$ -carotene, diphenyl furan and 1,2-diazobi-cyclo (2,2,2)-octane. - Biochem. Biophys. Res. Commun., 1981, 98, p. 901.
583. *Packer L., Landvik S.* Vitamin E in biological systems. - In: Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine, New York, Plenum Press, 1990, p. 93-103.
584. *Paermentier F, Bassleer R, Lepoint A., Desaive C, Goessens G, Lhoest-Gauthier.* - J. Cell Sci, 1975. **18**, p.441.
585. *Pastorino U., Infante M., Maioli M., Chiesa G. et al.* Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high dose vitamin A - J.Clin. Oncol. 1993; 11:1216-1222.
586. *Palett Ann P., Smyth E.G.* Clinical guide to antibiotics. Tetracycline - Brit.J. Hosp. Med. 1988. **40**. №5, P. 385-386, p.388-390.
587. *Parimala R., Sachdanandam P.* Effect of Plumbagin on some glucose metabolizing enzymes studied in rats in exspermental hepatoma - Mol. Cell Biochem. 1993 Aug. 125:59-63.
588. *Paul B.B., Poskitt P.K.F., Selvaraj R.J. et al.* Mouse spleen lymphocyte bactericidal and peroxidase activities enchancement by whole  $\gamma$ -irradiation - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1976. **152**. N 2, p. 151-155.
589. *Pelcova D., Rossner P., Pickova J. et al.* Frekvence chromozomovych aberaci u tiskaru rotacniho hlubotisku. - Pr. Lek. 1988. **40**. N 6, p. 256-261.
590. *Peter I. Mackenzi, Behnaz Behnaz Mojarrabi , Philip Gregory, Yuli Ishil and Antohy Hansen.* Conjugation with glucuronic acid: molecular perspective - ISSX Proceedings. 1998, **13**, p.14, P.28.
591. *Peltomäki P.* DNA mismatch repair and cancer – Mutat. Res. –2001. – **488**. – P.77-85.
592. *Perera F.P., Weinstein I.B.* Molecular epidemiology: recent advances and future directions, Carcinogenesis. 2000, 21, 517-524.
593. *Peskin A.V., Koen Y.M., Zbarsky J.B., Konstantinov A.A.* Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in tumors - FEBS Lett. 1977. **78**. N 1, p. 41-45.
594. *Pienkowska K., Koziarowska J.* Badania wplywu kwasu folinowego (leucovorin) na cytotoksyczne in cytogenetyczne efekty dzialania metotreksatu - Folia Med. Cracov, 1986. **27**. N 3-4, p. 239-244.
595. *Pillai S.P, Menon S.R., Mitscher L.A. and Shankel D.M.* Antimutagenic /antioxidant activity of Green tea Components and Related Compounds - 6 th ICMAA.1998. Session 1, P. 1-1.
596. *Primary and Secondary Preventive Nutrition.* Edited by Adrienne Bendich, PhD Richard J. Deckelbaum, MD - Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2001, 465 P.
597. *Prilor R.L.* Fruit and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. – Am. J. Clin. Nutr. 2003.78:570S-578S.
598. *Priya E., Joyce Sundandara, Gowrishankar B., Rajaiiah Durairaj.*

- Genotoxic effect of on pesticide on *Allium* root meristems in vivo. – Indian J. Exs. Biol. –1996.- 34 N4 C.320-324.
599. Pryor W., Squadrito G. The chemistry of peroxyxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. – Amer. J. Physiol. 1995. – 268 : L699-L700.
600. Prokhnevsky A.I. Changes of peroxidase isoforms of *Zea mays* ledves under influence of chronic irradiation in Chornobyl zone – Abstr.11<sup>th</sup> Congress of the Federation of European Societes of Plant Physiolog., Varna,1998. – Spec. issue. – C.276. – Bulg J. Plant Physiol.-1998.- Spec. issue – C. 276.
601. Pupin A.M., Toledo M.C.F. Benzo(a)pyrene in Brazillian vegetable oils. Food additives and contaminants. Analysis surveillence evaluation control. - ISSN 0265-203X. 1996, 13, N6, 639-646.
602. Raicu P., Bratosin S. Cytogenetic investigations on two new alkylating agents synthesized in Rumania - In: Mechanism Mutat. and Indus. Factors, Prague, 1966, p. 371-376.
603. Rapp I., Adams W.C., Miller R.W. Purification superoxide dismutase from fungi and characterization of the reaction of the enzyme with catechoils by electron spin resonance spectroscopy. – Can. J. Biochem. 1973. - 51: - 158-171.
604. Reiss U., Gershon D. Comparasion of Cytoplasmic Superoxide Dismutase in Liver, Heart and Brain of Aging Rats and Mice - Biochem. And Biophys. Res Communs, 1976, 73, N 1, p. 255-262.
605. Raj A.S., Katz M. Corn oil and its minorconstitutiens as inhibitors of DMBA induced chromosomal breakage in vivo – Mutat. Res., 1984. 136. N. P.247-253.
606. Raj A.S., Katz M. Glutathione as an inhibitor of chromosomal breakage induced by DMBA, BaP, CP and MMC assessed by the in vitro bone marrow micronucleus test – J. Environ. Mutagenes., 1985, 7, Suppl. N 3, p. 52.
607. Ramel C. Relationship between mutagenesis and carcinogenesis -Mutat. Cancer and Malformat. Proc. Int. Workshop Princip. Environ. Mutagenesis, Carcinogenesis and Teratogenesis. New-York, London 1984. p.97-112.
608. Ramel C.L., Alekperov U.K., Ames B.N., Kada T., Wattenberg L.W. Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis. (Report by ICPEMC Expert Group on Antimutagens and Desmutagens) - Mutat. Res. 1986. 168. N 1, p. 47-65.
609. Rannug U., Sundvall A., Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichlorethane on *Salmonella* tiphimurium. I. Activation through conjugation with glutathion in vitro - In: Chem. Biol., Interaction 20 (1978), Elsevier North-Holland Scientific Publishers Ltd, p.1-16.
610. Rao KP, Ramadevi G, Das UN. Vitamin A can prevent damage induced by benso (a) pyrene to the bone marrow cells of mice - Int. J. Tissue Re-

- act. 1986. 8. N3, p.219-223.
611. Rao V., Mehta S.L., Joshi M.C. et al. Peroxidase and amylase activity in developing grains of tricale, wheat and rye. - *Phytochemistry*. 1976. 15. N 6, p. 893-895.
612. Rao A.V., Sung M.K. Saponins as anticarcinogens. - *J.Nutr* 1995; 125:717S-724S.
613. Recio L., Hsie A.W. The effects of glutathione on benzo (a) pyrene-induced cytotoxicity and mutagenicity in the CHO/HGRPT assay. - *Environ. Mutagenes.* 1985. 7. Suppl. N 3, p. 88.
614. Reiss U., Gershon D. Comparasion of Cytoplasmic Superoxide Dismutase in Liver, Heart and Brain of Aging Rats and Mice - *Biochem. And Biophys. Res Communs*, 1976, 73, N 1, p. 255-262.
615. Ricci D., Giamperi L., Bucchini A. et al. Antioxidant activity of Punica granatum fruits – *Fitoterapia* . 2006. 77:310-312.
616. Riley H.P., Hoff V.J. Chromosome breakage in Tulbaghia violaceae by radiation and chemicals - *Nucleus*, 1960. 3. N 1, p.1-5.
617. Rieger R., Michaelis A., Green M. Glossary of genetics and cytogenetics - Jena, Veb Gustav Fischer Ver., 1976, 647.
618. Riordan M.L, Hughes E.G., Evans H.J. Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium - *Mutat. Res.* 1978. N 2-3, p. 305-311.
619. Rogers A.E., Longnecker M.P. Biology of disease. Dietary and nutritional influences on cancer:a review of epidemiologic and experimental data. - *Lab. Invest.* 1988; 59:729.
620. Roman I.C., Vainer E., Socosan I. et al. Incidence of chromosomal aberrations in patients under combined tuberculostatic chemotherapy - *Hum. Genet.*, 1983, 63, N 2, p.191-192.
621. Rorth M., Jorgensen J., Jorgensen V. et al. Mutagenicitet i urinen hos sygeplejersker pa onkologisk afdeling - *Ugeskr. Laeger*, 1983, 145, N 7, p. 475-478.
622. Rosin M.P. Effect of sodium selenite on the frequency of spontaneous mutation of yeast mutator strains. - *Envir. Mutagenes.*, 1981, 3, p. 380-381.
623. Rosin M.P. Antigenotoxic activity of carotenoids in carcinogen-exposed populations. - In: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II)*, New York, London, Plenum Press, 1990, p. 45-59.
624. Rosin M.P., Stich H.F. Enchancing and inhibiting effects of propyl gallate on carcinogen-induced mutagenesis. - *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980, p. 159-167.
625. Rossman T.G., Goncharova E.I., Dolzhanskaya N. and Nadas A. Spontaneous mutagenesis in mammalian cells is caused mainly by oxidative events and can blocked by antioxidants - 5<sup>th</sup> ISMAA. 1996. Okayama, Japan, p.41, 3 –3.
626. Rovacs J. Fejer O., Devay M. Cold induced changes in the peroxidase

- multiple enzyme potteru in winter cultiwars durnig the hardening period. - *Biochem. Physiol. Pflanz.* 1979. **90**. N 9, p. 263.
627. *Rudek Z.* Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in workers of the blast furnace division of a metallurgical plant. - *Folia Biol.* 1988. **36**. N 3-4, p. 203-211.
628. *Rukmini C. and Kalpagam Polasa.* Antimutagenic property of unsaponifiable Portion of Rice Bran Oil. - *ICMAA*, 1985, Kansas. Session 1. №28, p.115.
629. *Rupa D.S., Reddy P.P., Reddi O.S.* Analysis of sister-chromatid exchanges, cell kinetics and mitotic index in lymphocytes of smoking pesticide sprayers. - *Mutat. Res., Genet. Toxicol. Test.* 1989. **223**. N 2, p. 253-258.
630. *Ryabokon N.I., Goncharova R.I. Duburs G.J., Rzeszowska-Wolny L.* The 1,4-dihydropyridine derivative promotes DNA repair trough stimulation of poly(ADP-ribosyl)ftion – *Abstr. Of Glinice Scientific Meetings, Gliwice, Poland, 2004.* - P.62.
631. *Ryabokon N.I., Nikitchenko N.V. Rzeszowska-Wolny J., Duburs G.J., Goncarova R.I.* Cancer preventive and radioprotective effects of a 1,4 – dihidropyridune derivative in human cells - *Proceedings, ISMAA VIII, 2003.* – P.121.
632. *Sakalova A., Dedik L., Gazova S., Hanisch J., Schiess W.* Survival analysis of an adjuvant therapy with oral enzymes in multiple myeloma patients. - *Br. J. Haematol.* 1998. P. 102-353.
633. *San R. H. C., Chan R.I.M.* Inhibitory effect of phenolic compounds on aflotoxin B<sub>1</sub> metabolism and indused mutagenesis. - *J. Mutat. Res.* 1987. **177**. N 2. P. 229-239.
634. *Santamaria L., Bianchi L., Bianchi A. et al.* Antimutagenic action of two carotenoids and vitamin A on photomutagenicity induced by mono – and bifunctional furocumarins in *Salmonella tiphimurium* TA-102. - *Atti. Assos. Genet. Ital.* 1985. **31**, p. 181-182.
635. *Saladek M.* Zmiany chromosomalne obserwowane upracownikow przewlekle narazonych na benzen i jego pochodne. - *Pol. tyg. lek.* 1984. **39**. N 40-41, p. 1327-1329.
636. *Sarto F., Cominato I., Pinton A.M. et al.* Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. - *Mutat. Res.* 1984. **138**. N 2-3, p. 185-195.
637. *Sakihama Yasuko, Yamasaki Hideo.* Polyphenols medite lipid peroxidation in the presence of heavy metals - *Pap. Annual Meeting and Symposia, Kyoto, 1999.* *Plant and Cell Physiol.*-1999.-40, Suppl-C. 103.
638. *Sasaki Yu. F., Imanishi H., Ohta. et al.* Supressing effect of tanic acid on UV and chemically induced chromosome aberrations in cultured mammalian cells - *Agr. And Biol. Chem.,* 1988, **52**, N 10, p.2423-2428.
639. *Sasaki Yu. F., Imanishi H., Ohta. e al.* Modifying effects components of plant essence on the induction of sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovarv cells - *Mutat Res. Mutat. Res. Lett.* 1989. **226**.

- N2. P. 103-110.
640. *Sasaki Yu. F., Matsumoto K., Imanishi H., et al.* In vivo anticlastogenic and antimutagenic effects of tannic acid - *Mutat Res.* 1990. **244**. N 1. P. 43-47.
641. *Sato T., Fujimoto T., Ose Y. et al.* Antimutagenic factors in aquatic plants - *Mutat. Res., Environ. Mutagenesis and Related Subj.* 1987. **182**. N 6, p. 376.
642. *Scandalios J.G.* Molecular genetics of superoxidases in plant - In: USA Dept. Genet. N. Carolina St. Univ. Raleigh, N Carolina 27695-7614.
643. *Scandalios J.G.* - *Oxidat. Stress J.Mol. Biol. Antioxidant. Def.* - Gold Spring Harbor (N-Y). 1997. C. 527-568.
644. *Scassellati-Sforzolini G., Villarini M., Moretti M., Mascarelli M., Pasquini R., Fatigoni C., Kaur S.J., Kumar S and Grover IS.* Antigenotoxic properties of *Terminalia arjuna* Bark extracts. - 6th ICMAA Arcachon, France, 1998. Dietary Antimutagens and Anticarcinogens. Session 3. 3-6.
645. *Shah G.M., Bhattachariya R.K.* Modulation by plant flavonoids and related phenolics of microsome catalyzed adduct formation between bens (a) pyrene and DNA - *Chem. Biol. Interact.*, 1986. **59**. N1. P. 1-15.
646. *Shamberger R.J.* The genotoxicity of selenium - *Mutat. Res.* 1985. **154**. P. 29-48.
647. *Shamberger R.J., Baughmant F.F., Kalchert S.J. et al.* Carcinogen-induced chromosomal breakage decreased by antioxidants - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1973. N 5, p. 1461.
648. *Shamberger R.J., Carlett C.L., Beaman K.D.* Antioxidants reduce the mutagenic effect of malonaldehyde and  $\beta$ -propiolactone - *Mutat. Res.* 1979. **66**. N 4, p. 349-355.
649. *Schaumann B., Johnson S.B., Wang N. et al.* Sister chromatid exchanges in adult epileptic patients on phenytoin therapy - *Environ. Mutagenesis* 1985. **7**. N 5, p. 711-714.
650. *Schmidt E., Bauchinger M.* Recovery of the chromosomal changes induced by occupational toluene exposure. - *Mutat. Res.*, 1985, **147**, N 5, p. 318-319.
651. *Schönbein C. F.* *Verh.naturf. Ges. Basel* 1,339. 1898. цит. по *Biochemica information II*, Mannheim Boehringer 1974, 112-114.
652. *Sram R.J., Dobias I, Pastorkova A. et al.* Effects of ascorbic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations in the peripheral lymphocytes of coal-far workers. - *Mutat. Res.*, 1983, **120**, N 2-3, p.181-186.
653. *Schwartz L.W.*, 1967, цит. по Семенову А.А. Природные противоопухолевые соединения. - Новосибирск: Наука, 1979, 222 С.
654. *Skórzyńska-Polit, Drazkiewicz M., Krupa Z.* The activity of the antioxidant system in cadmium-treated *Arabidopsis thaliana*. *Biol. Plant.* 2003/2004. 47-71-78.

655. *Scott D.L., Kollerher J.L., Monty S.* The influence of dietary selenium and vitamin E on glutathione peroxidase and glutathion in the rat. - *Biochem. et Biophys. Acta*, 1977, **497**, N 1, p. 218-224.
656. *Sentamour F.S., Jr. Demath P.* Identification of Gallery pear cultivars by peroxidase isozyme patterns - *J.Hered.*, 1980, **71**, N 6, p. 447-449.
657. *Senturia Y.D., Pekham C.S., Pekham M.J.* Children fathered by men treated for testicular cancer - *Lancet*, 1985, N 8458, p. 766-769.
658. *Serra-Majem L., Ribas L., Ingles C., Fuentes M., Lloveras G., Sallieras L.* Cyclamate consumption in Catalonia, Spain (1992): relationship with the Body Mass Indexs - Food additives and contaminants. Analysis surveillance evaluation control. ISSN 0265-203X. 1996, **13**, N6, 695-703.
659. *Shamberger R.J.* The genotoxicity of selenium - *Mutat. Res.* 1985, **154**, p. 29-48.
660. *Shamberger R.J., Baughmant F.F., Kalchert S.J. et al.* Carcinogen-induced chromosomal breakage decreased by antioxidants - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1973, N5, p. 1461.
661. *Shamberger R.J., Carlett C.L., Beaman K.D.* Antioxidants reduce the mutagenic effect of malonaldehyde and  $\beta$ -propiolactone - *Mutat. Res.* 1979. **66**. N 4, p. 349-355.
662. *Shane B.S., Scarlett-Krang J.M., Reid W. et al.* Mutagenicity of urine from greenhouse workers - *J. Toxicol. and Environ. Health.* 1988. **24**. N4, p. 429-437.
663. *Shankel D.* Introduction - In: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms*, New York, London, Plenum Press, 1986, p. 1-5.
664. *Shankel D., Kuo S., Heines C. et al.* Extrazellular itercception of mutagen - *Antimutagenesis and Anticancerogenesis mechanisms III*, New York, London, 1993, p. 65-74.
665. *Sheuermann D.W., De Grodt-Lasseel M.H.A.* Localisation of catalase and peroxidase activity in the liver of protopterus annectens - *Eur. J. Cell Biol.* 1980. **22**. N 1, p. 167.
666. *Shimoi K., Nakamura Y., Tomita I. et al.* Bioantimutagenic effects of tannic acid on UV and chemically induced mutagenesis in *Escherichia coli* B/r. - *Mutat. Res.* 1985. **149**. N 1, p. 17-23.
667. *Schmid E., Bauchinger M.* Recovery of the chromosomal changes induced by occupational toluene exposure - *Mutat. Res.* 1985. **147**. N 5. P. 318-319.
668. *Schneider J.E., Browning M.M., Floid R.A.* Ascorbate/ iron mediation of hydroxyl free radical damage to pBR322 plasmid DNA - *Free Radic. Biol. and Med.* 1988. **5**. N 5-6. C.287-295.
669. *Shull I.R., Buckmaster G.W., Cheeke P.R.* Effect of dietary selenium status on in vitro hepatic mixed-function oxidase enzymes of rats - *J. Environ. Patjol. and Toxicol.* 1979. **2**. N 4. P. 1127-1138.
670. *Simic M.G.* Mechanisms of inhibition of free-radical processes in

- mutagenesis and carcinogenesis - *Mutat. Res.* 1988. **202**. N 2, p. 377-386.
671. *Singh C., Olejczak J.* Modification of mutagenic efficiency of sodium azide - *Cytologia.* 1983. **48**. N 3, p. 437-444.
672. *Sinet P.M., Couturier I., Dutrillaux B. et al.* - *Exp. Cell Res.* 1976. **97**. P.47-55.
673. *Singh S.M., Reimer D., Flynn K.* In vivo induced genetic alterations associated with age and genotype dependent catalase levels in mice - *Amer. J. Hum. Genet.* 1982. **34**, N 6, p. 145.
674. *Smigematsu I., Kato H.* Late health effects among Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. - In: *Radiat. Risk Protest. 6<sup>th</sup> Int. Congr., Berlin, 7-12 May, 1984.1, Koln, 1984, p. 47-50.*
675. *Smith J., Hammerschmidt R.* Comparative study of acidic peroxidases associated with induced resistance in cucumber, muskmelon and watermelon. - *Phisiol. Molec. Plant Pathol.* 1987. **33**. N2, p.285-261. Bibliog. p.261.
676. *Sofuni T., Hatanaka M., Ishidate M.J.* Induction of chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells in a superoxide generating systems - *Mutat. Res.*1984, **130**, N5. P. 381.
677. *Sofuni T., Ishidate M.J.* - *Mutat. Res.*1984. **140**. P.27-31.
678. *Somville M., Remucle I.* Comparative study of mitochondrial and cytoplasmatic superoxide dismutase during ageing of human fibroblasts in culture. - In: «*Biol. and Clin. Aspects Superoxide And Superoxide Dismutase, Proc. Fed. Env. Biochem. Soc. Symp. N 62, Malta, 1-5 Oct. 1979*», New York e. a., 1980, p. 292-293.
679. *Soliman A.S., Al-Najjar N.R.* Cytological effects of fungicides. 2. Chromosomal aberrations induced by Vitavax-200 and Dithane-S-60 in meiotic cell of wheat and two related species. - *Cytologia*, 1980, **45**, N 1-2, p. 169-175.
680. *Soudamini K.K. and Kuttan R.* Chemoprotective effect of curcumin against cyclophosphamide toxicity. - *Indian Journal of Pharmacology*, 1991, **54**, 215-217.
681. *Spooner R.J., Percy R.A., Rumley A.C.* The effect of erythrocyte ageing on some vitamin and mineral dependent enzymes. - *Clin. Biochem.* 1979. **12**. N 6, p. 289-290.
682. *Stich H.F., Rosin M.P., Powrie W.D.* Comparative genotoxicity of phenolic compounds of plant origin - In: *Third ICEM, Abstr. 1981, IGEM, p. 88.*
683. *Stich H.F., Wu C., Powrie W.* Aspects food safety Symp. Food Safety metab. and "Nuts. - San Francisco Calif. 27-29. Act.1982" New York. London. 1984. P.1-29.
684. *Stubbs G., Harris I.R.* Peroxidase activity in rat liver nuclear envelope as a marker enzyme - *Biochem. Soc. Transact.* 1978. **6**. N 6, p. 1172-1174.
685. *Sudharsan R.A., Heddle I.A.* The effect of superoxide dismutase, cata-

- lase and on mitomycin C induced chromosomal Breakage in Fanconie anemia and normal fibroblasts as measured by the micronucleus method - *Mutat. Res.* 1980, **78**. N 1, p. 59-66.
686. *Sugimura T.* Cancer prevention: underlying principles and practical proposals -In: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II)*, Plenum Press, New York, London, 1990. P. 23-34.
687. *Sugimura T.* Nutrition and dietary carcinogens. - *Carcinogenesis*. 2000, vol. 21, p. 387-95.
688. *Sugie S., Okamoto K, Rahman K. M., et al.* Inhibitory effects of plumbagin and juglone on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats - *Cancer Lett* 1998. May 127:177-83.
689. *Sugiyama M., Ando A., Ogura E.* Effect of vitamin E on survival, glutathione reductase and formation of chromium (V) in Chinese hamster V-79 cells treated with sodium chromate (VI) - *Carcinogenesis*. 1989. **10**. N 4. P. 737-741.
690. *Surh Y.J., Park K.K. and Miller J.A.* Anticarcinogenic and antimutagenic activity of chlorophyllin, a potential chemopreventive agent. - *The Intern.Toxicologist*. Seattle, Washington. USA. Abstr. Of the Intern. Congress of Toxicology-VII.1995, 84-P-5.
691. *Summerfield F.W., Tappel Al.L.* Vitamin E protects against methyl ethyl ketone peroxidase-induced peroxidative damage to rat brain DNA - *Mutat. Res.* 1984. **124**. N 2. P.113-120.
692. *Suzuki N, Suzuki H.* Supression of UV mutagenecity of human interferon - *Mutat. Res.* 1988. **202**. N1. P.179-183.
693. *Tahvonon R., Kumpulainen J.* Lead and cadmium contents in porc, beef and chiken, and in pig and cow liver in Finland during - *Food additives and contaminants*.1994, **11**, N4, p. 415-426.
694. *Tan K.H., Mayer D.J., Gillies N. et al.* Detoxification of DNA hydroperoxide by glutathione transferases and the purification and characterization of glutathione transferases of the rat liver nucleus - *Biochem. J.* 1988. **254**. N 3. P. 841-845.
695. *Tan K.N., Mayer D.J., Ketterer B. et al.* Irradiated DNA as a substrate for glutathione transferases - *Int. J. Radiat. Biol.* 1988. **53**, N 6. P. 1003.
696. *Tan K.N., Mayer D.J., Ketterer B. et al.* A nuclear glutathione transferase with activity against irradiated DNA - *Int. J. Radiat. Biol.* 1988. **54**. N 5, p. 833.
697. *Tara M.S.* Cytological effects of fungicides plautvax and vitavax on somatic cells of *Allium cepa L.* - *Curr. Sci. (India)*. 1975. **44**. N 22. P. 813-814.
698. *Tawn E.J.* Cytogenetic analysis following internal deposition of plutonium - In: *3<sup>rd</sup> Int. Symp. Proc. Radiol. Prot. Adv. Theory and Pract.* Inverness, 1982. **1**. Berkeley.CA. P. 392-397.
699. *Tönnesen H.H.,Kristensen S.,Grinberg L.N.* Studies on curcumin and curcuminoids: XXV Inhibition of primaquine-induced lysis of human

- red blood cells by curcumin – International Pharmacology, 1994, **110**, 161-167.
700. *Theorell H.* - Archiv Keni. Mineral. Geol. 16A. N2, 1942.- цит. по Biochemica information II, Mannheim Boehringер 1974, 112-114.
701. *Theorell H. Menly A.* –Biochem Z. 1950.
702. *Thiagarajan D, Bennik MR, Bourquin LD, Maple JE, Seymour Em, Mridvika M.* Effects of soy protein consumption on colonic cell proliferation in humans - FASEB J 1999; 13: A370.
703. *Trichopoulou, A., Katsouyanni, K., Stuver, S., Tzala, L., Gnardellis, C., Rimm, E., and Trichopoulous D.* Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Creece – 1995. J. Natl. Cancer Inst., 87, 110-116.
704. *Tsuda H.* Chromosomal aberrations induced by hydrogen peroxide in cultured mammalian cells - J. Genet. 1981. **56**. N 1. P. 1-8.
705. *Tsuji J., Reitzel R.* Exposure of leaves of *Ar. thaliana* to silver nitrate induced localized changes in peroxidase activity - Annual Meetings of the Michigan Academy, Dearborn, Mich. Mich. Acad. 2001. **33**. №1, P.12.
706. *Tyler D.D.* Polarographic Assay and Intracellular Distribution of Super-oxide Dismutase in Rat Liver - Biochem. J., 1975, **147**, N 3, 493-504.
707. *Uejima M., Kinouchi T., Ogawa T.* et al. Antimutagenic substances in eno-kitake (*Flammulina velitipes*) - Mutat. Res. Environ. Mutagenes. and Related Subj. 1987. **182**. N 6. P. 382-383.
708. *Valenta L.* Thyroid peroxidase thyroglobulin, c AMP and DNA in human thyroid - J. Clin. Endocrinol. And Metaboli., **43**, N 2, 466-469.
709. *Valenta H., Goll M.* Determination of ochratoxin A in regional samples of cow s milk from Germany. – Food additives and contaminants. Analysis surveillance evaluation control. ISSN 0265-203X. 1996, **13**, N6, 669-676.
710. *Van Poppel G, Van den Berg H.* Vitamins and cancer - Cancer Lett. 1997. 114:195-202.
711. *Vance C.P., Andersen J.O., Sherwood R.T.* Soluble and cell wall peroxi-dase in rud cauarydrase in relation to disease resistance and localized lignin formation. - Plant. Physiol. 1976. **57**. N 6. P. 920-922.
712. *Vant Hoff J.* Relationships between mitotic cycle duration S-period and the average rate of DNA synthesis in the root meristem cells of several plants - Exper. Cell. Res. 1965. 39. P. 48-58.
713. *Venkatatesan N., and Chandrakasan G.* Modulation cyclophosphamide-induced earlu lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant - Molecular and Cellular Biochemistry. 1995, **142**, 79-87.
714. *Vernie L.N.* Selenium in carcinogenesis - Biochem. et Biophys. Acta: Rev. Cancer. 1984. 738 (CR 10). N 4. P. 203-217.
715. *Vibeke M. Breinholt, Nielsen, Brosen, Fuedberg.* Does metabolism by cytoxrome P-450 influence the Healt. Promoting effects of dietary flavonoids. - Drag Metabolism Reviews, 34, suppl.1, 2002, P. 210, p.105.

716. *Vigue F.* Utilization du systeme concanavaline-peroxidase – Dab pour e' identification des chromosomes humains – C. R. Soc. Biol. 1980, **173**, N4, 687-691.
717. *Visioli F., Gally C.* Olive oil: more than just oleic acid. - Amer. J. Clin Nutr. 2000, **72**, 853 -856.
718. *Vijaya K.C., Kamaiah N.J., Subadra J.* Cytological effects of fungicide nyetatin in *Allium cepa* - Indian J. Exp. Biol., 1977, **15**, N 11, p. 1071-1072.
719. *Von Hofe E, Newberne P.M., Kennedy A.R.* Inhibition of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal neoplasms by the Bowman-Birk protease inhibitor – Carcinogenesis 1991;12:2147-2150.
720. *Wanders R.J.A. Denis S.* Identification of superoxide dismutase in rat liver peroxisomes. – Borchim. biophys. acta. –1992. – 1115: - 259-262.
721. *Wagner H.* Phenolic compounds in plants of pharmaceutical interest. - Biochem. of plant phenolics. 1979. Vol. 12. p.589-616.
722. *Wagner R., Radman M.* Mismatch repair and human disease – DNA Repair Mechanisms: Inpact on Human Diseases and Cancer – New York ets.: Springer-Verlaq, 1995 – P.151-159.
723. *Wanee R. Kusarman, Anong Tepsuwan, Piengchai Kupradinum and Anchalee Ratanavila.* Antimutagenic and Anticarcinogenic Thai Vegetables - 5th ICMAA, 1996 Okayama University, Okayama, Yapan, 1996. P. 6-2, p.61.
724. *Wang SY, Jiao H.* Correlation of antioxidant capacities to oxygen radical scavenging enzyme activities in blackberry – J. Agr. Food. Chem. 2000. **48**:5672-5676.
725. *Wall M.E. Wani M.C. Huges T.L. et al.* Plant antimutagens. - In: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), New York, London, 1990, p. 61-78.
726. *Wall M.E., Wani M.C., Gaetano K. et al.* Plant antimutagenic agents. 4. Isolation and structure elucidation of maesol, an inactive constituent of *Maesa* spp - J. Natur. Prod. 1988, **51**, N 6, p. 1226-1231.
727. *Wallace S.S.* Environ. molec. Mutagenes. – 1988. – 12. –N4. –P. 431-477.
728. *Warholm M., Gutenberg C., Mannervick B.C. et al.* Purification of a new glutatione S-transferase (transferase, u) from Human liver having high activity with benzo(f) pyrene-4,5-oxidase - Biochem. Biophys. Res. Commun., 1981, **98**, p. 512.
729. *Wattenberg L.W.* Naturally occuring inhibitor of Chemical carcinogenesis - In: EC Miller et all (Rds) Naturally occuring carcinogens-mutagens of Carcinogenesis. Japan, 1985, Sci. Press. Tokyo. P.315-329.
730. *Wattenberg L.E.* Inhibition of carcinogenesis by naturally-occurring and synthetic compounds - In: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), NewYork, London, Plenum Press,1990, p.155-166.
731. *Wattenberg L.W.* An overview of chemoprevention: current status and

- future prospects - Proc. Soc.Exp.Biol.Med. , 1997, 216: 133-41.
732. *Wattenberg L.W.* Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tee -Food Chem. Toxicol. 1999, 37, p. 943-948.
733. *Wehner D.I., Duich I.M., Watschke T.L.* Separation of Kentucky bluegrass using peroxidase isoenzyme banding patterns - Crop. Sci., 1976, 16, N 4, p. 475-480.
734. *Werle-Schneider G., Hümmerich J., Bertram B., Popanda O., Bartsch H., Schmezer P.* Expression profiles of DNA repair genes in human lympho-blastoid cells exposed to (-)- epigallocatechin gallate - Ibid. - 2003. – P. 157.
735. *Wei H, Bowen R., Cai Q., Barnes S., Wang Y.* Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. – Proc. Soc. Exp. Biol. Med.1995. 208:124-130.
736. *Weisburger J.H.* Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. – Am j. Clin nutr 1992;53 (Suppl.):2226S-2237S.
737. *Weisburger J.H.* Antimutagenesis and anticarcinogenesis, from the past to the future - Mut. Res. 2001. 480. 23-35.
738. *Weisburger J.H.* Lifestyle, health and disease prevention: the underlying mechanisms. - European Journal of Cancer Prevention 2002, 11, (Suppl. 2), S1-S7.
739. *Weisburger J.H., Jones R.C.* Prevention of formation of important mutagens/carcinogens in the human food chain. - In: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms (II), New York, London, Plenum Press, 1990, p. 105-118.
740. *Weisburger, T., Reder B, Rose D et. al.* Protective mechanisms of dietary fibers in nutritional carcinogenesis mechanisms - In: Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms 3, Plenum press. New York. London.1993. P.45-64.
741. *Weisburger J.H., Fiala E.C., Chen W., Sohn O.-S., Haraet J.* Effective prevention of important cancers based on uderlying mechanisms. - 5<sup>th</sup> ICMAA, Japan.1996, 7-11, p.75.
742. *Weitberg A.B.* The effect of L-2-oxothiazolidine on glutathione levels in cultured mammalian cells - Mutat. Res., 1987, 191, N 3-4, p. 189-191.
743. *Weitberg A.B., Weitzman S.F.* The effect of vitamin C on oxygen radical – induced sister-chromatid exchanges – Mutat. Res. 1984. 144. P. 23-26.
744. *Westergaard M.* Chemical mutagenesis in relation to the concert of the gene. - Experientia. 1957.13. P. 224.
745. *Whiting R.F., Wei L., Stich H.F.* Enhancement by transition metals of unscheduled DNA synthesis induced by isoniasid and related hydrazines in cultured normal and xeroderma pigmentosum human cells. - Mutat. Res. 1979. 62. N 3, P. 505-515.
746. *Whiting R.F., Wei L., Stich H.F.* Enhancement by glutathione of the

- mutagenicity - 11th Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc. Nashville.Tenn., 16-19 March 1980, Program and Abstr. Bethesda, Md, s. a., p. 115-116.
747. *Whiting R.F., Wei L., Stich H.F.* Enhancement by glutathione of the mutagenicity of selenium compounds mammalian cells - *Environ. Mutagenes*, 1980, 2, N 2, p. 290-291.
748. *Wietrzyk J., Grynkiewicz G., Opolski A* - Phytoestrogens in cancer orevention and therapy – mechanisms of their biological activity - *Anticancer Res.* – 2005 – 25, № 3C. – с. 2357-2366.
749. *Wilpart M.A Speder A., Ninane P. et al.* Antimutagenic effects of natural and synthetic hormonal steroids – *J. Teratogen, Carcinogen and Mutagen*, 1986, 6, №4, p.265-273.
750. *Williams G.M.* The use of liver epithelial cultures for the study of chemical carcinogenesis - *Amer. J. Pathol.*, 1976, 85, N 3, p. 740-754.
751. *Williams G.M., Iatropoulos M.J., Jeffrey A.M.* Anticarcinogenicity of monocyclic phenolic compounds - *European Journal of Cancer Prevention*, 11, Suppl.2, 2002a, S.101-107.
752. *Williams G.M., Iatropoulos M.J., Jeffrey A.M. and Shirai, T.* Protective effect of acetaminophen against colon cancer initiation effects of 3,2'dimethyl-4-aminobiphenyl in rats – 2002b. *Europ. J. Cancer Prev.*, 11, 1-11.
753. *Wilson P.S., Judson G.J.* Glutathione peroxidase activity in bovine and ovine erythrocytes in relation to blood selenium concentration – “*Brit. Vet. J.*” 1976. 132, N4, 428-434.
754. *Wolff S., Luippold H.E.* Metabolism and chromosome. – Break rejoining. - *Science*.1955. 122, p. 231-232.
755. *Wolff S., Luippold H.E.* The production of two chemically different types of chromosomal break's by ionizing radiation - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1956. 42. p. 510-514.
756. *Wolff S., Luippold H.E.* Modification of chromosomal aberration yield by postirradiation treatment - *Genetics*, 1958, 43, p. 493-501.
757. *Wolff S.* The repair of x-ray induced chromosome aberrations in stimulated and unstimulated human lymphocytes - *Mutat. Res.* 1972. 15, p. 435-444.
758. *Wongwiwat Tassaneeyakil, Donald J. Birkett, John O. Miners.* The inhibition of human hepatic CYP2E1 by selected clinically use drugs- *ISSX Proceedings*. 13.5<sup>th</sup> Intern. ISSX Meeting Cairns, Australia.1998, 85, p. 45.
759. *Wood R.D. Michell. Sgouros J. Lindahl T.* Human DNA repair genes – *Science*.– 2001. –291. –P. 1284-1289
760. *Xia Lihua, Guo Jixun.* - Yinguong shegtai xuebao. *Chin J. Appl. Ecol.* 2000. 11, N5, C. 699-702.
761. *Xiao S., Jacobson-Kram D., Piantadosi S. et al.* Increased chromosomal radiointensivity in patients undergoing radioimmunoglobulin therapy -

- Mutat. Res. 1989. **227**. N 1. P. 39-45.
762. *Xu Houen, Chen Jidi, Zhou Zongcan, Zhao Yuying, Gao Guangina, Jia Fenglan, Shang Langin, and Hao Weidong.* Antimutagenesis of Chinese fruits. - 5<sup>th</sup> ICMAA, 1996 Okayama University, Okayama, Japan 6-3. P.63.
763. *Xu Guo-hua, Shi Guo-xin, Lio Li, Ding Xiao-ya, Chen Guo-xiang, Wu Gu-rong, Zang Shao-Ling* - Xibei zhiwu xuebao. Acta Bot. Boreali-Occident. Sin. 2000. **20**, N6. C. 1034-1040.
764. *Yamada M., Tsuda M., Nagao M. et al.* Degradation of mutagens from pyrolysates of tryptophan, glutamic acid and globulin by myeloperoxidase - Bioche`m. Biophys. Res. Commun. 1979. **90**. N 3. P. 769-776.
765. *Yamamoto N., Saito S.S., Sakurada T. Yoshide Y.* Increased peroxidase activity in Pender's syndrome with hypothyroidism - Tohoku J. Exp. Md. 1976. **119**. N 2. P. 103-113.
766. *Yang C.S., Landau J.M.* Effects of tea consumption on nutrition and health - J.Nutr. 2000, **130**, p. 2409-2412.
767. *Yang G.Y., Liao J., Li C., et al.* Effects of black and green tea polyphenols on c-jun phosphorylation and H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> production in transformed and non-transformed human bronchial cell lines: possible mechanisms of cell growth inhibition and apoptosis induction - Carcinogenesis, 2000, **21**, 2035 - 2039.
768. *Yang G.Y., Prabhu S., Landau J.* Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. - J. "Drug metabolism reviews" 2001, N **3&4**, pp.237-254.
769. *Yankoulov M.T., Mechandzhiev A.D.* Modifying the effects of gamma-rays ley cytochrome C in Pisum sativum L. and H. vulgare - Докл. Болг. АН.1979. **32**. N7. P. 969-972.
770. *Yost F., Fridovich I.* An iron-containing superoxide dismutase from *Escherichia coli*. - J. Biol. Chem.1973. - 248: - 4905- 4908.
771. *Zhang Y.X., Chen, and Y.Yu.* Antimutagenic effect of garlic (*Allium sativum* L.) on 4NQO induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2. - Mutat. Res.1989. **227**; 215-219.
772. *Zhang Qing-Yu., Wu SW., Guengerich P.F., Kaminsky L.S.* The effects of metals on PAN genotoxicity. -J. Drug Metabolism Reviews. 12<sup>th</sup> North American ISSX Meeting. 2003. Providence, Rhode Island. **35**, suppl. 2, p. 226. P. 452.
773. *Zhu, Y.P., S.-W Su, and C.-H. Li.* Growth-inhibition effects of oleic acid, linoleic acid, and their methyl esters on transplanted tumors in mice. -J. Natl. Cancer Inst. 1989 - **81**:1302-1306.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>1. АНТИМУТАГЕНЕЗ: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Хронология развития проблемы антимутагенеза и антиканцерогенеза.....	8
1.2. Системы поиска и сравнительной оценки антимутагенов.....	15
1.3. Проблемы терминологии и сравнительной оценки антимутагенов и антиканцерогенов.....	19
1.4. Механизм действия антимутагенов и антиканцерогенов. Пути и механизмы действия антимутагенов и антиканцерогенов.....	22
<b>2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ.....</b>	<b>35</b>
2.1. Общая характеристика роли антиоксидантов в мутационном процессе.....	35
2.2. Генозащитные эффекты.....	37
<b>3. РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ.....</b>	<b>85</b>
3.1. Влияние экстремальных факторов на активацию пероксидазных ферментов.....	87
3.2. Исследование характера мутабельности хромосом и пероксидазной активности при действии мутагенных и антимутагенных факторов.....	95
<b>4. МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТА СРЕДОВЫХ МУТАГЕНОВ ОКСИДАЗНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ.....</b>	<b>104</b>
4.1. Генетические эффекты полиеновых антибиотиков и их модификация.....	105
4.2. Действие полиеновых антибиотиков на клеточную пролиферацию.....	111
4.3. Влияние антиоксидантных ферментов на индуцированную антибиотиками мутабельность.....	114

4.4. Исследование цитогенетической активности новых бифункциональных алкилирующих соединений.....	117
4.5. Влияние глутатиона и пероксидазы на мутабельность, индуцированную диоксидином и фтористым натрием.....	122
4.6. Влияние оксидазных ферментов на мутабельность, индуцированную пестицидами.....	126
<b>5. РАСТИТЕЛЬНЫЕ БИОКОМПЛЕКСЫ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ МУТАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОРГАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТОВ СРЕДЫ.....</b>	<b>133</b>
5.1. Эффекты фенольных, полифенольных соединений и флавоноидов.....	135
5.2. Композиции.....	160
<b>6. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИМУТАГЕНЕЗА.....</b>	<b>172</b>
6.1. Основные направления прикладного антимутагенеза.....	172
6.2. Влияние пищи и пищевых компонентов на генетическое здоровье человека.....	174
6.3. Роль микропитания в профилактике генетических повреждений и их предотвращении.....	175
6.4. Роль микропитания в химиотерапии.....	179
6.5. Антимутагенез и охрана биоразнообразия.....	188
6.6. Антимутагенез и устойчивое человеческое развитие.....	189
Заключение.....	191
Литература.....	198

R.A.Ağabəyli

*Bioantioksidantlar: genetik davamlılıqda  
və biomüxtəlifliyin mühafizəsində rolu*

Bakı - «Elm» - 2008

**R.A.Agabeyli**

***Bioantioxidants: Role in Genetically Resistance  
and Biodiversity Conservation***

**Baku - «Elm» - 2008**

**Р.А.Агабейли**

***Биоантиоксиданты: роль в генетической устойчивости  
и охране биоразнообразия***

**Баку – «Элм» – 2008**

Редакционно-Издательский и Полиграфический Центр «Элм»

Директор: **Ш.Алышанлы**

Гл.редактор: **Т.Керимли**

Директор типографии: **А.Мамедов**

Компьютерное оформление: **А.Керимов**

Технический редактор: **Т.Агаев**

Формат 70x100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Объем 16 п.л.

Тираж 500. Заказ №13

Цена договорная.

Отпечатано в типографии РИПЦ «ЭЛМ»  
(Баку, ул.Истиглалият, 8).