

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

©2020 г. Г.А. БЕЛИЦКИЙ¹, К.И. КИРСАНОВ^{1,2*},
Е.А. ЛЕСОВАЯ^{1,3}, М.Г. ЯКУБОВСКАЯ¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Рязанский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, Рязань

I. Введение. II. Основные механизмы канцерогенного действия лекарственных препаратов. III. Препараты, не относящиеся к противоопухолевым. IV. Противоопухолевые химиопрепараты. V. Полиморфизм систем репарации днк как модификатор лекарственного канцерогенеза. VI. Снижение риска лекарственного канцерогенеза в процессе химиотерапии. VII. Ингибирование лекарственного канцерогенеза по окончании курса химиотерапии. VIII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Злокачественный рост у человека инициируется комбинацией множества факторов, в числе которых находится и ряд лекарственных препаратов. Канцерогенное действие части из них прямо связано с лечебным, у других оно является побочным. Большинство соединений первой группы представлено противоопухолевыми цитоста-

Принятые сокращения: ДМБА – 7,12-диметилбенз(а)антрацен; ДЭС – диэтилстильбэстрол; МАИР – международное агентство по изучению рака; 5 α P – 5- α -редуктаза; 5-mC – 5-метилцитозин; 8-OHdG – 8-гидрокси-29-дезоксиаденозин; ABVD – адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; As3MT – арсенитметилтрансфераза; CES1 – карбоксилэстераза 1; CES2 – карбоксилэстераза 2; CMF – циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил; CYP – изоформы цитохрома P450; EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат; GSTP1 – глутатион-S-трансфераза P1; GSTT1 – глутатион-S-трансфераза T1; HR – гомологичная рекомбинация; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа;

Окончание Принятых сокращений см. сл. стр.

*Адрес для корреспонденции: kkirsanov85@yandex.ru

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-15-01526.

тиками, ко второй относятся анальгетики-антипиретики, иммуномодуляторы, гормональные препараты, некоторые лекарства природного происхождения и другие, список которых постоянно пополняется по мере появления новых данных эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Основным контингентом высокого риска лекарственных опухолей являются больные, излеченные в детстве или в относительно молодом возрасте от злокачественных новообразований. Масштаб проблемы таков, что только в США их количество приближается к 20% всех первично регистрируемых онкологических заболеваний, а общее число излеченных больных, подверженных этому риску, превышает 13 миллионов человек.

Отличительной особенностью лекарственного канцерогенеза в случае цитотоксической химиотерапии является то, что известен характер канцерогенного воздействия, время его начала и окончания и что латентный период может длиться несколько лет. Последнее наиболее важно, так как это время может быть использовано для ингибирования процесса. Поскольку все события в данном случае подчиняются законам химического канцерогенеза, данный период представляет собой стадию промоции, когда инициирующее канцерогенез действие цитостатиков закончилось, и происходит эволюция клонов, находящихся на разных стадиях опухолевой трансформации. В связи с этим, для предотвращения вторичных опухолей необходимо знать механизмы лекарственного канцерогенеза, включающие особенности метаболических превращений примененных цитостатиков и характер вызванных ими генетических и эпигенетических повреждений. Кроме того, для оценки индивидуального риска необходимо в каждом случае знать варианты полиморфизма систем метаболизма и репарации.

В данном обзоре представлены данные о роли этих систем в механизме лекарственного канцерогенеза и влиянии их полиморфизма на степень риска. Рассмотрены возможности предотвращения лекарственных опухолей на стадии инициации и промоции канцерогенеза.

Принятые сокращения (окончание): miR – микроРНК; MMR – репарация мисмэтчей; МОРР – мехлоретамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон; NQO1 – НАД(Ф)-Н:хиноокси редуктаза; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; R-СНОР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон; R-СНVP – циклофосфамид, доксорубин, этопозид и преднизолон; R-CVP – циклофосфамид, винкристин и преднизолон; R-FCM – флударабин, циклофосфамид и митоксантрон; R-MCP – митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон; SULT – сульфотрансфераза; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; UGT – УДФ-глюкуронилтрансфераза; VMF – винкристин, метотрексат, 5-фторурацил.

II. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Генотоксические механизмы действия канцерогенных химиопрепаратов состоят в том, что они вызывают малигнизацию нормальных клеток путем нелетального повреждения структуры ДНК, в результате которого нарушается стабильность генома и утрачивается контроль клеточной пролиферации. Генотоксические канцерогены делятся на агенты прямого действия и проканцерогены, которые в процессе взаимодействия с ферментами клетки превращаются в активные производные.

Прямые канцерогены превращаются в водной фазе в электрофильные молекулы, которые взаимодействуют с нуклеофильными мишенями клеточных макромолекул и нарушают их функции (рис. 1). При этом в результате ковалентного связывания образуются ДНК-аддукты, что считается первым событием цитотоксического и канцерогенного действия препарата. К прямым канцерогенам относятся соединения начального периода химиотерапии - азотистый иприт, бэта-пропиолактон, N-нитрозоалкилмочевины, этиленимины и ряд других.

Проканцерогенные препараты (циклофосфамид, изофосфамид, дакарбазин, доксорубицин и др.) на первой стадии превращаются в электрофильные метаболиты главным образом изоформами цитохрома P450 (CYP), и в меньшей степени – оксидазами, гидроксилазами и другими ферментами. На второй стадии метаболизма происходит нейтрализация электрофилов ацилтрансферазами, сульфотрансферазами, глутатион-S-трансферазами (GSTP1; GSTT1), НАД(Ф)-Н:хинон оксиредуктазой 1 (NQO1), и УДФ-глюкуронилтрансферазой (UGT). GSTP1 и GSTT1 инактивируют метаболиты доксорубицина, ломустина, хлорамбуцила, бусульфана, цисплатина, циклофосфамида и др, а NQO1 превращает образующиеся хиноны в менее активные гидрохиноны. Таким образом, взаимодействие канцерогенов с ферментами метаболизма ксенобиотиков является первым событием химического канцерогенеза. Его исход связан с балансом систем активации и детоксикации, что в значительной мере определяет как лечебный эффект препарата, так и индивидуальный риск канцерогенного действия.



Рис. 1. Инициация канцерогенеза генотоксическими цитостатиками.

GST – глутатион-S-трансферазы; UGT – УДФ-глюкуронилтрансфераза; NQO1 – НАД(Ф)Н-хинонредуктазы.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Эпигенетический механизм канцерогенеза предполагает возможность злокачественной трансформации клеток в результате наследуемых изменений экспрессии генов без нарушения последовательности ДНК, как это происходит в эмбриогенезе при дифференцировке. В настоящее время рассматриваются три основных механизма наследуемых эпигенетических модификаций, играющих роль в канцерогенезе: метилирование ДНК, изменение гистонового кода и изменение экспрессии микроРНК.

Метилирование промоторных областей репрессирует транскрипцию многих генов, в том числе и супрессоров. Обратный процесс осуществляется с помощью метилтрансфераз, которые захватывают метильные группы и восстанавливают исходную структуру ДНК.

Метилированные динуклеотиды CpG могут и без участия генотоксических канцерогенов провоцировать структурные изменения ДНК, приводящие к опухолевой трансформации клетки. Это связано с нестабильностью 5-метилцитозина (5-mC), который легко теряет аминогруппу, в результате чего образуется тимин, не распознаваемый системами репарации. Сайты CpG, содержащие 5-mC рассматриваются как эндогенные мутагены, источники C–T и G–A транзиций. У человека половина инактивирующих точечных мутаций в кодирующей области TP53 обусловлены наличием 5-mC [1–4].

Изменение гистонового кода также является одним из существенных механизмов канцерогенеза, поскольку приводит к нарушению работы контрольных точек клеточного цикла, транскрипции, репликации и процессов репарации ДНК. Например, при изменении структуры гистона H4 нарушается функционирование комплекса NuA4 (H4/H2A ацетилтрансферазы), и как следствие, репарации ДНК [5].

Таким образом, эпигенетические изменения могут приводить к структурным изменениям генома, которых бывает достаточно для нарушения нормального интегрированного поведения клетки [6–8]. Третий механизм связан с микроРНК (miR), которые могут поддерживать в ряду поколений измененную экспрессию генов. В качестве негативных регуляторов сигнального каскада, miR влияют на многие основные процессы, в том числе пролиферацию и апоптоз. В этом качестве они могут репрессировать и дерепрессировать гены, существенные для канцерогенеза. В частности, miR-84 подавляет экспрессию RAS путем интерференции с РНК. miR-15a и miR-16-1 функционируют как супрессоры опухолевого роста в стволовых клетках лейкоцитарного роста крови человека, ингибируя биосинтез антиапоптотического белка BCL2, уровень содержания которого существенно для выживания лейкозных клеток [9–11].

Связь генетических и эпигенетических изменений в процессе канцерогенеза представляется «дорогой с двухсторонним движением» (рис. 2). С одной стороны, генетические изменения могут влиять на эпигенетику, а с другой эпигеномные модификации могут служить основой для структурных изменений ДНК [12, 13].

Генотоксические канцерогены способны вызывать целый ряд эпигенетических изменений. Они влияют на метилирование ДНК, изменяя активность ДНК-метилтрансфераз и ацетилирование гистонов, что приводит к изменению активности ферментных систем, необходимых для активации/детоксикации канцерогенных ксенобиотиков. Генотоксические канцерогены влияют также на экспрессию микроРНК, которые в свою очередь изменяют активность систем,

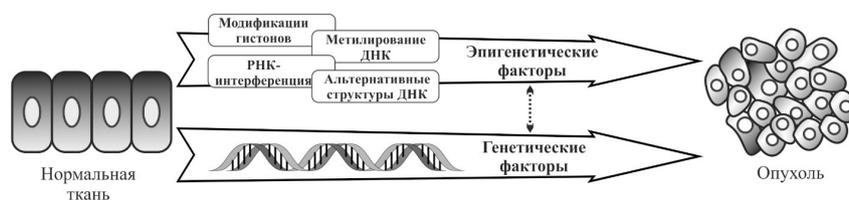


Рис. 2. Взаимосвязь генетических и эпигенетических факторов канцерогенеза.

связанных с канцерогенезом. Так, гиперэкспрессия miR-181a-1-3p приводит к ингибированию активности MGMT – одного из генов репарации генотоксических повреждений и тем самым стимулирует индукцию опухолей.

Становится очевидным, что в канцерогенезе генетические и эпигенетические изменения настолько тесно связаны, что трудно бывает выявить, какие из них первичны и какие вторичны [12].

III. ПРЕПАРАТЫ, НЕ ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ

МЫШЬЯК-СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Вызывают рак кожи, мочевого пузыря и легких. Лекарственные препараты с мышьяком многочисленны. Они присутствуют во всех фармакопейных справочниках, хотя и заменяются постепенно новыми соединениями. Наиболее известны из них аминарсон, миарсенол и новарсенол, применявшиеся для лечения сифилиса и протозойных заболеваний. Дуплекс – раствор мышьяковокислого натрия с нитратом стрихнина, назначался в качестве общеукрепляющего и тонизирующего средства. Арсенит калия (фаулеров раствор) был показан при истощении, неврастении и малокровии. Для лечения анемии используют «таблетки Бло», включающие сульфат закисного железа и мышьяковистый ангидрид, который до последнего времени использовался как некротизирующее средство при кожных болезнях и в стоматологии для разрушения пульпы зуба. В настоящее время с помощью триоксида мышьяка в сочетании с ретиноевой кислотой удается добиться полной молекулярной и цитогенетической ремиссии промиелоцитарного лейкоза [14].

Мышьяк отнесен Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) к первой группе канцерогенной опасности для человека, т.е. к несомненным канцерогенам. Мировой масштаб этой опасности связан с тем, что в грунтовых водах и, соответственно, питьевой воде



Рис. 3 Механизмы канцерогенного действия мышьяка.

70 стран на пяти континентах с населением более 200 миллионов человек содержание неорганического мышьяка и его пентавалентного производного в десятки и сотни раз превышает предельно допустимую концентрацию, установленную ВОЗ на уровне 10 мкг/л [15–17].

Одним из основных генотоксических механизмов канцерогенного действия мышьяка является окислительный стресс (рис. 3). На эпигенетическом уровне он изменяет метилирование ДНК, метилирование и фосфорилирование/ацетилирование гистонов, а также экспрессию микроРНК. Кроме того, он известен как иммуносупрессор.

В первом случае мышьяк после превращения в метилированное производное вызывает кислородный взрыв с образованием перекиси водорода и супероксид-аниона. В результате атаки ДНК образуется 8-гидрокси-29-дезоксиаденозин (8-OHdG), вызывающий конверсию G>T и связанную с ней трансверсию GC>TA. Для индуцированных мышьяком карцином кожи характерны мутации и нестабильность ДНК митохондрий, как следствие действия активного кислорода [18, 19].

Поскольку он также обладает способностью ингибировать репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов, другим механизмом его канцерогенного действия является индукция несбалансированных хромосомных перестроек и вследствие этого - изменение копийности локусов в том числе онкогенных и супрессорных.

Гипометилирование ДНК происходит в результате конкуренции мышьяка за метильные группы с ДНК-метилтрансферазами, поскольку метилирование является основным механизмом его биоло-

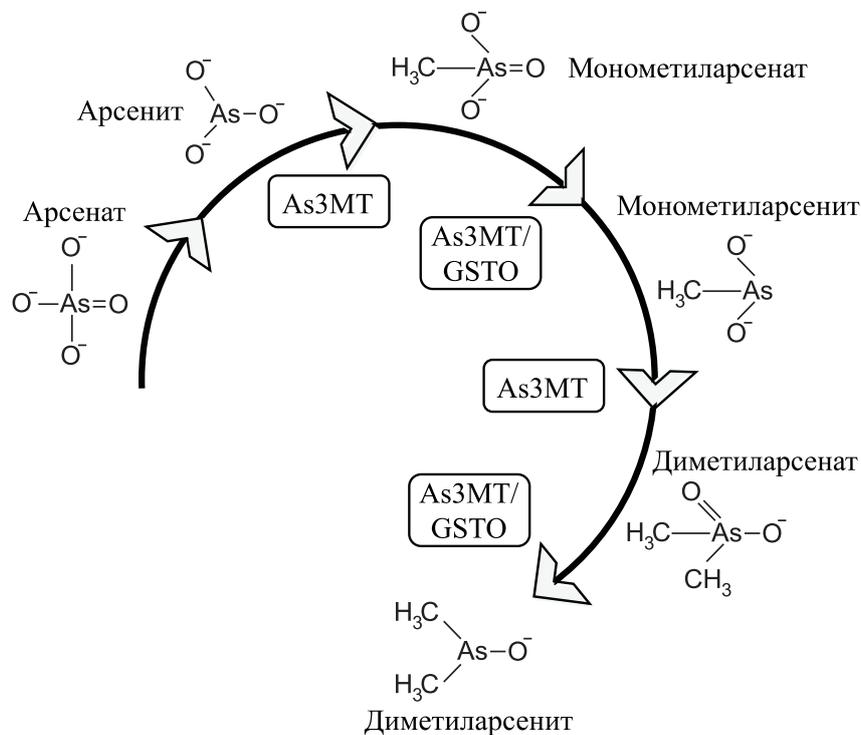


Рис. 4. Окислительное метилирование мышьяка.

гической активации (рис. 4). Полиморфизм активирующей мышьяк арсенитметилтрансферазы (As3MT), которая переносит на его трехвалентную форму метильную группу с S-аденозил-L-метионина, так же, как и детоксицирующей глутатион-S-трансферазы (GSTT1), играют большую роль в формировании индивидуального риска. Показано, что повышенная экспрессия As3MT и нулевой вариант GSTT1 увеличивает риск возникновения рака мочевого пузыря и базальноклеточных карцином кожи [20, 21].

Происходящее на фоне тотального гипометилирования гиперметилирование специфических промоторов изменяет экспрессию многих ключевых генов, в том числе и супрессоров. В частности, это показано для CDKN2A (p16), RB, VHL, p15, BRCA1, RASSF1A, LKB1, MTHFR и CDH1.

Кроме того, индукцию кислородного взрыва связывают с экспрессией некодирующих РНК, в том числе с наиболее изученной miR-21, которая запускает окислительный стресс путем активации цито-

хрома b регуляторным белком p47-phox. Помимо индукции активного кислорода miR-21 ингибирует ряд супрессоров, связанных с контролем пролиферации и апоптоза. По одному из механизмов она ингибирует стимулятор апоптоза PDCD4, будучи комплементарна концевому сайту 3'UTR его матричной РНК [19, 22, 23].

Промоции канцерогенеза способствует то, что даже небольшие концентрации мышьяка при хроническом воздействии ингибируют клеточный иммунитет, снижая активность и число Т-клеток, а также созревание макрофагов, их дифференцировку и способность к фагоцитозу [24].

Наконец, имеются данные о том, что мышьяк стимулирует в опухолях образование резистентных к терапии стволовых клонов, экспрессирующих характерные для них гены Sox2, KLF4, Oct4, Nanog и тус [25].

ФЕНАЦЕТИН И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Канцерогенными свойствами обладает фенацетин (р-этоксацетанид), применявшийся в качестве анальгетика и антипиретика с 1897 года. Прием 1 г в день в течение 3 лет оказался достаточным для развития рака почечных лоханок, которому предшествовал папиллярный некроз и интерстициальный нефрит. Заменителем стал его менее токсичный метаболит ацетаминофен (парацетамол), который при злоупотреблении или при совместном применении с индукторами цитохрома P450 (барбитураты, глюкокортикоиды, антигистамины) и алкоголем также может повреждать печень и почки (рис. 5). В связи с этим его применение запрещено в Европе и США. Эпидемиологических данных, которые бы позволили включить ацетаминофен в список предполагаемых канцерогенов человека, пока недостаточно. Нет их для аспирина и ряда других нестероидных противовоспалительных препаратов, большие дозы которых также токсичны и, в принципе, могут увеличивать риск возникновения опухолей. В процессе метаболизма фенацетин окисляется цитохромом P450 2E1 до высокореактивного N-ацетил-р-бензохинонимина, который образует аддукты с макромолекулами клетки и является непосредственным цитотоксическим и канцерогенным производным [26, 27]. Полиморфизм активирующего фенацетин цитохрома P450 2E1 и ферментов, детоксицирующих его производные (УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), сульфотрансферазы (SULT) и глутатион-S-трансферазы (GST)), определяет образование аддуктов, связанных с макромолекулами клетки и, при прочих равных условиях, канцерогенный риск [28–30].

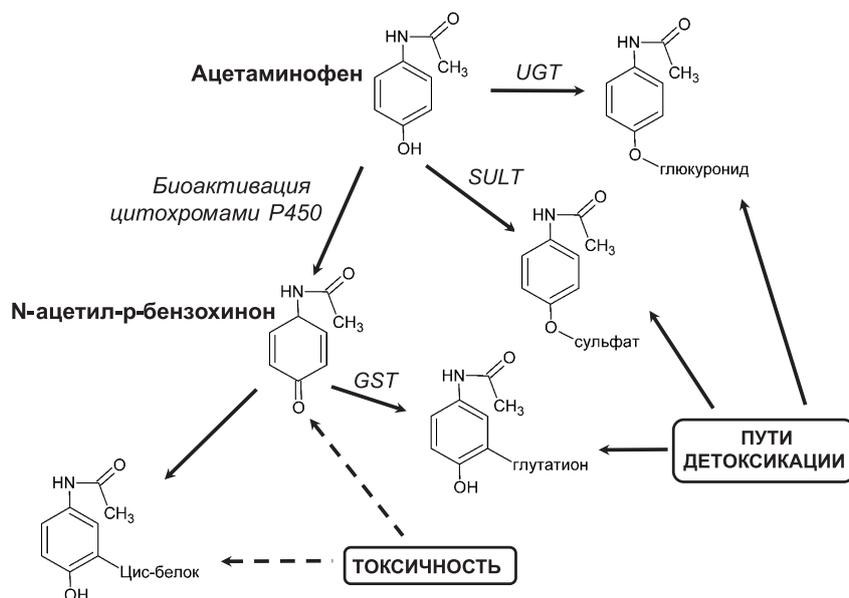


Рис. 5. Метаболизм фенацетина.

НАТУРАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ И ДИЭТИЛСТИЛЬБЕСТРОЛ

Диэтилстильбэстрол (ДЭС) – нестероидный синтетический эстроген, применявшийся для предотвращения самопроизвольных аборт. Свойства трансплацентарного канцерогена были обнаружены после его применения в мировом масштабе в течение 20 лет, с 1940-х по 1960-е годы примерно у 5 миллионов женщин. У части девочек, рожденных от сохранённой с помощью ДЭС беременности, возникли светлоклеточные опухоли влагалища, которые до этого описывались как казуистика, а во взрослом состоянии была повышена частота опухолей молочной железы. Показано также, что предрасположенность к опухолям половой сферы и молочных желез сохранялась и у потомков второго поколения.

Заместительная гормональная терапия, на основе натурального эстрогена или комбинации эстрогена с прогестероном, в случае если она проводится более 5 лет, также повышает риск возникновения рака молочной железы или эндометрия.

Существенно, что ДЭС и другие эстрогены до настоящего времени продолжают использоваться в сельском хозяйстве для ускорения роста мышечной массы у рогатого скота, птицы и свиней. Их содержание в мясе строго регламентируется, но тем не менее определенные их

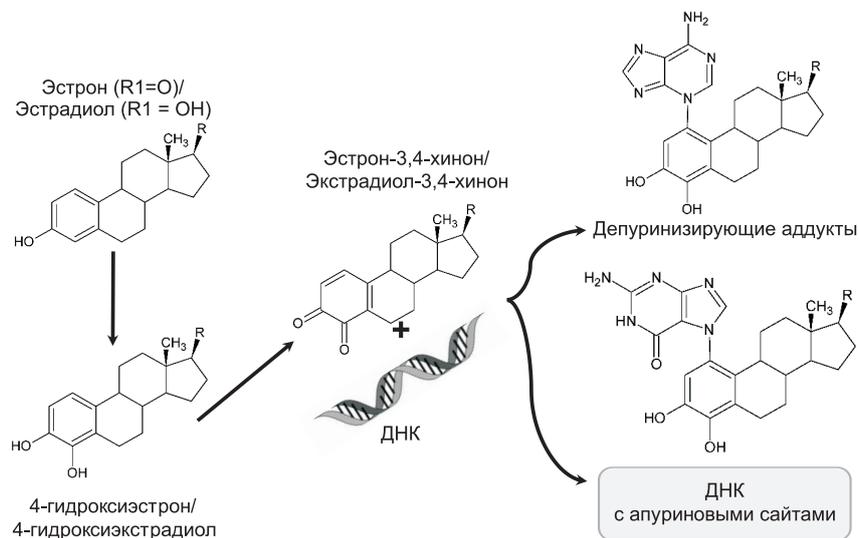


Рис. 6. Основной механизм генотоксического действия эстрогенов.

количества поступают с пищей в организмы миллионов людей с различной чувствительностью к этим соединениям.

Известны два основных механизма канцерогенного действия эстрадиола и ДЭС – генотоксический и эпигенетический. Первый основан на способности метаболитов ДЭС и эстрадиола ковалентно связываться с ДНК, образуя аддукты.

Предварительно эти соединения метаболизируются изоформами цитохрома Р450 до соответствующих катехолов, которые далее окисляются до хинонов (рис. 6). В частности, генотоксическими свойствами обладают катехолэстрогены из 2-гидрокси- и 4-гидрокси производных, образующие в ДНК депуризирующие аддукты по аденину и гуанину. Их ошибочная репарация может приводить к мутациям, инициирующим канцерогенез [31, 32].

Е1(Е2)–эстроны (эстрадиолы) превращаются с помощью СУР1В1 в 4-оксипроизводные, которые, окисляясь, дают хиноны Е1(Е2)–3,4Q, образующие в ДНК депуризирующие аддукты по N7-гуанину и N3-аденину. Ошибки в их репарации могут вызывать мутации в критических для канцерогенеза последовательностях.

Второй механизм связан со стимуляцией размножения клеток эстрогензависимых органов, которая усиливает пролиферацию предопухолевых клонов и играет большую роль в промоции и прогрессии канцерогенеза. Важной составляющей эпигенетического действия

эстрогенов является их способность усиливать метилирование ДНК, вызывать модификацию гистонов и влиять на экспрессию ряда микроРНК. Эти стабильные изменения, сохраняясь в клетках эмбриональных зачатков молочной железы и половых органов, могут активировать/инактивировать гены, влияющие на стволовые клетки, и таким образом предотвращать дифференцировку их потомков. В частности, повышенное метилирование промоторов было обнаружено в группе PcG-зависимых генов. В результате нарушалось ремоделирование хроматина, которое имело стабильный характер вплоть до наследования потомками. Это было продемонстрировано в экспериментах на потомках мышей, обработанных ДЭС, у которых наблюдалось стойкое повышение экспрессии протоонкогенов *c-fos*, *c-jun*, и *c-myc* [33–37].

Важную роль играет также и активность ароматазы (CYP19), с которой связано образование эстрогенов из андростендиона и тестостерона, другим фактором являются ферменты детоксикации катехолов путем конъюгации с образованием глюкуронидов и сульфатов. Гормональный механизм канцерогенеза состоит в стимулировании пролиферации клеток гормонзависимых органов и играет роль в промоции и прогрессии канцерогенеза. Он связан с полиморфизмом эстрогенового рецептора и путей переноса сигнала в ядро. [31, 36].

АРИСТОЛОХИЕВАЯ КИСЛОТА

Нефропатия с исходом в малигнизацию уротелия верхних мочевыводящих путей угрожает потребителям традиционных препаратов китайской медицины или пищевых добавок для похудения, содержащих листья травянистой лианы кирказон. Впервые на эти препараты обратили внимание в начале 90-х годов в Бельгии, когда у женщин, использовавших эти препараты для похудения, были обнаружены опухоли почечных лоханок. Ввоз и использование этих препаратов в России запрещен с 2008 года. В настоящее время четко показано, что причиной заболевания является аристолохиевая кислота, которая содержится в растениях семейства кирказоновых (*Aristolochiaceae*), растущих преимущественно в тропиках и субтропиках. Одна из разновидностей этого растения засоряет посевы пшеницы на Балканах и является причиной балканской эндемической нефропатии, которая сочетается с развитием рака почек, почечных лоханок, мочеточников и реже уретры. Болезнь поражает жителей сельской местности в районе притоков Дуная в Хорватии, Боснии-Герцеговине, Македонии, Сербии, Болгарии и Румынии. Из 100 000 человек, проживающих в зоне риска, около четверти страдают этим заболеванием в той или иной его форме.

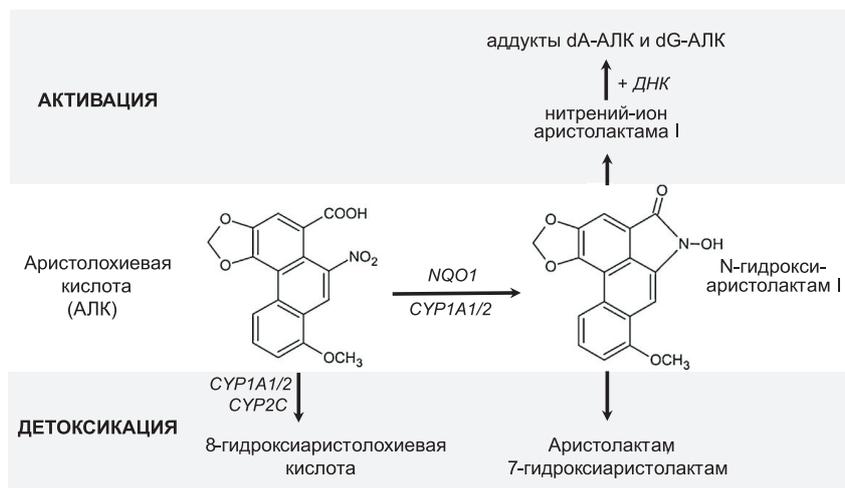


Рис. 7. Метаболизм аристорохиевой кислоты и образование аддуктов ДНК.

Аристорохиевая кислота является проканцерогеном. В активную электрофильную форму она превращается после восстановления нитрогруппы НАД(Ф)Н-хинооксиредуктазой (NQO1) и изоформами цитохрома Р450 (СУР) 1А1 и 1А2. В результате образуется N-гидроксиаристололактама, который превращаясь в электрофильный ацилнитрениум ион, формирующий аддукты с ДНК преимущественно в клетках мочевыводящих путей. Реакции инактивации аристорохиевой кислоты осуществляются теми же ферментами в другом режиме. (рис. 7).

Биомаркером, указывающим на аристорохиевую кислоту, как канцероген, вызвавший нефропатию или опухоль, является аддукт 7-(дезоксаденозин-N6)-аристололактама. Этот длительно циркулирующий в организме аддукт вызывает точечные мутации типа А-Т трансверсий, которые впервые были обнаружены в TP53, а затем при полногеномном секвенировании и в других генах. Полиморфизм ферментов, активирующих аристорохиевую кислоту существенно влияет на ее канцерогенные свойства. Мутации СУР1А1 в положении S122А и СУР1А2 в положении T124V полностью предотвращают образование аддуктов с ДНК, а мутация A133S в гене изоформы СУР1В1, который в дикой форме не активирует проканцероген, сообщает ему эту способность. Кроме того, есть данные о том, что мутации, инактивирующие глутатион-S-трансферазы, значительно увеличивают чувствительность к этому канцерогену [38–40].

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Иммунодепрессанты, не относящиеся к противоопухолевым цитостатикам или антиметаболитам, используются для подавления реакций отторжения трансплантата, а также при лечении некоторых форм аутоиммунных заболеваний, таких как атопический дерматит, тяжелые формы псориаза и артритов. В отличие от цитостатиков соединения этого ряда не подавляют гемопоэз. Их действие на лимфоциты в значительной степени обратимо. В то же время хроническое использование этих препаратов в высоких дозах после трансплантации органов приводит к многократному увеличению риска возникновения злокачественных опухолей. Причиной смерти значительной части пациентов, проживших более 10 лет после трансплантации почки, являются агрессивно протекающие саркомы Капоши, опухоли кожи и других органов.

ЦИКЛОСПОРИН А

Механизм действия этого агента состоит в ингибировании экспрессии медиаторов воспаления и иммунитета - интерлейкина IL2 и интерферона IFN γ в Т-хелперах. Ингибитор связывается с циклофилином, необходимым для активации кальций-зависимой фосфатазы – кальциневрина, которая дефосфорилирует ядерный фактор активации Т-клеток (NFAT), после чего он переносится из цитоплазмы в ядро и индуцирует транскрипцию цитокинов. В результате отменяется действие митоген-активируемой протеинкиназы (Ras/MAPK), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/Akt) и JAK/Stat - сигнальных путей, необходимых для пролиферации Т-клеток и других процессов, регулирующих иммунный ответ.

Отмена клеточного иммунного надзора позволяет пролиферировать уничтожаемым в норме злокачественным клоном различного гистогенеза. Этому способствует изменение микроокружения опухоли, которая инфильтрирована лимфоцитами, продуцирующими провоспалительные интерлейкины IL-22 и IL-17, которые стимулируют рост и инвазию опухоли [41–43].

РАПАМИЦИН

Этот иммунодепрессант, также применяемый для ингибирования реакций отторжения, предотвращает активацию Т- и В-клеток, подавляя их ответ на интерлейкины IL-2. Основным механизмом его действия является дестабилизация комплекса mTORC1, регулирующего транскрипцию, трансляцию и аутофагию. Данные трансплантологов о влиянии рапамицина на риск возникновения опухолей недостаточны и не однозначны, но в любом случае его применение

по сравнению с циклоспорином менее связано с возникновением карцином кожи и опухолей почки, хотя и может способствовать возникновению рака простаты. В то же время, рапамицин является антиканцерогенным препаратом, что доказано многими экспериментальными исследованиями и клиническими испытаниями. Противоречие, вероятнее всего, связано с различиями в дозах, применяемых для подавления иммунитета и в экспериментах по предотвращению канцерогенеза или цитотоксичности на линиях опухолевых клеток. Показано, например, что рапамицин способен ингибировать канцерогенез, связанный и не связанный с воспалением. В частности, он предотвращает возникновение плоскоклеточного рака кожи на модели двухстадийного канцерогенеза, вызываемого 7,12-диметилбенз(а) антраценом (ДМБА) в сочетании с провоспалительным промотором 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетатом. При этом было отмечено, что применение рапамицина перед смазыванием кожи ДМБА значительно снижает повреждение ДНК канцерогеном и частоту характерных для кожного канцерогенеза мутаций HRAS в 61 кодоне [44–46].

IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Среди цитостатиков и их комбинаций, используемых в настоящее время, 14 являются канцерогенами человека, вызывающими злокачественные опухоли различной локализации, преимущественно кровеносной системы. По классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР) они отнесены в 1 группу канцерогенной опасности (табл. 1). Поскольку для отнесения к группе 1 необходимы убедительные данные эпидемиологии, значительная часть препаратов, не имеющих их по разным причинам, отнесены к группам 2А и 2В, это представляется формальной натяжкой, поскольку они способны вызывать опухоли у животных, трансформировать клетки в культуре и вызывать мутации в системах *in vitro* и *in vivo* (табл. 2).

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Среди перечисленных в табл. 1 и 2 химиопрепаратов большинство обладает способностью алкилировать ДНК и РНК путем переноса алкильных радикалов с одним свободным электроном на их сульфгидрильные, фосфатные, карбоксильные и аминогруппы. При этом преимущественно алкилируется гуанин в положении N7 или O6, вследствие чего в числе других повреждений появляются дефектные нуклеотиды и поперечные сшивки ДНК, приводящие к нарушениям транскрипции и трансляции, апоптозу клеток или их злокачественной трансформации.

Таблица 1. Противоопухолевые препараты с установленной канцерогенностью для человека (группа 1 по классификации МАИР) [47]

Химиопрепарат	Механизм действия	Вторичные опухоли
Бусульфан	Алкилирование	Острый миелолейкоз
Хлорамбуцил	Алкилирование	Острый миелолейкоз
Хлорнафазин	Алкилирование производными 2-нафтиламина	Рак мочевого пузыря
Циклофосфамид	Алкилирование	Острый миелолейкоз, рак мочевого пузыря
Этопозид	Транслокации гена MLL	Острый миелолейкоз
Этопозид с цисплатином и блеомицином	Алкилирование и транслокации гена MLL	Острый миелолейкоз
Мелфалан	Алкилирование	Острый миелолейкоз
МОРРа	Алкилирование	Острый миелолейкоз, опухоли легких
Семустин* (метил-CCNU)	Алкилирование	Острый миелолейкоз
Тиотэф	Алкилирование	Лейкозы
Треосульфан	Алкилирование	Острый миелолейкоз
Азатиоприн	Генотоксичность, иммунотоксичность	Лимфомы, опухоли кожи
Циклоспорин	Генотоксичность, иммунотоксичность	Лимфомы, опухоли кожи, другие опухоли
Тамоксифен	Генотоксичность, изменение эстрогенового рецептора	Рак эндометрия

* препарат снят с производства

ЦИТОСТАТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Часть цитостатиков активна в своем первоначальном состоянии и в терминах канцерогенеза обозначается как прямые канцерогены, не нуждающиеся в метаболической активации. К ним относятся некоторые производные нитрозомочевины, препараты платины, а из ингибиторов топоизомеразы I - топотекан.

Цисплатин

Препараты платины и среди них цисплатин, отнесенный экспертами МАИР к группе канцерогенного риска 2А, широко используются при лечении многих типов опухолей. После попадания цисплатина в цитоплазму атомы хлора вытесняются молекулами воды. Гидролизованная

Таблица 2. Препараты с вероятной или возможной канцерогенностью для человека (группы 2А и 2В по МАИР)

Препарат	Группа опасности по МАИР
Азациитидин	2А
Прокарбазин гидрохлорид	2А
Тенипозид	2А
Цисплатин	2А
Дауномицин	2В
Медроксипрогестерона ацетат	2В
Мерфалан (сарколизин)	2В
Метилтиоурацил	2В
Метронидазол	2В
Митомицин С	2В
Митоксантрон	2В
Прогестины	2В
Стрептозотоцин	2В
Тиоурацил	2В

молекула становится мощным электрофилом, реагирующим с любыми нуклеофилами. Его менее токсичные аналоги карбоплатин и оксалиплатин также образуют моноаддукты и диаддукты. Последние связывают два основания ДНК, образуя прочные внутри- и межнитевые сшивки, которые нарушают процессы репликации и транскрипции как в опухолевых, так и в нормальных клетках. Существенно, что эти аддукты обнаруживаются в различных тканях человека до 10 лет после окончания курса лечения (рис. 8).

Цитотоксические производные платины вызывают мутации в стволовых клетках кроветворных органов и опухоли у животных. У человека они, как правило, применяются в сочетании с другими заведомо канцерогенными препаратами, в частности, с циклофосфамидом, этопозидом и другими. При лечении такими сочетаниями опухолей яичка, поражающих чаще всего детей и подростков, эффективность излечения достигает 95%. Это позволяет проследить судьбу пациентов в течение многих лет. В зависимости от протокола лечения риск индуцированного канцерогенеза колеблется от приемлемого до чрезвы-

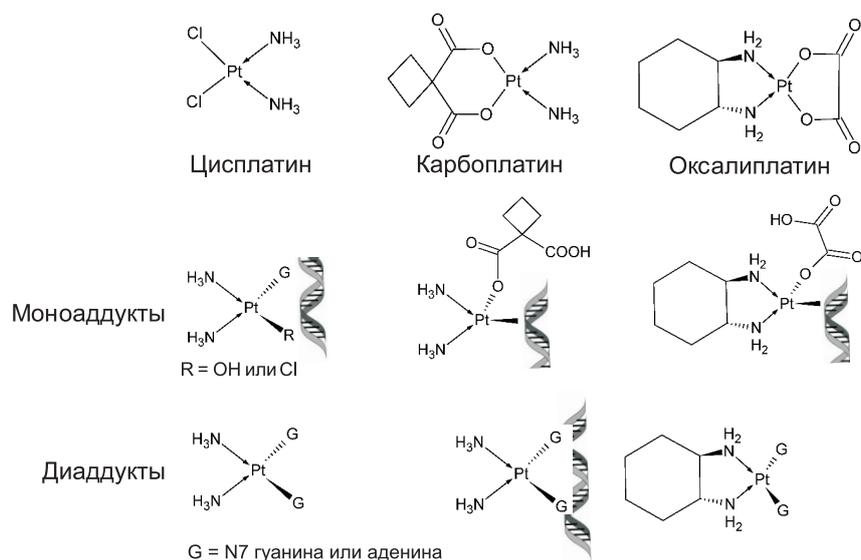


Рис. 8. Аддукты производных платины.

чайно высокого, однако при этом четко выделить канцерогенный «вклад» производных платины не представляется возможным, поскольку монотерапия ими не производится [47–51].

Поскольку цисплатин детоксицируется в основном глутатион-S-трансферазами, полиморфизм этих генов отражается на эффективности химиотерапии и её токсичности для нормальных клеток. Показано, что при генотипе GSTP1 Ile / Ile лечебный эффект статистически значимо выше, чем при генотипах Ile / Val и Val / Val, а в случае делеции гена GSTM1 у больных менее выражено повреждение клеток кроветворения. В то же время замена в 105 кодоне GSTP1 изолейцина на валин коррелирует с повышенным риском лекарственного лейкоза [52, 53].

Производные платины активируют в клетке сигнальные пути JNK и P38α и влияют на активность апоптоза, аутофагии и других реакций, обеспечивающих поддержание гомеостаза. При исследовании связи однонуклеотидного полиморфизма генов в этих сигнальных путях с токсическим действием препаратов платины на нормальные ткани было показано, что риск поражения клеток гемопоэза был значительно выше у носителей аллеля GADD45B rs2024144T, а у носителей аллеля MAPK14 rs3804451A к тому же и риск поражения клеток желудочно-кишечного тракта. В отличие от них и от контрольной

группы носители аллеля GADD45A rs581000C были значительно менее предрасположены к развитию лекарственной анемии [54, 55].

ЦИТОСТАТИКИ, АКТИВИРУЕМЫЕ ФЕРМЕНТАМИ КЛЕТКИ

Эти соединения активируются на первой стадии метаболизма до генотоксических производных системой СYP. К ним относятся циклофосфамид, ифосфамид, тиофосфамид (тиоТЭФ), доксорубин, дакарбазин и их аналоги.

Циклофосфамид превращается в активные электрофильные метаболиты в процессе окисления изоформами цитохрома P450 (СYP 2B6, 3A4, 3A5, 2C9) вначале до 4-гидрокси-циклофосфамида, а затем до производных азотистого иприта. Эти метаболиты ковалентно связываются с нуклеофильными центрами макромолекул клетки, с ДНК в основном по N7. Наибольший цитотоксический и генотоксический эффект вызывают поперечные сшивки по гуанину в этом положении.

На втором этапе метаболизма не прореагировавшие электрофилы превращаются глутатион-S-трансферазами в инертные тиолы и сульфаты (рис. 9). Вероятность наличия у пациента мутантного аллеля в одном гене нормальной клетки, являющемся точкой приложения или фактором метаболизма противоопухолевого препарата, превышает 40% [56].

В частности, генетический полиморфизм цитохрома СYP2B6 представлен к настоящему времени более чем 50 различными аллелями. Из них 5 с заменами в 1, 4, 5 и 9 экзонах влияют на метаболизм цитостатика и его алкилирующий потенциал. Аналогичные данные есть и в отношении СYP3A4 [57–59].

Полиморфизм НАДФН-цитохром P450 редуктазы, участвующей в переносе электронов с кофактора НАДФН на различные изоформы цитохрома P450, также оказывает большое влияние на метаболическую активацию ксенобиотиков и их действие на нормальные клетки [60]. Такой же эффект известен и для детоксицирующих ферментов. Наличие валинового аллеля в 105 кодоне GSTP1 (GST π) резко снижает способность фермента инактивировать электрофилы. Показано, что у носителей этого аллеля повышен риск возникновения миелодисплазии и миелолейкоза в случае лечения препаратами, которые инактивируются GSTP1. Полиморфизм по двум другим генам GSTM1 и GSTT1 не коррелирует с лекарственным миелолейкозом [52].

Полиморфизм генов множественной лекарственной устойчивости также является важным фактором генотоксического действия циклофосфамида. Даже однонуклеотидная замена приводит к повышению токсичности циклофосфамида и тяжести лейкопении [61–63].

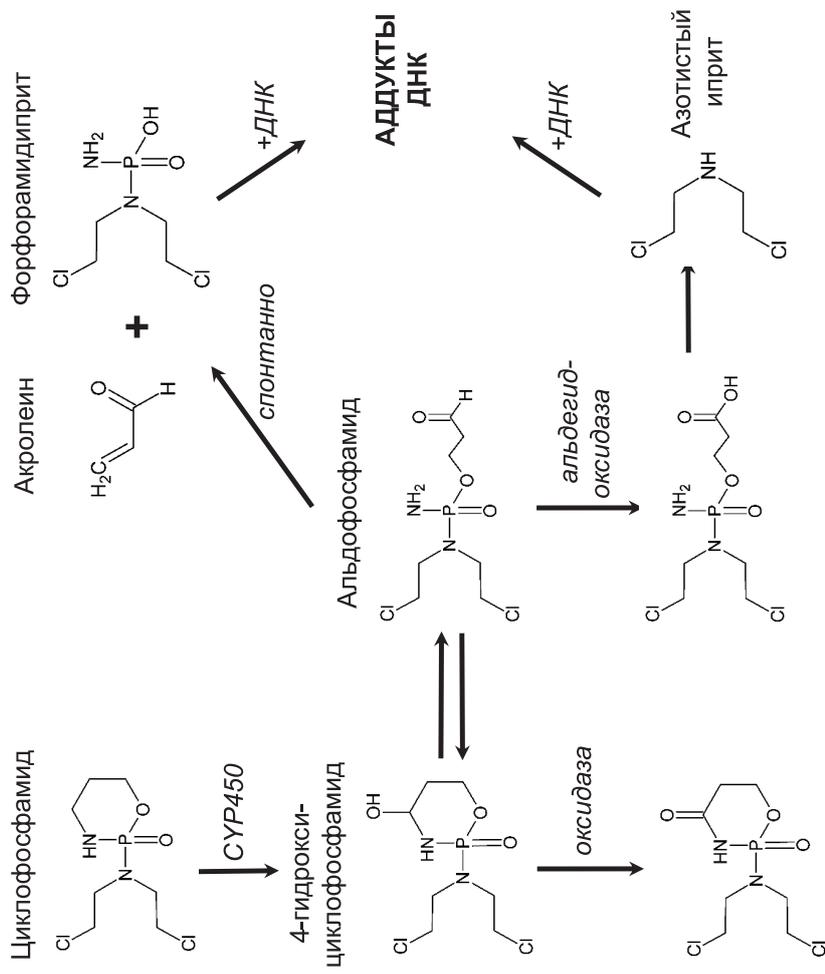


Рис. 9. Метаболизм циклофосфамида.

ИНГИБИТОРЫ ТОПОИЗОМЕРАЗ

Этопозид – ингибитор топоизомеразы II, отнесен экспертами МАИР к несомненным канцерогенам человека (группа 1), а менее изученный тенипозид – к вероятным (группа 2А). Ингибиторы топоизомераз преимущественно индуцируют резистентные к химиотерапии миелоидные лейкозы с характерной транслокацией 3q26. В отличие от них маркером миелолейкозов, вызванных алкилирующими агентами, являются делеции хромосом 5 и 7 [64].

Активация этопозида у человека происходит путем O-деметилирования, которое осуществляется в основном изоформой CYP3A4 и в меньшей степени CYP3A5, CYP2E1 и CYP1A2. Получившееся при этом 3-гидроксипроизводное (катехол этопозида), последовательно окисляясь, превращается в семихинон и далее в семихиноновый радикал-анион. Эти производные, формируя тройной комплекс с ДНК и топоизомеразой II, предотвращают повторное лигирование цепей ДНК и вызывают значительно больше двойных разрывов, чем исходная молекула, в частности, в локусе гена MLL, кодирующего гистон лизин-N-метилтрансферазу 2A, и гена RUNX1, связанного с регуляцией процесса дифференцировки клеток крови (рис. 10). Из других ферментных систем активацию этопозида могут производить миелопероксидазы, активно экспрессирующиеся в стволовых клетках миелоидного ряда кроветворения [65–67].

В качестве ингибиторов топоизомеразы I используются два полусинтетических производных кампотецина – иринотекан и топотекан. Прямых данных о канцерогенности этих препаратов для человека нет, поскольку они используются в комбинации с другими цитостатиками. В то же время они известны как мутагены и рекомбиногены, причем топотекан более активен, чем иринотекан [68].

Способностью ингибировать репликацию ДНК путем стабилизации ее комплекса с топоизомеразой I исходная молекула иринотекана обладает в меньшей степени, чем ее электрофильный метаболит SN38, образующийся в печени путем гидролиза карбоксилэстеразами (CES1 и CES2). Инактивируется SN-38 УДФ-глюкуронилтрансферазами, в частности UGT1A1 [69].

Риск канцерогенного и токсического действия иринотекана связан с полиморфизмом активирующих и детоксицирующих ферментов и более всего с мутациями UGT1A1*28 и UGT1A1*6, приводящими к резкому снижению уровня экспрессии конъюгирующего фермента [70–73].

Первая мутация, обозначаемая как синдром Жильбера, часто обнаруживается среди африканцев, вторая – среди представителей

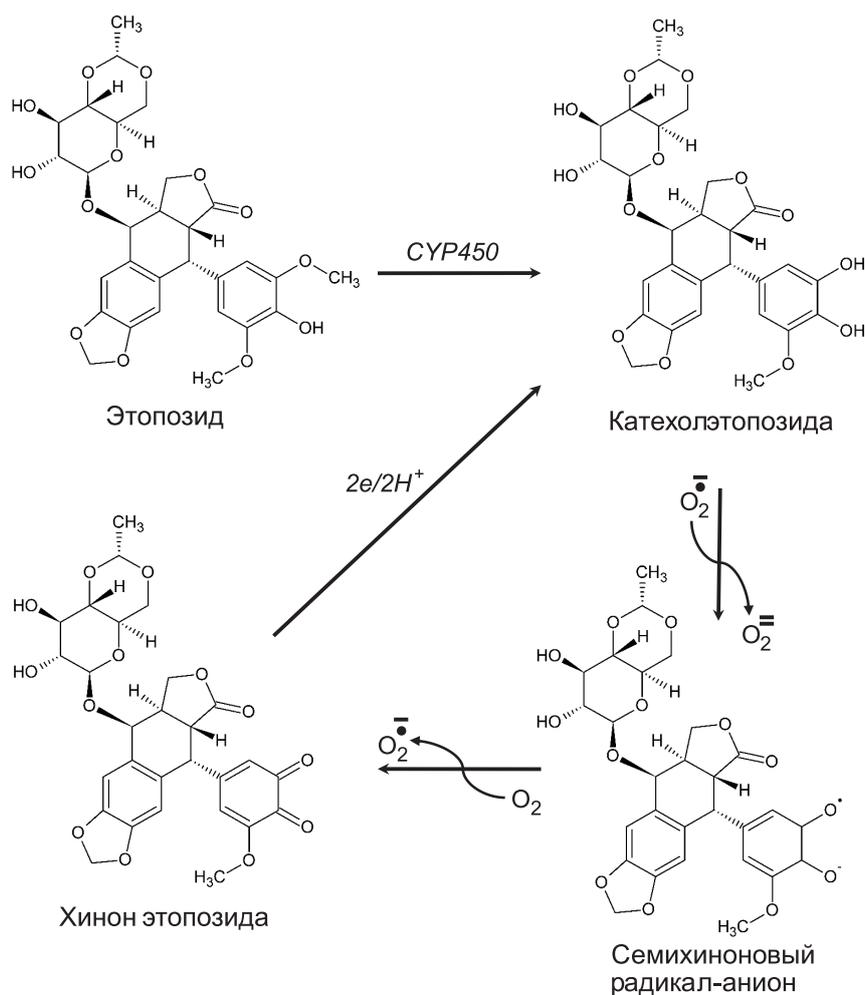


Рис. 10. Метаболизм этопозида.

азиатского населения. Альтернативным путем инактивации иринотекана является его окисление при помощи изоформ цитохрома P450 семейства CYP3A (CYP3A4 и CYP3A5). При этом образуются неактивные аминопроизводные APC (производное аминокетановой кислоты) и NPC (первичное производное амина). Предполагалось, что генотипирование изоформы CYP3A поможет индивидуализировать фармакокинетический профиль, однако масштабные исследования не выявили явных корреляций между изоформами цитохрома и терапевтической активностью иринотекана [74].

Топотекан взаимодействует с топоизомеразой I без метаболической активации карбоксилэстеразами или изоформами цитохрома P450. Его превращение в неактивную карбоксильную форму происходит путем гидролиза лактоновой группы.

При лечении этопозидом и тенипозидом острые лимфо- и миелолейкозы развиваются реже у больных с герминативной транслокацией гена MLL, при которой наблюдается ингибирующий полиморфизм промотора гена CYP3A4 (вариант CYP3A4-V), чем у больных с активным диким типом CYP3A4-W. Пониженный канцерогенный эффект в этом случае связывается с тем, что мутантная изоформа менее интенсивно превращает производные эпидофиллотоксина в мутагенные катехолы и хиноны [75].

Другой вариант корреляции профиля активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, с повышенным риском касается NQO1, которая превращает хиноны в менее мутагенные для клеток гемопоза гидрохиноны. Ее неактивный вариант, экспрессирующийся при наличии точечной мутации в кодоне 187 (Pro – Ser) встречается значительно чаще у больных с лекарственным лейкозом, чем в общей популяции или в случае первичного миелолейкоза [76, 77].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Способностью ингибировать топоизомеразу II обладают также и антрациклиновые антибиотики, основными представителями которых в клинике являются доксорубин и даунорубин. Последний по своей канцерогенной опасности отнесен к группе 2B на основании его генотоксичности, кластогенности и способности индуцировать опухоли у животных. Данные о его канцерогенности для человека находятся в процессе накопления.

Известны два основных механизма действия антрациклиновых антибиотиков. Первый связан с их способностью интеркалировать в молекулу ДНК и нарушать репарацию путем ингибирования топоизомеразы II, второй связан с образованием свободных радикалов, повреждающих клеточные мембраны, ДНК и белки. Антрациклины активируются путем превращения их тетрациклического агликона в семихиноновый анион-радикал с помощью НАДФН-цитохром P450-редуктазы, НАДФ-дегидрогеназы, ксантинооксидазы и некоторых других ферментов. Инактивация осуществляется в основном альдокеторедуктазой. Активные формы кислорода детоксицируются супероксиддисмутазой (рис. 11).

Полиморфизм ферментов метаболизма влияет как на лечебное действие антрациклинов, так и на их токсичность для нормальных

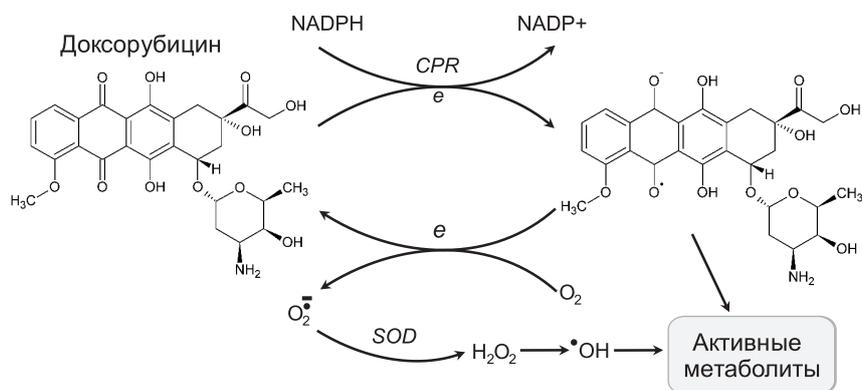


Рис. 11. Активация доксорубина НАДФН-цитохром Р450 редуктазой.

CPR – НАДФН-цитохром Р450 редуктаза; SOD – супероксиддисмутаза.

клеток, особенно кардиомиоцитов. Относительно изоформы CYP3A5 цитохрома Р450, метаболизирующего антрациклиновые антибиотики, известно, что по этим эффектам носители аллеля CYP3A5*1 значительно отличаются от носителей CYP3A5*3, у которых более выражены токсические реакции. Аналогичные данные имеются и в отношении альдокеторедуктаз, превращающих доксорубин в доксорубинол, который обладает меньшей противоопухолевой активностью, но столь же токсичен для кардиомиоцитов. Поскольку антрациклины являются субстратом системы ABC-транспортеров, полиморфизм этой системы также влияет на их противоопухолевый эффект и кардиотоксичность [78–82].

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Из тиопуринов, ингибирующих путь пуринового синтеза рибонуклеотидов, в группу 1 несомненных канцерогенов внесен азатиоприн – имидазольное производное 6-меркаптопурина. В процессе метаболизма тиопурины превращаются в 6-тиогуанин, который ошибочно встраивается в ДНК против тимина. Их противоопухолевое действие связано с эффективностью репаративных процессов – репарацией мисмэтчей (MMR) и гомологичной рекомбинации (HR). Ошибочно спаренные основания распознаются двумя гетеродимерными белковыми комплексами MSH2 : MSH6 (MutSa) и MLH1 : PMS2 (MutLa), которые вызывают экспрессию экзонуклеазы 1, что приводит к гибели клеток, включивших 6-тиоG : T и O6-метилгуанин (O6-meG). В случае недостаточности этих систем клетка становится резистентной к

действию антиметаболитов. Следующим этапом является контроль репарации двунитевых разрывов путем гомологичной рекомбинации. Его ошибки при восстановлении ДНК предшественников нормальных клеток гемопоэтического ряда приводят к возникновению хромосомных aberrаций, характерных для клеток лейкозов и могут рассматриваться, как их источник. В частности, эпидемиологические данные, обобщающие результаты применения азациитидина в качестве ингибитора отторжения трансплантатов, при лечении аутоиммунных заболеваний и опухолей, подтверждают его способность вызывать у человека злокачественные опухоли различного гистогенеза [83–85].

Мутагенные, тератогенные и канцерогенные свойства метотрексата и 6-меркаптопурина экспериментально установлены. Пока они не внесены в реестр канцерогенов человека, хотя по данным скандинавского регистра среди 1614 детей и подростков, излеченных от лимфолейкоза 6-меркаптопурином (протокол ALL-92), у 20 в течение 12 лет развились вторые первичные опухоли.

При сравнении полиморфизма по тиопуринометилтрансферазе (ТРМТ), которая метилирует 6-меркаптопурин и его метаболиты, тем самым снижая пул нуклеотидов 6-тиогуанина, по данным того же регистра выяснилось, что у заболевших ее уровень был значительно ниже, чем у не заболевших [86–88].

Механизм противоопухолевого и канцерогенного действия 5-азациитидина состоит в гипометилировании ДНК, которое восстанавливает экспрессию метилированных генов онкосупрессоров и дифференцированное состояние клеток. Кроме того, он действует как цитостатик, ингибируя синтез ДНК, РНК и белка, причем вне зависимости от фаз клеточного цикла. Данный препарат, успешно применяемый для лечения лимфо- и миелопролиферативных заболеваний, в том числе лекарственных миелолейкозов, оказался генотоксичным *in vitro* и вызывал опухоли в хронических экспериментах на мышах и крысах. В связи с этим 5-азациитидин был отнесен в группу 2А, несмотря на отсутствие эпидемиологических данных о его канцерогенности у человека. Вероятно, отсутствие такого рода данных связано с его применением у тяжелых больных, длительность жизни которых намного меньше минимального латентного периода развития вторичной опухоли [4, 89–91].

ИНГИБИТОРЫ ГОРМОНЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ингибирование действия гормонов успешно используется при лечении опухолей органов, зависящих от гормональной стимуляции. Среди ингибирующих препаратов, используемых для лечения эстро-

ген-зависимых форм рака молочной железы, наиболее эффективен антагонист эстрогенового рецептора тамоксифен. Он образует блокирующий комплекс с рецептором, что угнетает пролиферацию клеток опухоли. Однако также было показано, что адьювантная терапия тамоксифеном, ингибируя рост опухоли и снижая при профилактическом применении возможность заболеть эстроген-положительным раком молочной железы, более чем в 4 раза увеличивает риск развития гормоннезависимых опухолей. Кроме того, у больных в менопаузе, получавших его более 5 лет, увеличивается риск поражения эндометрия в виде гиперплазии, полипоза, сарком и карцином с тяжелым прогнозом [92].

Рассматриваются три механизма канцерогенного действия тамоксифена – эстрогенный, эпигенетический и генотоксический.

Эстрогенный механизм связан с тем, что в эндометрии тамоксифен стимулирует пролиферацию клеток, имеющих атипичные варианты альфа-рецептора эстрогенов и мембранного рецептора GPR30, активирующего G-белки.

Эпигенетический механизм канцерогенного действия тамоксифена связан с его способностью вызывать гиперметилирование промотора MGMT (O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). В карциномах эндометрия у женщин, лечившихся тамоксифеном, этот эффект чаще сочетался с мутациями K-RAS и TP53, и процесс протекал более злокачественно, чем у не получавших этот препарат [93].

Генотоксический механизм связывают с тем, что производные тамоксифена образуют аддукты ДНК подобно алкилирующим соединениям. Основными изоформами цитохрома P450, активирующими тамоксифен, являются CYP2D6 и CYP3A4 и в меньшей степени CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5. Они превращают его в альфа-гидрокси-тамоксифен и 4-гидрокси-N-дисметил-тамоксифен (эндоксифен), из которых первый образует аддукты ДНК (рис. 12). В печени крыс, для которых тамоксифен является облигатным гепатоканцерогеном, его метаболиты вызывают генотоксические повреждения в виде хромосомных aberrаций и мутаций супрессоров, а также эпигенетические эффекты в виде экспрессии ряда микроРНК, метилирования ДНК и модификации гистонов.

Большое разнообразие факторов, связанных с канцерогенным действием тамоксифена, затрудняет оценку роли генетического полиморфизма каждого из них. К настоящему времени удалось установить зависимость фармакодинамики и фармакокинетики тамоксифена только от активности CYP2D6. Роль полиморфизма остальных изоформ подлежит дальнейшему изучению [94–96].

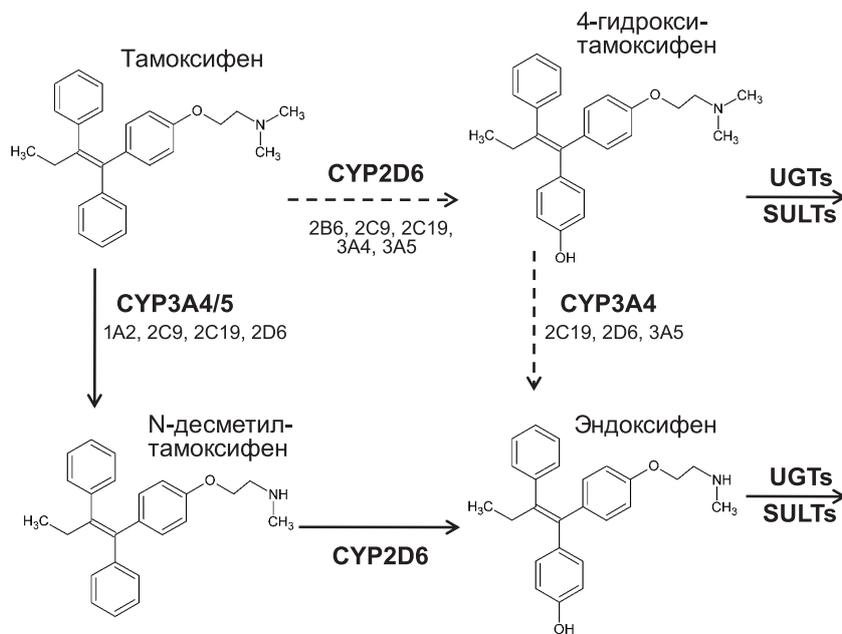


Рис. 12. Метаболизм тамоксифена.

Тамоксифен деметируется до N-десметилтамоксифена (NDM) за счет CYP2D6 и CYP3A4/5 до 4-гидрокси тамоксифена (4-ОН тамоксифен). NDM метаболизируется до эндоксифена с помощью CYP2D6, а 4-ОН тамоксифен с помощью CYP3A4. Помимо этих изоформ в метаболизме тамоксифена принимают участие CYP1A2, CYP2C9 и др. В дальнейшем тамоксифен и его метаболиты инактивируются УДФ-глюкуронилтрансферазами и сульфотрансферазами.

Помимо тамоксифена накапливаются данные о возможной канцерогенности и других широко применяемых антигормонов. В частности, речь идет об ингибиторах тестостерона, применяемых для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Одним из современных методов лечения этого заболевания является ингибирование 5- α -редуктазы (5 α P), которая превращает тестостерон в более активный андроген 5 α -дигидротестостерон. Показано, что наряду с лечебным эффектом, длительное применение финастерида и особенно дутастерида, ингибирующих 5 α P, приводит к увеличению частоты возникновения карцином простаты с высокой степенью злокачественности [97, 98].

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ КОМБИНАЦИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ ЦИТОСТАТИКАМИ

Достаточных данных о канцерогенности отдельных таргетных препаратов пока нет. Их источником может стать анализ результатов лечения аутоиммунных заболеваний, при которых некоторые из них использовались в режиме монотерапии. В частности, это относится к ритуксимабу, который представляет собой химерное анти-CD20 антитело, аффинное к этому трансмембранному белку, необходимому для активации и пролиферации В-лимфоцитов [99]. Известно, что его применение осложняется агранулоцитозом и миелодисплазией, предшествующей лекарственному миелолейкозу.

Поскольку монотерапия CD20-положительных В-клеточных лимфом ритуксимабом оказалась малоэффективной, его включили в комбинированный протокол лечения лимфом в сочетании с флударабином и циклофосфамидом. По некоторым данным это увеличило как терапевтический эффект, так и частоту вторичных опухолей [100, 101].

Поскольку связывание ритуксимаба с антигеном CD20 приводит к ингибированию пяти основных сигнальных путей - NF-κB, PI3K/AKT/mTORC1, STAT3, MEK/ERK и p38-MAPK с последующим ингибированием экспрессии генов семейства BCL2 и прямой активацией FAS опосредованного апоптоза, его применяют в комбинации со многими традиционными цитостатиками: циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-СНОР), циклофосфамидом, доксорубицином, этопозидом и преднизолоном (R-СНVP); циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном (R-СVP); флударабином, циклофосфамидом и митоксантроном (R-FCM); митоксантроном, хлорамбуцилом, преднизолоном (R-МCP) и др. В связи с этим в онкологической клинике трудно выделить вклад ритуксимаба в индукцию вторичных опухолей.

Есть отдельные сообщения о том, что применение другого таргетного ингибитора CD20 – ибритумомаб тиуксетана как отдельно, так и в сочетании с ритуксимабом увеличивает частоту миелолейкоза и предшествующего ему миелодиспластического синдрома у больных, излеченных от болезни Ходжкина [102, 103].

С меньшим успехом разрабатывается идея использования естественных механизмов индукции апоптоза в опухолевых клетках, в частности, с помощью TRAIL-продукта гена TNFSF10 – цитокина семейства факторов некроза опухоли, который является лигандом 4 рецепторов смерти: TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3 и TRAIL-R4. Предполагалось, что активация каспазы 8 этим цитокином будет избирательной для опухолевых клеток. Помимо того, что уже на

ранней фазе клинических испытаний был выявлен слабый противоопухолевый эффект, препарат оказался мутагенным и кластогенным для нормальных клеток.

Показано, что он вызывает делеции генов HPRT и TK1 и двойные разрывы, которые в случае негомологичной рекомбинации могут служить основой для появления мутантных клонов, в том числе и злокачественных. [104–106].

Способностью ингибировать гомологичную репарацию двунитевых разрывов ДНК, вызываемых мутагенными канцерогенами обладают также и таргетные ингибиторы протеинкиназ, используемые в комбинированных протоколах химиотерапии. В частности, было показано, что гефитиниб – селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста - потенцирует мутагенный эффект бенз(а)пирена. Ингибируя экспрессию белка RAD51, необходимого для репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации, он тем увеличивает вероятность негомологичного воссоединения концов и возникновения мутантных вариантов из нормальных клеток.

Изучение генотоксичности иматиниба, который ингибирует гибридную тирозинкиназу BCR-ABL – продукт «филадельфийской хромосомы», подавляет тирозинкиназную активность рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), показало, что он даже в нетоксичных дозах вызывает в культивируемых клетках разрывы ДНК, появление микроядер и другие генетические и эпигенетические повреждения, являющиеся индикатором потенциальной канцерогенности препарата [107, 108]

V. ПОЛИМОРФИЗМ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК МОДИФИКАТОР ЛЕКАРСТВЕННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Одним из условий возникновения трансформированных клонов при действии противоопухолевых цитостатиков на популяцию нормальных клеток является нелетальное повреждение структуры ДНК, которое может сохраняться при размножении. Это может происходить при ошибках репарации вследствие полиморфизма ее ферментов и вследствие ингибирования апоптоза (рис. 13).

Высокая чувствительность к токсическому и канцерогенному действию цитостатиков наблюдается в случае наследуемых аномалий генов высокой пенетрантности таких как BRCA1 и BRCA2 или генов репарации мисмэтчей (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) при синдроме Линча, а также у больных с синдромом Ли-Фраумени, ретинобластомой и нейрофиброматозом [109–111].

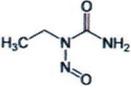
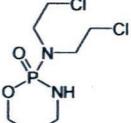
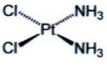
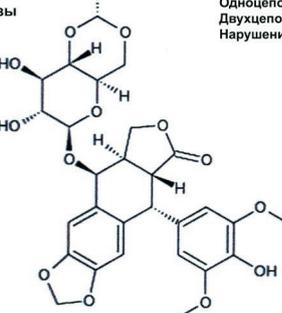
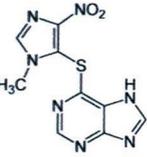
ГРУППА	СТРУКТУРА	ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ	ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАЦИИ
Монофункциональные алкиляторы Этилнитрозомочевина Прокарбазин Дакарбазин Темозоломид		Повреждение оснований Нарушение репликации Образование аддуктов	MGMT BER NER Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Бифункциональные алкиляторы Циклофосфамид Ифосфамид Митомидин С мелфалан Хлорамбуцил		Повреждение оснований Нарушение репликации Образование аддуктов Алкильные сшивки Двухцепочечные разрывы	MGMT BER NER Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Цисплатин Карбоплатин			
Ингибиторы топоизомеразы Этопозид Доксорубин Даунорубин Эпирубин Митоксантрон Камптотренин		Одноцепочечные разрывы Двухцепочечные разрывы Нарушение репликации	Негомологичная рекомбинация Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Антиметаболиты Азатиоприн Флударабин Кладрибин 5-Фторурацил		Повреждение оснований Нарушение репликации ?	BER ?

Рис. 13. Типы повреждения ДНК цитостатиками и механизмы их репарации.

В случае синдрома Горлина в результате мутации гена *PTCH1* на 9-й хромосоме так же, как и при герминальных гетерозиготных мутациях гена *WT1*, после химиотерапии могут развиваться базальноклеточные карциномы [112, 113].

В случае анемии Фанкони риск лекарственного миелолейкоза повышается уже при наличии 5 наследственных гомозиготных мутаций среди 16 генов, нарушение экспрессии которых характерно для этого заболевания. В первую очередь это касается *BRCA2* (*FANCD1*), *BRIP1* (*FANCF*), *PALB2* (*FANCG*), *RAD51C* (*FANCI*) и *ERCC4* (*FANCD2*). У таких больных резко повышена чувствительность к генотоксическому действию цитостатиков. В частности, доза цикло-

фосфамида в 10 раз меньшая, чем у пациентов без этого синдрома, вызывает образование в клетках их крови такого же количества аддуктов N7-гуанин-N7, ответственных за цитотоксические и канцерогенные эффекты препарата [114, 115].

Наличие более слабых мутантных аллелей также предрасполагает к лекарственному канцерогенезу. Например, атипичные варианты гена CDKN2A, связанные с возникновением первичных меланом, даже при своей относительно низкой пенетрантности увеличивают риск индуцированного канцерогенеза после лечения цитостатиками [116, 117].

Негомологичное воссоединение концов ДНК, при котором повреждённые концы цепи соединяются лигазой напрямую без матрицы сестринской хроматиды, является одним из основных источников возникновения лекарственных миелодисплазий и миелолейкозов, потому что при этом типе репарации могут возникать большие делеции, хромосомные перестройки и происходить слияние теломер. Этому способствует полиморфизм белков репаративного комплекса: RAD51 (RAD51b,c,d), RAD52, RAD54, BRCA1, BRCA2, RAD51, XRCC2, XRCC3, MRN [118, 119]. Кроме того, просматривается корреляция между риском возникновения острого миелолейкоза, как первичного, так и лекарственного, и частотой мутации генов в кластерах, связанных со сплайсингом РНК (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2), эпигенетической регуляцией хроматина (ASXL1, STAG2, BCOR, KMT2APTD, EZH2) и когезиновым комплексом (STAG2) [120].

Одним из главных условий выживания мутантных клонов, индуцированных цитостатиками, является ослабление активности TP53. Это происходит в случае полиморфизма TP53 Arg72Pro, который в отличие от исходного варианта более активен в остановке клеточного цикла и репарации ДНК, чем в индукции апоптоза. Таким же действием обладает и полиморфизм MDM2 SNP309 – фермента убиквитин-зависимого протеолиза, специфичного в отношении белка TP53, G-аллель которого ингибирует активность TP53. Вследствие этого в поврежденных цитостатиками клетках с этими полиморфизмами повышена вероятность ошибочной репарации и возникновения клеток с аномалиями, достаточными для лекарственного канцерогенеза.

Повышенный риск возникновения как первичных, так и индуцированных цитостатиками опухолей вызывает дисбаланс метилирования ДНК, при котором гипометилирование всего генома сочетается с гиперметилированием обычно неметилированных сайтов CpG. Гипометилирование, вследствие истощения пула тимидилата, приводит к включению урацила вместо тимина в ДНК, возникновению одно- и двухцепочечных разрывов, а также дерепрессии онкогенов.

Гиперметилирование промоторов генов-супрессоров приводит к их инактивации. Помимо использования в химиотерапии метилирующих препаратов типа прокарбазина, одной из причин дисбаланса метилирования являются также и некоторые однонуклеотидные полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Наиболее частыми из них являются: С677Т (rs1801133), при котором происходит замена аланина на валин в кодоне 222 и А1298С (rs1801131), приводящий к замене глутамата на аланин в кодоне 429.

Интересно, что в случае гаплотипа 677ТТ риск развития первичного рака толстого кишечника понижен [125,126]. Подобный эффект описан и для полиморфного локуса R399Q гена эксцизионной репарации XRCC1, при котором экспрессируется белок с пониженной активностью вследствие замен аргинина на глицин. В то же время наличие этого полиморфизма коррелирует с возникновением и злокачественным течением ряда первичных опухолей [127].

VI. СНИЖЕНИЕ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Существенной особенностью лекарственного канцерогенеза, важной для его профилактики, является тот факт, что мы знаем время и характер канцерогенного воздействия, а также то, что между этим воздействием и проявлением второй первичной опухоли проходит несколько лет (табл. 3).

В терминах химического канцерогенеза это соответствует стадиям инициации и промоции опухолевого процесса. Как известно, на первой стадии канцерогенный химиопрепарат вызывает в нормальной клетке изменения, способствующие ее злокачественной трансформации, а на второй происходят процессы, в результате которых трансформированная клетка реализует, либо не реализует возможность независимой пролиферации. Это определяет различия в подходах к предотвращению канцерогенного риска на разных стадиях его формирования.

На стадии инициации может быть подобран вариант лечения, который при одинаковой эффективности будет представлять меньшую опасность вторичного канцерогенеза. Реальность такого подхода была продемонстрирована еще в 1980-е годы. Рутинно использовавшийся в то время в клинике протокол CMF включал циклофосфамид (С), метотрексат (М) и 5-фторурацил (F). Поскольку канцерогенные свойства циклофосфамида были уже известны, встал вопрос о риске вторичных опухолей у больных, лечившихся по этому протоколу. Моделирование ситуации в эксперименте на крысах пред-

Таблица 3. Различия лекарственного и «спонтанного» канцерогенеза

Лекарственный канцерогенез	«Спонтанный канцерогенез»*
Канцероген известен	Канцероген не известен
Механизм канцерогенеза известен	Механизм канцерогенеза не известен
Специфические ингибиторы известны	Специфические ингибиторы не известны
Начало действия канцерогена известно	Начало действия канцерогена не известно
Окончание действия канцерогена известно	Окончание действия канцерогена не известно
Наличие латентного периода и его примерная длительность известны	Бессимптомный латентный период не известен
Предрасполагающие факторы известны частично	Предрасполагающие факторы известны частично
Адекватное моделирование на животных возможно	Моделирование на животных не может учесть все действующие факторы

* Кроме профессионального рака и последствий вредных привычек (курение и др.)

сказало высокую канцерогенную активность этой комбинации, которая проявилась десятилетия спустя у излеченных пациентов. В последующих экспериментах также на крысах с опухолями молочных желез было показано, что замена циклофосфида на винкристин (протокол VMF) при том же терапевтическом эффекте не приводила к возникновению вторичных опухолей [128, 129].

Экспериментальные исследования позволили заменить канцерогенный протокол MOPP (мехлоретамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), применявшийся в 1971–1984 гг., на столь же эффективный, но более щадящий ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), что также в дальнейшем было подтверждено эпидемиологически [130–133].

Уменьшение риска лекарственного канцерогенеза у детей, излеченных от различных опухолей в 1990-е годы, по сравнению с излеченными в 1970-е годы, в схемах комбинированного лечения, кроме смены протокола, было достигнуто также путем снижения доз облучения [134].

Использование защитных препаратов для профилактики вторичного канцерогенеза во время курсов химиотерапии больших успехов не принесло, поскольку добиться их избирательного защитного

действия на нормальные клетки оказалось столь же трудной задачей, как и поиск препаратов с избирательным действием на опухоль. Например, обладающий антиканцерогенными свойствами кверцетин, который содержится во многих растительных продуктах, запускает альтернативную транскрипцию генов, экспрессирующих ферменты обеих фаз метаболизма канцерогенных цитостатиков. При этом подавляется активность ферментов семейства Р450 и повышается активность детоксицирующих, что наряду с меньшим повреждением цитостатиками ДНК нормальных клеток снижает противоопухолевую эффективность препаратов. Аналогичной способностью обладают нарингенин и гесперитин из цитрусовых, а также физетин, галангин, кверцетин, кемпферол и генистеин [135, 136].

При определенных условиях те же флавоноиды могут усиливать цитотоксическое действие некоторых химиопрепаратов, увеличивая, например, биодоступность этопозида и доксорубина при их пероральном введении за счет ингибирования СУР3А и Р-гликопротеина в клетках кишечника [137–139]. В связи с этим в настоящее время изучается соотношение польза-вред от их использования в процессе лечения.

VII. ИНГИБИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПО ОКОНЧАНИИ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

По окончании курса химиотерапии среди предшественников нормальных клеток многие находятся на разных стадиях опухолевой трансформации, а аддукты некоторых цитостатиков типа производных платины продолжают обнаруживаться в организме до 10 лет [140, 141]. На этом этапе важно, во-первых, не допустить возникновения дополнительных мутаций, необходимых для окончательного формирования опухолевого генотипа, и во-вторых, ингибировать прогрессию и пролиферацию сформировавшихся аномальных клонов.

Мероприятия по предотвращению дополнительного мутагенеза в этот период повторяют в основном рекомендации по первичной профилактике канцерогенеза. Они касаются исключения профессиональных вредностей и отказ от вредных привычек, в первую очередь от курения. У излеченных от лимфогранулематоза и продолжающих курить, рак легкого возникает до 20 раз чаще, чем у тех, кто не курил или прекратил [142].

Основной парадигмой избирательного подавления промоции лекарственного канцерогенеза послужила гипотеза о том, что формирование трансформированных клонов изначально связано с

изменением в немногих сигнальных системах, блокада которых не может существенно повлиять на нормальные клетки. Исключение составляют редкие случаи хромотрипсиса, при котором в хромосомах одновременно происходит образование множественных случайных перестроек. В связи с этим на стадии промоции лекарственного канцерогенеза в качестве агентов активного воздействия большое внимание привлекли антиканцерогенные полифенолы. Эти соединения, содержащиеся в растительных продуктах, которые человечество потребляло на всех стадиях эволюции, в физиологических дозах не токсичны. Содержащие их продукты максимально удобны для массового использования, поскольку доступны по стоимости и не требуют парентерального введения [143, 144]. Исследование их антиканцерогенных и противоопухолевых свойств продвигается от экспериментального исследования к клиническим испытаниям.

К настоящему времени исследовано около 10 000 пищевых полифенолов. По химическому строению, в зависимости от гидроксильных и метоксильных радикалов в основном скелете молекулы, они подразделяются на халконы, флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванолы, антоцианины и изофлавоны (табл. 4).

Одним из важных свойств пищевых полифенолов (табл. 5, рис. 14) является их политропность, т.е. способность одновременно ингибировать несколько процессов, необходимых для инициации канцерогенеза или/и промоции трансформированной клетки. Помимо других свойств, это связано с их способностью вызывать в трансформированных клетках эпигенетические изменения, связанные с метилированием ДНК и ацетилированием гистонов, которые вызывают реорганизацию хроматина и влияют на уровень экспрессии генов, необходимых для опухолевой прогрессии.

Инициация канцерогенеза активными формами кислорода блокируется биофлавоноидами напрямую с помощью ловушки свободных радикалов в виде донора электронов в гидроксильной группе фенола. Кроме того, они ингибируют ферменты, связанные с образованием активного кислорода, в частности, ксантиноксидазы и НАДФ-Н оксидазы (NOX), катализирующих образование супероксидного радикала кислорода. Антиоксидантные свойства полифенолов связаны также с их способностью активировать большую группу цитопротекторов, которые стимулируют биосинтез антиоксидантов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, а также гемоксигеназы 1, образующей из молекулы гема билирубин и биливердин. Защитный эффект флавоноидов распространяется и на потомков больных, излеченных цитостатиками, поскольку они способны

Таблица 4. Структура и источники флавоноидов:
6 основных подгрупп

Подгруппа	Структура	Примеры	Пищевые источники
Скелет флавоноидов			
Халконы	Халкон 	Халконы хмеля	Хмель, пиво
Флавоны	Апигенин 	Акацетин Апигенин Байкалеин Хризин Диосметин Лютеолин Тангеретин	Петрушка, чабрец, сельдерей, красный сладкий перец, медицинский прополис
Флавонолы	Кемпферол 	Галантин Кемпферол Морин Миринетин Квещетин	Лук, капуста листовая, брокколи, яблоки, вишни, сливы, ягоды, яй, красное вино
Флаваноны	Нарингенин 	Эриодиктиол Гесперитин Гомоэритродиктиол Нарингенин	Цитрусовые
Флаванолы	Эпикатехин 	Катехин Эпикатехин Проантоцианидины	Какао, зеленый чай, красное вино, боярыш- ник, черника, пустырник и ряд других трав
Антоцианы	Цианидин 	Цианидины Пигментированные продукты	Вишня, слива, плоды черемухи, красная капуста
Изофлавоны	Генистеин 	Биоханин А Генистин Диадзеин Эквиол Формопонетин	Красный клевер, люцерна, горох, соя и другие бобовые

Таблица 5. Ингибирование канцерогенеза полифенолами

Свойства трансформированных клеток	Ингибирующие полифенолы					
	Курку-мин	Ресве-ратрол	EGCG*	Лико-пен	Анто-цианин	Генис-тенин
Нестабильность генома	+	+	+	+	+	+
Постоянный стимул пролиферации	+	+	+	+	+	+/-
Утрата паракринной и аутокринной регуляции	+	+	+	+	+	+/-
Резистентность к апоптозу	+	+	+	+	+	+
Иммортализация	+	+	+	0	+	+
Измененный метаболизм	+	+	+	0	0	+/-
Уход от иммунного надзора	+	+	+	0	0	+/-
Неоангиогенез	+	+	+	+	+	+
Инвазия и метастазирование	+	+	+	+	+	+
Стимулирующее микроокружение	+	+	+	+	+	+

+ и – соответственно, антиканцерогенные и проканцерогенные эффекты;

+/- противоречивые данные; 0 – отсутствие данных.

* эпигаллокатехин-3-галлат.

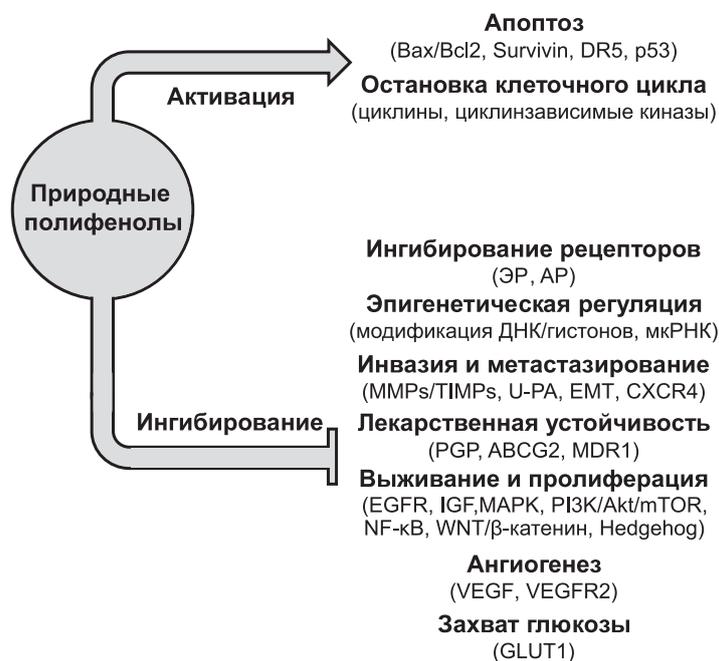


Рис. 14. Мишени природных полифенолов.

проходить через плаценту и снижать риск трансплацентарного и трансгенерационного канцерогенеза [146, 147].

Повреждение клеток активными формами кислорода вызывает воспалительную реакцию, которую еще Рудольф Вирхов распознал как предрак. Она ингибируется многими полифенолами, которые влияют на воспаление и иммунитет путем изменения способности NF-κB активировать В-клетки, модифицируя MAP-киназный каскад и изменяя обмен арахидоновой кислоты. Ингибируются также сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и JAK/STAT, отменяющие апоптоз и стимулирующие пролиферацию.

Снижается активность фосфолипазы A2 (PLA2), циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы (LOX), связанных с продукцией мощных медиаторов воспаления – простагландинов, эоксинов, гепоксилинов и лейкотриенов. При этом также блокируются TLR-зависимые рецепторы, необходимые для включения этих провоспалительных эйкозаноидов. Помимо других эффектов это приводит к снижению хемотаксиса и подвижности моноцитов и нейтрофилов, мигрирующих в очаг воспаления [148–153].

Полифенолы активируют апоптоз, который является одним из главных защитных факторов, элиминирующих аномальные клетки. Активация его производится несколькими способами: путем ингибирования циклооксигеназы-2, воздействием на транскрипционный фактор NF-κB, контролирующей экспрессию генов апоптоза, путем активации фактора некроза опухоли, через подавление индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), вызывающей длительную вазодилатацию, а также протеинкиназы B, стимулирующей пролиферацию и ингибирующей апоптоз [154, 155].

На стадии промоции лекарственного канцерогенеза растительные полифенолы обладают способностью не только предотвращать злокачественную трансформацию нормальных клеток, но и ингибировать рост опухолевых клонов. Это свойство наиболее изучено на примере ресвератрола, галлата эпигаллокатехина, генистеина, хризина, галангина, анарингенина, биоханина А и ряда других. В частности, проходящий клинические испытания ресвератрол, ингибировал пролиферацию опухолевых клеток различного гистогенеза, в том числе кровяной системы, эпителия и соединительной ткани. Многосторонний механизм его действия включает остановку клеточного цикла и активацию каспаз. При этом стимулируется проапоптотический эффект цитокинов типа TRAIL, циклинзависимых киназ p21Cip1/WAF1 и стимулятора апоптоза Bax. Одновременно подавляются ингибиторы апоптоза сурвивин, Bcl-2, Bcl-xL, а также циклины D1 и E, регулирующих переход G1/S. Ресвератрол

ингибирует кроме того ряд транскрипционных факторов, таких как NF- κ B, AP-1, Egr-1, JNK, MAPK, Akt, PKC, PKD и кazeинкиназу 2, участвующую в пролиферации. Он подавляет также неоангиогенез, ингибируя экспрессию генов COX-2, 5-LOX, VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, AR и PSA.

Сульфорафан из капустных также ингибирует пролиферацию трансформированных клонов, блокируя прохождение клеточного цикла и стимулируя апоптоз. Этот изотиоцианат известен также как противовоспалительный агент и антиоксидант. Антиканцерогенное и противоопухолевое действие флавоноидов в значительной степени определяется их способностью связываться с рецептором AhR. Комплекс рецептора с лигандом ингибирует переход клетки в S-фазу, путем ингибирования экспрессии белков E2F1-зависимых генов CDK2 и CCNE. Кроме того, AhR, связанный с флавоноидом и ядерным транслокатором ARNT, ингибирует прохождение клеточного цикла путем стимулирования транскрипции его ингибитора CDKNB1. Кроме этого, пищевые полифенолы взаимодействуют со многими другими клеточными компонентами. Например, кверцетин непосредственно взаимодействует с протеинкиназами Raf и MEK, что существенно влияет на проведение митотических сигналов.

Аналогичным действием обладают катехины зеленого чая. Они вызывают убиквитинзависимую деградацию циклина D1 и одновременно активируют промотор p21. Кроме того, они блокируют прохождение клетки по циклу в результате трансактивации WAF1/CIP1, продукт которого, p21WAF, ингибирует Cdk-циклиновые комплексы. Предварительные исследования показали, что эпигаллокатехин-3-галлат подавляет рост стволовых клеток опухоли [156–160].

Многие флавоны (хризин, байкалеин, галангин), флавононы (нарингенин) и изофлавоны (генестин, биоханин А) также обладают способностью ингибировать рост малигнизированных клеток. Часть из них блокирует сигнальные пути ростовых факторов, связываясь с ламининами внеклеточного матрикса, виментином и некоторыми шаперонами. Рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR1, соматомедин), который влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток, также является одной из мишеней флавоноидов [161–163].

Одним из механизмов инвазии опухолевых клеток является разрушения базальной мембраны с помощью экспрессируемых ими металлопротеиназ. Показано, что этот процесс ингибируется флавоноидами зеленого чая, как в культуре ткани, так и в перевиваемых опухолях. Весьма вероятно, что этот эффект может играть роль в профилактике лекарственного канцерогенеза путем локализации возникшего трансформированного клона и предотвращении его прогрессии [155, 164].

Высокие дозы эпигаллокатехин-3-галлата блокируют также каталитическую активность урокиназы – другого фермента, участвующего в разрушении внеклеточного матрикса. Механизм этого эффекта по одним данным определяется его связыванием с каталитической триадой этой гидролазы – гистидином 57, серином 195 и аргинином 35, по другим – более зависит от взаимодействия с транскрипционными факторами AP-1 и NFκB, которые подавляют секрецию урокиназы [154, 165].

Способностью ингибировать васкуляризацию опухоли обладает ряд полифенолов, из которых наиболее известны катехины зеленого чая, вызывающие изменения как в протеоме, так и в сигнальном клетке. В частности, они влияют на всё семейство белков, регулирующих рост эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), блокируя его как непосредственно, путем связывания транскрипционного фактора AP-1, активирующего VEGF, так и через соответствующие рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Часть этого влияния осуществляется через микроРНК, профиль 27 из которых значительно изменяется при действии катехинов зеленого чая. Эти соединения влияют также и на дистальные белки этого каскада - VE-кадгерин и Akt, и активность фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), который поддерживает ангиогенез в опухоли. Экспрессия MIF в опухоли строго коррелирует с экспрессией ангиогенных факторов и плотностью микрососудов. Существенно, что эффекты катехинов зеленого чая избирательны в отношении эндотелиальных клеток сосудов опухолей [157, 166, 167], подавление роста которых вследствие недостаточного кровоснабжения показано в эксперименте на опухолях желудка мыши и на ряде других моделей [168].

Многочисленные исследования продемонстрировали повышенную способность смеси полифенолов ингибировать рост опухоли в культуре и в виде ксенографтов. Среди других сочетаний, комбинация кверцетина, ресвератрола в сочетании с экстрактами зеленого чая и крестоцветных ингибировала рост плоскоклеточной карциномы, ее способность секретировать металлопротеазы матрикса и инвазировать матригель. Сочетание куркумина с катехинами зеленого чая подавляло рост ксенографтов В-клеточного лейкоза, рака молочной железы и рака легкого и т.д. [169].

В то же время для клинического использования чистых препаратов природных полифенолов предстоит преодолеть ряд трудностей, связанных со сложностью их экстрагирования и очистки, а также получением стойких форм. Эти соединения, помимо разложения микрофлорой кишечника, чувствительны к детоксицирующим фер-

ментам второй фазы метаболизма ксенобиотиков, которые изменяют их активность, биодоступность и в ряде случаев могут приводить к образованию токсических метаболитов. Необходимо также выяснить все детали взаимодействия с лекарственными препаратами и их влияние на основные обменные процессы.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в результате обновления лекарственного арсенала появилась возможность отказаться от некоторых потенциально канцерогенных препаратов. Из обращения изымаются таблетки для похудения, содержащие аристолохиевую кислоту, и анальгетики с фенацетином. На смену циклоспоринолу А приходит менее опасный рапамицин, а содержание рост-стимулирующих гормонов в продуктах животноводства строго лимитируется. Что касается используемых в настоящее время цитостатиков, то в профилактике индуцируемых ими опухолей рассматриваются два взаимосвязанных направления. Первое имеет целью сведение к минимуму инициации канцерогенеза в нормальных клетках при лечении, второе направлено на ингибирование прогрессии иницированных клеток по окончании курса лечения [172].

Для меньшего поражения клеток организма при лечении важна персонализация терапии не только в случае наличия явных опухолевых синдромов, предрасполагающих нормальные клетки к злокачественной трансформации, но и при менее выраженных патологических полиморфизмах систем метаболизма цитостатиков и репарации вызванных ими повреждений. Цель данного подхода заключается в том, чтобы в каждом отдельном случае выходить на плато лечебного эффекта с дозировкой, минимально повреждающей нормальные клетки.

После курса лечения необходимо, во-первых, предотвратить дальнейшее накопление мутаций от действия профессиональных и бытовых канцерогенов, среди которых наиболее изучена роль табачного дыма [173]. Второй задачей является предотвращение прогрессии трансформированных клонов, рост и автономизацию которых стимулируют многие факторы внешней среды, избежать действие которых значительно труднее или невозможно. В частности, фунгициды и пестициды в совокупности с другими убиквитарно распространенными ксенобиотиками стимулируют ангиогенез, нарушают и перепрограммируют метаболические процессы, ингибируют апоптоз, уничтожающий основную массу аномальных клеток

и т.д. [167–169]. В связи с этим в латентном периоде лекарственного канцерогенеза необходимы активные воздействия, ингибирующие образование свободных радикалов, оптимизирующие метаболизм ксенобиотиков, нормализующие клеточный цикл, подавляющие неоангиогенез и стимулирующие апоптоз. В ряду соединений, обладающих этими свойствами, наиболее естественными являются пищевые полифенолы [174], активное изучение которых происходит в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones, P.A., Baylin, S.B. (2007) The epigenomics of cancer, *Cell*, **128**, 683–692.
2. Tariq, K., Ghias, K. (2016) Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms, *Cancer Biology and Medicine*, **13**, 120–135.
3. Kanwal, R., Gupta, K., Gupta, S. (2015) Cancer epigenetics: an introduction, *Methods in Molecular Biology*, **1238**, 3–25.
4. Agrawal, K., Das, V., Vyas, P., Hajdúch, M. (2018) Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic, *Pharmacology and Therapeutics*, **188**, 45–79.
5. Utley, R.T., Lacoste, N., Jobin-Robitaille, O., Allard, S., Côté, J. (2005) Regulation of NuA4 histone acetyltransferase activity in transcription and DNA repair by phosphorylation of histone H4, *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 8179–8190.
6. Lee, K.K., Workman, J.L. (2007) Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all, *Nature Review Molecular Cell Biology*, **8**, 284–295.
7. Sundar, I.K., Rahman, I. (2016) Gene expression profiling of epigenetic chromatin modification enzymes and histone marks by cigarette smoke: implications for COPD and lung cancer, *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, **311**, L1245–L1258.
8. Koschmann, C., Nunez, F.J., Mendez, F., Brosnan-Cashman, J.A., Meeker, A.K., Lowenstein, P.R., Castro, M.G. (2017) Mutated Chromatin Regulatory Factors as Tumor Drivers in Cancer, *Cancer Research*, **77**, 227–233.
9. Calin, G.A., Croce, C.M. (2006) MicroRNA signatures in human cancers, *Nature Reviews Cancer*, **6**, 857–866.
10. Iorio, M.V., Croce, C.M. (2012) MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review, *EMBO Molecular Medicine*, **4**, 143–159.
11. Detassis, S., Grasso, M., Del Vesco, V., Denti, M.A. (2017) microRNAs Make the Call in Cancer Personalized Medicine, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **5**, 86.
12. Chappell, G., Pogribny, I.P., Guyton, K.Z., Rusyn, I. (2016) Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **768**, 27–45.
13. Park, Y.J., Claus, R., Weichenhan, D., Plass, C. (2011) Genome-wide epigenetic modifications in cancer, *Progress in Drug Research*, **67**, 25–49.
14. McCulloch, D., Brown, C., Iland, H. (2017) Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives, *Oncotargets and Therapy*, **10**, 1585–1601.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

15. Sarkar, A., Paul, B. (2016) The global menace of arsenic and its conventional remediation – A critical review, *Chemosphere*, **158**, 37–49.
16. Smith, A.H., Marshall, G., Roh, T., Ferreccio, C., Liaw, J., Steinmaus, C. (2018) Lung, Bladder, Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction, *Journal of National Cancer Institute*, **110**, 241–249.
17. Saint-Jacques, N., Brown, P., Nauta, L., Boxall, J., Parker, L., Dummer, T.J.B. (2018) Estimating the risk of bladder and kidney cancer from exposure to low-levels of arsenic in drinking water, Nova Scotia, Canada, *Environment International*, **110**, 95–104.
18. Gamboa-Loira, B., Cebrián, M.E., Franco-Marina, F., López-Carrillo, L. (2017) Arsenic metabolism and cancer risk: A meta-analysis, *Environmental Research*, **156**, 551–558.
19. Sage, A.P., Minatel, B.C., Ng, K.W., Stewart, G.L., Dummer, T.J.B., Lam, W.L., Martinez, V.D. (2017) Oncogenic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis, *Oncotarget*, **8**, 25736–25755.
20. Engstrom, K.S., Vahter, M., Fletcher, T., Leonardi, G., Goessler, W., Gurzau, E., Koppova, K., Rudnai, P., Kumar, R., Broberg, K. (2015) Genetic variation in arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT), arsenic metabolism and risk of basal cell carcinoma in a European population, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **56**, 60–69.
21. Antonelli, R., Shao, K., Thomas, D.J., Sams, R. 2nd, Cowden, J. (2014) AS3MT, GSTO, and PNP polymorphisms: impact on arsenic methylation and implications for disease susceptibility, *Environmental Research*, **132**, 156–167.
22. Mauro, M., Caradonna, F., Klein, C.B. (2016) Dysregulation of DNA methylation induced by past arsenic treatment causes persistent genomic instability in mammalian cells, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **57**, 137–150.
23. Pratheeshkumar, P., Son, Y.O., Divya, S.P., Wang, L., Zhang, Z., Shi, X. (2016) Oncogenic transformation of human lung bronchial epithelial cells induced by arsenic involves ROS-dependent activation of STAT3-miR-21-PDCD4 mechanism, *Scientific Reports*, **6**, 37227.
24. Ahmed, S., Moore, S.E., Kippler, M., Gardner R., Hawlader, M.D., Wagatsuma, Y., Raqib, R., Vahter, M. (2014) Arsenic exposure and cell-mediated immunity in pre-school children in rural Bangladesh, *Toxicological Sciences*, **141**, 166–175.
25. Chang, Q., Chen, B., Thakur, C., Lu, Y., Chen, F. (2014) Arsenic-induced sub-lethal stress reprograms human bronchial epithelial cells to CD61 cancer stem cells, *Oncotarget*, **5**, 1290–1303.
26. Dahlin, D.C., Miwa, G.T., Lu, A.Y., Nelson, S.D. (1984) N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **81**, 1327–1331.
27. Trettin, A., Böhmer, A., Suchy, M.T., Probst I., Staerk, U., Stichtenoth, D.O., Frölich, J.C., Tsikas, D. (2014) Effects of paracetamol on NOS, COX, and CYP activity and on oxidative stress in healthy male subjects, rat hepatocytes, and recombinant NOS, *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, **2014**, 212576.
28. McGill, M.R., Jaeschke, H. (2013) Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis, *Pharmaceutical Research*, **30**, 2174–2187.
29. Hinson, J.A. (1983) Reactive metabolites of phenacetin and acetami-

- nophen: a review, *Environmental Health Perspectives*, **49**, 71–79.
30. Choueiri, T.K., Je, Y., Cho, E. (2014) Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies, *International Journal of Cancer*, **134**, 384–396.
 31. Saeed, M., Rogan, E., Cavalieri, E. (2009) Mechanism of metabolic activation and DNA adduct formation by the human carcinogen diethylstilbestrol: the defining link to natural estrogens, *International Journal of Cancer*, **124**, 1276–1284.
 32. Dunlap, T.L., Wang, S., Simmler, C., Chen, S.N., Pauli, G.F., Dietz, B.M., Bolton, J.L. (2015) Differential Effects of Glycyrrhiza Species on Genotoxic Estrogen Metabolism: Licochalcone A Downregulates P450 1B1, whereas Isoliquiritigenin Stimulates It, *Chemical Research in Toxicology*, **28**, 1584–1594.
 33. Cavalieri, E., Rogan, E. (2014) The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: Pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity, *Molecular Aspects of Medicine*, **36**, 1–55.
 34. Laronda, M.M., Unno, K., Butler, L.M., Kurita, T. (2012) The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero, *Differentiation*, **84**, 252–260.
 35. Yamashita, S., Takayanagi, A., Shimizu, N. (2001) Effects of neonatal diethylstilbestrol exposure on c-fos and c-jun protooncogene expression in the mouse uterus, *Histology and Histopathology*, **16**, 131–140.
 36. Hilakivi-Clarke, L. (2014) Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters, *Breast Cancer Research*, **16**, 208.
 37. Imamichi, Y., Sekiguchi, T., Kitano, T., Kajitani, T., Okada, R., Inaoka, Y., Miyamoto, K., Uwada, J., Takahashi, S., Nemoto, T., Mano, A., Khan, M.R.I., Islam, M.T., Yuhki, K.I., Kashiwagi, H. et al. (2017) Diethylstilbestrol administration inhibits theca cell androgen and granulosa cell estrogen production in immature rat ovary, *Scientific Reports*, **7**, 8374.
 38. Stiborova, M., Arlt, V.M., Schmeiser, H.H. (2016) Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology, *Archives of Toxicology*, **90**, 2595–2615.
 39. Reljic, Z., Zlatovic, M., Savic-Radojevic, A., Pekmezovic, T., Djukanovic, L., Matic, M., Pljesa-Ercegovac, M., Mimic-Oka, J., Opsenica, D., Simic, T. (2014) Is increased susceptibility to Balkan endemic nephropathy in carriers of common GSTA1 (*A/*B) polymorphism linked with the catalytic role of GSTA1 in ochratoxin A biotransformation? Serbian case control study and in silico analysis, *Toxins (Basel)*, **6**, 2348–2362.
 40. Chen, B., Bai, Y., Sun, M., Ni, X., Yang, Y., Yang, Y., Zheng, S., Xu, F., Dai, S. (2012) Glutathione S-transferases T1 null genotype is associated with susceptibility to aristolochic acid nephropathy, *International Urology and Nephrology*, **44**, 301–307.
 41. Hope, C.M., Coates, P.T., Carroll, R.P. (2015) Immune profiling and cancer post transplantation, *World Journal of Nephrology*, **4**, 41–56.
 42. Santana, A.L., Felsen, D., Carucci, J.A. (2017) Interleukin-22 and Cyclosporine in Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, *Clinics in Dermatology*, **35**, 73–84.
 43. Nardinocchi, L., Sonogo, G., Passarelli, F., Avitabile, S., Scarponi, C., Failla, C.M., Simoni, S., Albanesi, C., Cavani, A. (2015) Interleukin-17 and interleukin-22 promote tumor progression in human nonmelanoma skin cancer, *European Journal of Immunology*, **45**, 922–931.

44. Geissler E. K. (2015) Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Research*, **4**, 1–6.
45. Seront E., Pinto, A., Bouzin, C., Bertrand, L., Machiels, J.P., Feron, O. (2013) PTEN deficiency is associated with reduced sensitivity to mTOR inhibitor in human bladder cancer through the unhampered feedback loop driving PI3K/Akt activation, *British Journal of Cancer*, **109**, 1586–1592.
46. Dao, V., Pandeswara, S., Liu, Y., Hurez, V., Dodds, S., Callaway, D., Liu, A., Hasty, P., Sharp, Z.D., Curiel, T.J. (2015) Prevention of carcinogen and inflammation-induced dermal cancer by oral rapamycin includes reducing genetic damage, *Cancer Prevention Research*, **8**, 400–409.
47. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42 (1987) *IARC Monography on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Human Supplement*, **7**, 1–440.
48. Wierecky, J., Kollmannsberger, C., Boehlke, I., Kuczyk, M., Schleicher, J., Schleucher, N., Metzner, B., Kanz, L., Hartmann, J.T., Bokemeyer, C. (2005) Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer, *Journal of Cancer Research in Clinical Oncology*, **131**, 255–60.
49. Travis, L.B., Fosså, S.D., Schonfeld, S.J., McMaster, M.L., Lynch, C.F., Storm, H., Hall, P., Holowaty, E., Andersen, A., Pukkala, E., Andersson, M., Kaijser, M., Gospodarowicz, M., Joensuu, T., Cohen, R.J. et al. (2005) Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors, *Journal of National Cancer Institute*, **97**, 1354–1365.
50. Gietema, J.A., Meinardi, M.T., Messerschmidt, J., Gelever, T., Alt, F., Uges, D.R., Sleijfer, D.T. (2000) Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer, *Lancet*, **355**, 1075–1076.
51. Liang, F., Zhang S., Xue H., Chen Q. (2017) Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis of randomized studies, *BMC Cancer*, **17**, 871.
52. Seedhouse, C., Russell, N. (2007) Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia, *British Journal of Haematology*, **137**, 513–529.
53. Моисеев А.А., Хрунин А.В., Павлюшина Е.М., Пирогова Н.А., Горбунова В.А., и Лимборская С.А. (2008) Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и результаты химиотерапии рака яичников, *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*, **19**, 59–63.
54. Jia, M., Zhu, M., Wang, M., Sun, M., Qian, J., Ding, F., Chang, J., Wei, Q. (2016) Genetic variants of GADD45A, GADD45B and MAPK14 predict platinum-based chemotherapy-induced toxicities in Chinese patients with non-small cell lung cancer, *Oncotarget*, **7**, 25291–25303.
55. Ye, J., Chu T., Li, R., Niu, Y., Jin, B., Xia, J., Shao, M., Han, B. (2015) Pol zeta polymorphisms are associated with platinum based chemotherapy response and side effects among non-small cell lung cancer patients, *Neoplasma*, **62**, 833–839.
56. Scharfe, C.P.I., Tremmel, R., Schwab, M., Kohlbacher, O., Marks, D.S. (2017) Genetic variation in human drug-related genes, *Genome Medicine*, **9**, 117.
57. El-Serafi, I., Afsharian, P., Moshfegh A., Hassan, M., Terelius, Y. (2015) Cytochrome P450 Oxidoreductase Influences CYP2B6 Activity in Cyclophosphamide Bioactivation, *PLoS One*, **10**, e0141979.
58. Helsby, N.A., Hui, C.Y., Goldthorpe, M.A., Collier, J.K., Soh,

- M.C., Gow, P.J., De Zoysa, J.Z., Tingle, M.D. (2010) The combined impact of CYP2C19 and CYP2B6 pharmacogenetics on cyclophosphamide bioactivation, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70**, 844–853.
59. Lang, T., Klein, K., Fischer, J., Nüssler, A.K., Neuhaus, P., Hofmann, U., Eichelbaum, M., Schwab, M., Zanger, U.M. (2001) Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver, *Pharmacogenetics*, **11**, 399–415.
60. Wang, S.L., Han, J.F., He, X.Y., Wang, X.R., Hong, J.Y. (2007) Genetic variation of human cytochrome p450 reductase as a potential biomarker for mitomycin C-induced cytotoxicity, *Drug Metabolism and Disposition*, **35**, 176–179.
61. Brayboy, L.M., Oulhen, N., Long, S., Voigt, N., Raker, C., Wessel, G.M. (2017) Multidrug resistance transporter-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and are essential in ovarian physiology, *Reproductive Toxicology*, **69**, 1 21–131.
62. Prasad, S., Tripathi, D., Rai, M.K., Aggarwal, S., Mittal, B., Agarwal, V. (2014) Multidrug resistance protein-1 expression, function and polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis not responding to methotrexate, *International Journal of Rheumatic Disease*, **17**, 878–886.
63. Islam, M.S., Islam, M.S., Parvin, S., Ahmed, M.U., Bin Sayeed, M.S., Uddin, M.M., Hussain, S.M., Hasnat, A. (2015) Effect of GSTP1 and ABCC4 gene polymorphisms on response and toxicity of cyclophosphamide-epirubicin-5-fluorouracil-based chemotherapy in Bangladeshi breast cancer patients, *Tumour Biology*, **36**, 5451–5457.
64. Ezoe, S. (2012) Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **9**, 2444–2453.
65. Zhuo, X., Zheng, N., Felix, C.A., Blair, I.A. (2004) Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism, *Drug Metabolism and Disposition*, **32**, 993–1000.
66. Smith, N.A., Byl, J.A., Mercer, S.L., Deweese, J.E., Osheroff, N. (2014) Etoposide quinone is a covalent poison of human topoisomerase IIbeta. Etoposide quinone is a covalent poison of human topoisomerase IIbeta, *Biochemistry*, **53**, 3229–3236.
67. Atwal, M., Lishman, E.L., Austin, C.A., Cowell, I.G. (2017) Myeloperoxidase Enhances Etoposide and Mitoxantrone-Mediated DNA Damage: A Target for Myeloprotection in Cancer Chemotherapy, *Molecular Pharmacology*, **91**, 49–57.
68. Attia, S.M., Ahmad, S.F., Abd-Ellah, M.F., Hamada, F.M., Bakheet, S.A. (2013) Germ cell mutagenicity of topoisomerase I inhibitor topotecan detected in the male mouse-dominant lethal study, *Food and Chemical Toxicology*, **62**, 470–474.
69. Santos, A., Zanetta, S., Cresteil, T., Deroussent, A., Pein, F., Raymond, E., Vernillet, L., Risse, M.L., Boige, V., Gouyette, A., Vassal, G. (2000) Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans, *Clinical Cancer Research*, **6**, 2012–2020.
70. Sai, K., Saito, Y., Tatewaki, N., Hosokawa, M., Kaniwa, N., Nishimaki-Mogami, T., Naito, M., Sawada, J., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Tamura, T., Yamada, Y., Ohe, Y. et al. (2010) Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70**, 222–233.

71. Cecchin E., De Mattia E., Ecça F., Toffoli G. (2018) Host genetic profiling to increase drug safety in colorectal cancer from discovery to implementation, *Drug Resistance Update*, **39**, 18–40.
72. Huang, S.H., Chao, Y., Wu, Y.Y., Luo, J.C., Kao, C.H., Yen, S.H, Li, C.P. (2011) Concurrence of UGT1A polymorphism and end-stage renal disease leads to severe toxicities of irinotecan in a patient with metastatic colon cancer, *Tumori*, **97**, 243–247.
73. Cecchin, E., Innocenti, F., D'Andrea, M., Corona, G., De Mattia, E., Biazon, P., Buonadonna, A., Toffoli, G. (2009) Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2457–2465
74. Sai, K., Saito, Y. (2011) Ethnic differences in the metabolism, toxicology and efficacy of three anti-cancer drugs, *Expert Opinion in Drug Metabolism and Toxicology*, **7**, 967–988.
75. Lopes, L.F., Piccoli, F.D.S., Paixão, V.A., Latorre M., de Camargo, B., Simpson, A.J., Caballero, O.L. (2004) Association of CYP3A4 genotype with detection of Vgamma/Jbeta trans-rearrangements in the peripheral blood leukocytes of pediatric cancer patients undergoing chemotherapy for ALL, *Leukemia Research*, **28**, 1281–1286.
76. Larson, R.A., Wang, Y., Banerjee, M., Wiemels, J., Hartford, C., Le Beau, M.M., Smith, M.T. (1999) Prevalence of the inactivating 609C>T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia, *Blood*, **94**, 803–807.
77. Voso, M.T., Fabiani, E., D'Alo, F., Guidi, F., Di Ruscio, A., Sica, S., Pagano, L., Greco, M., Hohaus, S., Leone, G. (2007) Increased risk of acute myeloid leukaemia due to polymorphisms in detoxification and DNA repair enzymes, *Annals of Oncology*, **18**, 1523–1528.
78. Veitch, Z.W., Guo, B., Hembruff, S.L., Bewick, A.J., Heibein, A.D., Eng, J., Cull, S., Maclean, D.A., Parissenti, A.M. (2009) Induction of 1C aldoketoreductases and other drug dose-dependent genes upon acquisition of anthracycline resistance, *Pharmacogenetics and Genomics*, **19**, 477–488.
79. Huang, Z., Wang, J., Qian, J., Li, Y., Xu, Z., Chen, M., Tong, H. (2017) Effects of cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5 gene polymorphisms on daunorubicin metabolism and adverse reactions in patients with acute leukemia, *Molecular Medicine Reports*, **15**, 3493–3498.
80. Penning, T.M. (2017) Aldo-Keto Reductase Regulation by the Nrf2 System: Implications for Stress Response, Chemotherapy Drug Resistance, Carcinogenesis, *Chemical Research in Toxicology*, **30**, 162–176.
81. Edwardson, D.W., Narendrula, R., Chewchuk, S., Mispel-Beyer, K., Mapletoft, J.P., Parissenti, A.M. (2015) Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines, *Current Drug Metabolism*, **16**, 412–426.
82. Lal, S., Mahajan, A., Chen, W.N., Chowbay, B. (2010) Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review, *Current Drug Metabolism*, **11**, 115–128.
83. (1986) IARC Monographs programme on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Preamble, *IARC Monography on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Human*, **39**, 13–32.
84. Karran, P. (2006) Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-

- related cancer, *British Medical Bulletin*, **79–80**, 153–170.
85. Bodo, S., Svrcek, M., Sourrouille, I., Cuillières-Dartigues, P., Ledent, T., Dumont, S., Dinard, L., Lafitte, P., Capel, C., Collura, A., Buhard, O., Wanherdrick, K., Chalastanis, A., Penard-Lacronique, V., Fabiani, B., et al. (2015) Azathioprine induction of tumors with microsatellite instability: risk evaluation using a mouse model, *Oncotarget*, **6**, 24969–24977.
 86. Bo, J., Schröder, H., Kristinsson, J., Madsen, B., Szumlanski, C., Weinshilboum, R., Andersen, J.B., Schmiegelow, K. (1999) Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism, *Cancer*, **86**, 1080–1086.
 87. Relling, M.V., Yanishevski, Y., Nemecek, J., Evans, W.E., Boyett, J.M., Behm, F.G., Pui, C.H. (1998) Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia, *Leukemia*, **12**, 346–352.
 88. Schmiegelow, K., Al-Modhwahi, I., Andersen, M.K., Behrendtz, M., Forestier, E., Hasle, H., Heyman, M., Kristinsson, J., Nersting, J., Nygaard, R., Svendsen, A.L., Vettenranta, K., Weinshilboum, R. (2009) Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study, *Blood*, **113**, 6077–6084.
 89. Higginson, J., DeVita, V.T. Jr. (1980) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, *American Industrial Hygiene Association Journal*, **41**, A26, A28, A30.
 90. Minoia, C., Sgherza, N., Loseto, G., Greco, G., Buquicchio, C., Merchionne F., Toldo, C., Galise, I., Melipignano, A., Tarantini, G., Pavone, V., Guarini, A. (2015) Azacitidine in the front-line treatment of therapy-related myeloid neoplasms: a multicenter case series, *Anticancer Research*, **35**, 461–466.
 91. Prebet, T., Sun Z., Ketterling, R.P., Zeidan, A., Greenberg, P., Herman, J., Juckett, M., Smith, M.R., Malick, L., Paietta, E., Czader, M., Figueroa, M., Gabilove, J., Erba, H.P., Tallman, M.S. et al. (2016) Azacitidine with or without Entinostat for the treatment of therapy-related myeloid neoplasm: further results of the E1905 North American Leukemia Intergroup study, *British Journal of Haematology*, **172**, 384–391.
 92. Bland, A.E., Calingaert, B., Secord, A.A., Lee, P.S., Valea, F.A., Berchuck, A., Soper, J.T., Havrilesky, L. (2009) Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types, *Gynecologic Oncology*, **112**, 150–154.
 93. Hu, R., Hilakivi-Clarke, L., Clarke, R. (2015) Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review), *Oncology Letters*, **9**, 1495–1501.
 94. de Vries Schultink, A.H., Zwart, W., Linn, S.C., Beijnen, J.H., Huitema, A.D. (2015) Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen, *Clinical Pharmacokinetics*, **54**, 797–810.
 95. Williams, G.M., Iatropoulos, M.J., Djordjevic, M.V., Kaltenberg, O.P. (1993) The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat, *Carcinogenesis*, **14**, 315–317.
 96. Nagy, E., Gajjar, K.B., Patel, I.I., Taylor, S., Martin-Hirsch, P.L., Stringfellow, H.F., Martin, F.L., Phillips, D.H. (2014) MGMT promoter hypermethylation and K-RAS, PTEN and TP53 mutations in tamoxifen-exposed and non-exposed endometrial cancer cases, *British Journal of Cancer*, **110**, 2874–2880.

97. Orsted, D.D., Bojesen, S.E. (2013) The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer, *Nature Reviews Urology*, **10**, 49–54.
98. Azzouni, F., Godoy, A., Li, Y., Mohler, J. (2012) The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases, *Advances in Urology*, **2012**, 530121.
99. Seyfizadeh, N., Seyfizadeh, N., Hasenkamp, J., Huerta-Yepez, S. (2016) A molecular perspective on rituximab: A monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **97**, 275–290.
100. Tarella, C., Passera, R., Magni, M., Benedetti, F., Rossi, A., Gueli, A., Patti, C., Parvis, G., Ciceri, F., Gallamini, A., Cortelazzo, S., Zoli, V., Corradini, P., Carobbio, A., Mulé, A., et al. (2011) Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma, *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 814–824.
101. Benjamini, O., Jain, P., Trinh, L., Qiao, W., Strom, S.S., Lerner, S., Wang, X., Burger, J., Ferrajoli, A., Kantarjian, H., O'Brien, S., Wierda, W., Estrov, Z., Keating, M. (2015) Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes, *Leukemia and Lymphoma*, **56**, 1643–1650.
102. Yang, B., Lu, X.C., Yu, R.L., Chi, X.H., Zhang, W.Y., Zhu, H.L., Yuan, J., Zhao, P. (2012) Diagnosis and treatment of rituximab-induced acute tumor lysis syndrome in patients with diffuse large B-cell lymphoma, *American Journal of Medical Sciences*, **343**, 337–341.
103. Baldo, B.A. (2013) Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses, *Oncoimmunology*, **2**, e26333.
104. Miles, M.A., Hawkins, C.J. (2017) Executioner caspases and CAD are essential for mutagenesis induced by TRAIL or vincristine, *Cell Death and Disease*, **8**, 3062.
105. Lovric, M.M., Hawkins, C.J. (2010) TRAIL treatment provokes mutations in surviving cells, *Oncogene*, **29**, 5048–5060.
106. Miles, M.A., Shekhar T.M., Hall, N.E., Hawkins, C.J. (2016) TRAIL causes deletions at the HPRT and TK1 loci of clonogenically competent cells, *Mutation Research*, **787**, 15–31.
107. Ko, J.C., Hong, J.H., Wang, L.H., Lin, Y.W. (2008) The role of repair protein Rad51 in synergistic cytotoxicity and mutagenicity induced by epidermal growth factor receptor inhibitor (Gefitinib, IressaR) and benzo[a]pyrene in human lung cancer, *Experimental Cell Research*, **314**, 1881–1891.
108. Novak, M., Žegura, B., Nunić, J., Gajski, G., Gerić, M., Garaj-Vrhovac, V., Filipič, M. (2017) Assessment of the genotoxicity of the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate in cultured fish and human cells, *Mutation Research*, **814**, 14–21.
109. Guha, T., Malkin, D. (2017) Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **3**, 1–12.
110. Link, D.C., Schuettpehl, L.G., Shen, D., Wang, J., Walter, M.J., Kulkarni, S., Payton, J.E., Ivanovich, J., Goodfellow, P.J., Le Beau, M., Koboldt, D.C., Dooling, D.J., Fulton, R.S., Bender R.H., Fulton L.L. et al. (2011) Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing

- of a patient with therapy-related AML, *Journal of American Medical Association*, **305**, 1568–1576.
111. Sharif, S., Ferner, R., Birch, J.M., Gillespie, J.E., Gattamaneni, H.R., Baser, M.E., Evans, D.G. (2006) Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy, *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 2570–2575.
 112. Foulkes, W.D., Kamihara, J., Evans, D.G.R., Brugières, L., Bourdeaut, F., Molenaar, J.J., Walsh, M.F., Brodeur, G.M., Diller, L. (2017) Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome, *Clinical Cancer Research*, **15**, 62–67.
 113. Lee, J.S., Padilla, B., DuBois, S.G., Oates, A., Boscardin, J., Goldsby, R.E. (2015) Second malignant neoplasms among children, adolescents and young adults with Wilms tumor, *Pediatric Blood and Cancer*, **62**, 1259–1264.
 114. Johnson, L.A., Malayappan, B., Tretyakova, N., Campbell, C., MacMillan, M.L., Wagner, J.E., Jacobson, P.A. (2012) Formation of cyclophosphamide specific DNA adducts in hematological diseases, *Pediatric Blood and Cancer*, **58**, 708–714.
 115. McNerney, M.E., Godley, L.A., Le Beau, M.M. (2017) Therapy-Related Myeloid Neoplasms: When Genetics and Environment Collide, *Nature Reviews Cancer*, **17**, 513–527.
 116. Betti, M., Aspesi, A., Biasi, A., Casalone, E., Ferrante, D., Ogliara, P., Gironi, L.C., Giorgione, R., Farinelli, P., Grosso, F., Libener, R., Rosato, S., Turchetti, D., Maffè, A., Casadio, C., et al. (2016) CDKN2A and BAP1 germline mutations predispose to melanoma and mesothelioma, *Cancer Letters*, **10**, 120–130.
 117. Bhatia, S. (2015) Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivors, *Cancer*, **121**, 648–663.
 118. Voso, M.T., Fabiani, E., D'Alo, F., Guidi, F., Di Ruscio, A., Sica, S., Pagano, L., Greco, M., Hohaus, S., Leone, G. (2007) Increased risk of acute myeloid leukaemia due to polymorphisms in detoxification and DNA repair enzymes, *Annals of Oncology*, **18**, 1523–1528.
 119. Bhatia, S. (2011) Role of genetic susceptibility in development of treatment-related adverse outcomes in cancer survivors, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **20**, 2048–2067.
 120. Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., Levine, R.L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., et al. (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, *Blood*, **129**, 424–447.
 121. Cabezas, M., García-Quevedo, L., Alonso, C., Manubens, M., Alvarez, Y., Barquero, J.F., Ramón, Y., Cajal, S., Ortega, M., Blanco, A., Caballín, M.R., Armengol, G. (2019) Polymorphisms in MDM2 and TP53 Genes and Risk of Developing Therapy-Related Myeloid Neoplasms, *Scientific Reports*, **2019**, 9,150.
 122. Knight, J.A., Skol, A.D., Shinde, A., Hastings, D., Walgren, R.A., Shao, J., Tennant, T.R., Banerjee, M., Allan, J.M., Le Beau, M.M., Larson, R.A., Graubert, T.A., Cox, N.J., Onel, K. (2009) Genome-wide association study to identify novel loci associated with therapy-related myeloid leukemia susceptibility, *Blood*, **113**, 5575–5582.

123. Allan, J.M., Smith, A.G., Wheatley, K., Hills, R.K., Travis, L.B., Hill, D.A., Swirsky, D.M., Morgan, G.J., Wild, C.P. (2004) Genetic variation in XPD predicts treatment outcome and risk of acute myeloid leukemia following chemotherapy, *Blood*, **104**, 3872–3877.
124. Ellis, N.A., Huo, D., Yildiz, O., Worrillow, L.J., Banerjee, M., Le Beau, M.M., Larson, R.A., Allan, J.M., Onel, K. (2008) MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro interact to alter therapy-related acute myeloid leukemia susceptibility, *Blood*, **112**, 741–749.
125. Rieger, L.S., Snaebjornsson, P., Rosenberg, E.H., Atmodimedjo, P.N., Aleman, B.M., Ten, Hoeve, J., Geurts-Giele, W.R., van Ravesteijn, T.W., Hoeksel, J., Meijer, G.A., Te Riele, H., van Leeuwen, F.E., Dinjens, W.N., van Leerdam, M.E. (2018) Double somatic mutations in mismatch repair genes are frequent in colorectal cancer after Hodgkin's lymphoma treatment, *Gut*, **67**, 447–455
126. Guillem, V.M., Collado, M., Terol, M.J., Calasanz, M.J., Esteve, J., Gonzalez, M., Sanzo, C., Nomdedeu, J., Bolufer, P., Lluch, A., Tormo, M. (2007) Role of MTHFR (677, 1298) haplotype in the risk of developing secondary leukemia after treatment of breast cancer and hematological malignancies, *Leukemia*, **21**, 1413–1422.
127. Seedhouse, C., Bainton, R., Lewis, M., Harding, A., Russell, N., Das-Gupta, E. (2002) The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia, *Blood*, **100**, 3761–3766.
128. Berger, M., Habs, M., Schmahl, D. (1983) Noncarcinogenic chemotherapy with a combination of vincristine, methotrexate and 5-fluorouracil (VMF) in rats, *International Journal of Cancer*, **32**, 231–236.
129. (1981) Some antineoplastic and immunosuppressive agents, *IARC Monography on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Human*, **26**, 1–411.
130. Schonfeld, S.J., Gilbert, E.S., Dores, G.M., Lynch, C.F., Hodgson, D.C., Hall, P., Storm, H., Andersen, A., Pukkala, E., Holowaty, E., Kaijser, M., Andersson, M., Joensuu, H., Fosså, S.D., Allan, J.M., Travis, L.B. (2006) Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients, *Journal of National Cancer Institute*, **98**, 215–218.
131. Duggan, D.B., Petroni, G.R., Johnson, J.L., Glick, J.H., Fisher, R.I., Connors, J.M., Canellos, G.P., Pettersen, B.A. (2003) Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial, *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 607–614.
132. Delwail, V., Jais, J.P., Colonna, P., Andrieu, J.M. (2002) Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation, *British Journal of Haematology*, **118**, 189–194.
133. Bonadonna, G., Viviani, S., Bonfante, V., Gianni, A.M., Valagussa, P. (2005) Survival in Hodgkin's disease patients--report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute, *European Journal of Cancer*, **41**, 998–1006.
134. Turcotte, L.M., Liu, Q., Yasui, Y., Arnold, M.A., Hammond, S., Howell, R.M., Smith, S.A., Weathers, R.E., Henderson, T.O., Gibson, T.M., Leisenring, W., Armstrong, G.T., Robison, L.L., Neglia, J.P. (2017) Temporal Trends in

- Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970–2015, *Journal of American Medical Association*, **317**, 814–824.
135. Miron, A., Aprotosoiaie, A.C., Trifan, A., Xiao, J. (2017) Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1398**, 152–167
136. Poon, C.H., Wong, T.Y., Wang, Y., Tsuchiya, Y., Nakajima, M., Yokoi, T., Leung, L.K. (2013) The citrus flavanone naringenin suppresses CYP1B1 transactivation through antagonising xenobiotic-responsive element binding, *British Journal of Nutrition*, **109**, 1598–1605.
137. Li, C., Li, X., Choi, J.S. (2009) Enhanced bioavailability of etoposide after oral or intravenous administration of etoposide with kaempferol in rats, *Archives of Pharmacal Research*, **32**, 133–138.
138. Li, X., Choi, J.S. (2009) Effects of quercetin on the pharmacokinetics of Etoposide after oral or intravenous administration of etoposide in rats, *Anticancer Research*, **29**, 1411–1415.
139. Choi, J.S., Piao, Y.J., Kang, K.W. (2011) Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin, *Archives of Pharmacal Research*, **34**, 607–613.
140. Gerl, A., Schierl, R. (2000) Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer, *Acta Oncologica*, **39**, 519–522.
141. Dertinger, S.D., Avlasevich, S.L., Torous, D.K., Bemis, J.C., Phonetepswath, S., Labash, C., Carlson, K., Mereness, J., Cottom, J., Palis, J., MacGregor, J.T. (2014) Persistence of cisplatin-induced mutagenicity in hematopoietic stem cells: implications for secondary cancer risk following chemotherapy, *Toxicological Sciences*, **140**, 307–314.
142. Travis, L.B., Gospodarowicz, M., Curtis, R.E., Clarke, E.A., Andersson, M., Glimelius, B., Joensuu, T., Lynch, C.F., van Leeuwen, F.E., Holowaty, E., Storm, H., Glimelius, I., Pukkala, E., Stovall, M., Fraumeni, J.F. Jr, et al. (2002) Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease, *Journal of National Cancer Institute*, **94**, 182–192.
143. Cirmi, S., Ferlazzo, N., Lombardo, G.E., Maugeri, A., Calapai, G., Gangemi, S., Navarra, M. (2016) Chemopreventive Agents and Inhibitors of Cancer Hallmarks: May Citrus Offer New Perspectives? *Nutrients*, **8**, #698.
144. George, V.C., Dellaire, G., Rupasinghe, H.P. (2017) Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **45**, 1–14.
145. Abdul, Q.A., Yu, B.P., Chung, H.Y., Jung, H.A., Choi, J.S. (2017) Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment, *Archives of Pharmacal Research*, **40**, 1219–1237
146. Xu, D.P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J.J., Li, H.B. (2017) Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources, *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 96
147. Bubols, G.B., Vianna, Dda R., Medina-Remon, A., von Poser, G., Lamuela-Raventos, R.M., Eifler-Lima, V.L., Garcia, S.C. (2013) The antioxidant activity of coumarins and flavonoids, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **13**, 318–334.
148. Gonzalez, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M.D., Zarzuelo, A., Martínez-Augustín, O., Sánchez de Medina, F. (2011) Effects of

- flavonoids and other polyphenols on inflammation, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **51**, 331–362.
149. Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., Matar, C. (2018) The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols, *Nutrients*, **10**(11), E1618.
150. Benvenuto, M., Mattera, R., Tafra, G., Giganti, M.G., Lido, P., Masuelli, L., Modesti, A., Bei, R. (2016) The Potential Protective Effects of Polyphenols in Asbestos-Mediated Inflammation and Carcinogenesis of Mesothelium, *Nutrients*, **8** (5), E275.
151. Samadi, A.K., Bilsland, A., Georgakilas, A.G., Amedei, A., Amin, A., Bishayee, A., Azmi, A.S., Lokeshwar, B.L., Grue, B., Panis, C., Boosani, C.S., Poudyal, D., Stafforini, D.M., Bhakta, D., Niccolai, E., et al. (2015) A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation, *Seminars in Cancer Biology*, **35** Suppl.1, S151–S184.
152. Amawi, H., Ashby, C.R. Jr., Tiwari, A.K. (2017) Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: what's limiting? *Chinese Journal of Cancer*, **36**, 50.
153. Mukherjee, S., Siddiqui, M.A., Dayal, S., Ayoub, Y.Z., Malathi, K. (2014) Epigallocatechin-3-gallate suppresses proinflammatory cytokines and chemokines induced by Toll-like receptor 9 agonists in prostate cancer cells, *Journal of Inflammation Research*, **7**, 89–101.
154. Negri, A., Naponelli, V., Rizzi, F., Bettuzzi, S. (2018) Molecular Targets of Epigallocatechin–Gallate (EGCG): A Special Focus on Signal Transduction and Cancer, *Nutrients*, **10**, 1936.
155. Thakur, V.S., Gupta, K., Gupta, S. (2012) The chemopreventive and chemotherapeutic potentials of tea polyphenols, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **13**, 191–199.
156. Tortorella, S.M., Royce, S.G., Licciardi, P.V., Karagiannis, T.C. (2015) Dietary Sulforaphane in Cancer Chemoprevention: The Role of Epigenetic Regulation and HDAC Inhibition, *Antioxidants and Redox Signaling*, **22**, 1382–1424.
157. Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D.P., Li, S., Chen, Y.M., Li, H.B. (2016) Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer, *Nutrients*, **8** (8), E515.
158. Fujiki, H., Watanabe, T., Sueoka, E., Rawangkan, A., Suganuma, M. (2018) Prevention with Green Tea and Its Principal Constituent, EGCG: from Early Investigations to Current Focus on Human Cancer Stem Cells, *Molecules and Cells*, **28**, 73–82.
159. Fujiki, H., Sueoka, E., Rawangkan, A., Suganuma, M. (2017) Human cancer stem cells are a target for cancer prevention using (-)-epigallocatechin gallate, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **143**, 2401–2412.
160. Lee, K.W., Kang, N.J., Heo, Y.S., Rogozin, E.A., Pugliese, A., Hwang, M.K., Bowden, G.T., Bode, A.M., Lee, H.J., Dong, Z. (2008) Raf and MEK protein kinases are direct molecular targets for the chemopreventive effect of quercetin, a major flavonol in red wine, *Cancer Research*, **68**, 946–955.
161. Ermakova, S., Choi, B.Y., Choi, H.S., Kang, B.S., Bode, A.M., Dong, Z. (2005) The intermediate filament protein vimentin is a new target for epigallocatechin gallate, *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 16882–16890.
162. Hazgui, S., Bonnomet, A., Nawrocki-Raby, B., Milliot, M., Terryn, C., Cutrona, J., Polette, M., Birembaut, P., Zahm, J.M. (2008) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits the migratory behavior of tumor bronchial epithelial cells, *Respiratory Research*, **9**, 33.

163. Singh, T., Katiyar, S.K. (2011) Green tea catechins reduce invasive potential of human melanoma cells by targeting COX-2, PGE2 receptors and epithelial-to-mesenchymal transition, *PLoS One*, **6**, e25224.
164. Avtanski, D., Poretsky, L. (2018) Phyto-polyphenols as potential inhibitors of breast cancer metastasis, *Molecular Medicine*, **24**, 2–17.
165. Li, A., Gu, K., Wang, Q., Chen, X., Fu, X., Wang, Y., Wen, Y. (2018) Epigallocatechin-3-gallate affects the proliferation, apoptosis, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma through the hippo-TAZ signaling pathway, *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 2615–2627.
166. Bode, A.M., Dong, Z. (2013) Signal transduction and molecular targets of selected flavonoids, *Antioxidants and Redox Signaling*, **19**, 163–180.
167. Yang, C.S., Wang, H. (2016) Cancer Preventive Activities of Tea Catechins. *Molecules*, **21**, 2–19.
168. Rashidi, B., Malekzadeh, M., Goodarzi, M., Masoudifar, A., Mirzaei, H. (2017) Green tea and its anti-angiogenesis effects, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **89**, 949–956.
169. Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., Frajese, G.V., Tresoldi, I., Modesti, A., Bei, R. (2015) Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer Treatment, *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 9236–9282.
170. Friis, S., Kesminiene, A., Espina, C., Auvinen, A., Straif, K., Schüz, J. (2015) European Code against Cancer 4th Edition: Medical exposures, including hormone therapy, cancer, *Cancer Epidemiology*, **39**, Suppl. 1, S107–S119.
171. Travis, L.B., Demark Wahnefried, W., Allan, J.M., Wood, M.E., Ng, A.K. (2013) Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors, *Nature Reviews Clinical Oncology*, **10**, 289–301.
172. Белицкий Г.А., Лесовая Е.А., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г. (2016) Вторые первичные опухоли у онкологических больных: лекарственный канцерогенез в онкологии, *Успехи молекулярной онкологии*, **3(3)**, 44–55.
173. Belitsky, G.A., Kirsanov, K.I., Lesovaya, E.A., Yakubovskaya, M.G. (2019) Prevention of therapy-related malignancies in cancer survivors, *Oncotarget*, **10(22)**, 2114–2115.
174. Кирсанов, К.И., Власова О.А., Фетисов Т.И., Зенков Р.Г., Лесовая Е.А., Белицкий Г.А., Гурова К., Якубовская М.Г. (2018) Влияние ДНК-тропных антиканцерогенных соединений на механизмы регуляции экспрессии генов, *Успехи молекулярной онкологии*, **5(4)**, 41–63.