

# Модулирование образования активных форм азота ингредиентами растительных продуктов при ингибировании канцерогенеза

В.П. Дерягина<sup>1</sup>, В.П. Реутов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»; Россия, 117485 Москва, ул. Бултерова, 5а

**Контакты:** Валентина Петровна Дерягина [derygina@inbox.ru](mailto:derygina@inbox.ru)

В обзоре анализируются данные литературы и результаты собственных исследований о роли активных форм азота ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ) в инициации и прогрессии опухолей. Анализируется возможность модуляции активности индуцибельной  $\text{NO}$ -синтазы биологически активными компонентами растительных продуктов и их влияние на канцерогенез. Обсуждаются возможные механизмы неоднозначного действия  $\text{NO}$  и продуктов его метаболизма в канцерогенезе. Обобщение и анализ этих данных позволили сформулировать некоторые принципы применения веществ, модулирующих активность индуцибельной  $\text{NO}$ -синтазы и влияющих на образование  $\text{NO}$  и продуктов его метаболизма при ингибировании канцерогенеза.

**Ключевые слова:** оксид азота, активные формы оксида азота, индуцибельная  $\text{NO}$ -синтаза, цикл оксида азота, канцерогенез, биологически активный компонент растительных продуктов

**Для цитирования:** Дерягина В.П., Реутов В.П. Модулирование образования активных форм азота ингредиентами растительных продуктов при ингибировании канцерогенеза. Успехи молекулярной онкологии 2019;6(1):18–36.

DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-18-36

## Modulation of the formation of active forms of nitrogen by ingredients of plant products in the inhibition of carcinogenesis

V.P. Deryagina<sup>1</sup>, V.P. Reutov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences; 5a Butlerova St., Moscow 117485, Russia

The review analyzes literature data and the results of our own research on the role of reactive nitrogen species ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ) in the initiation and progression of tumors. The possibility of modulating the activity of inducible  $\text{NO}$  synthase by the biologically active components of plant products and their effect on carcinogenesis is analyzed. Possible mechanisms of the ambiguous action of  $\text{NO}$  and its metabolic products in the mechanisms of carcinogenesis are discussed. The generalization and analysis of these data allowed us to formulate some principles for the use of substances that modulate the activity of inducible  $\text{NO}$  synthase and affect the formation of  $\text{NO}$  and its metabolic products in inhibiting carcinogenesis.

**Key words:** nitric oxide, active forms of nitric oxide, inducible  $\text{NO}$ -synthase, cycle of nitric oxide, carcinogenesis, biologically active component of plant products

**For citation:** Deryagina V.P., Reutov V.P. Modulation of the formation of active forms of nitrogen by ingredients of plant products in the inhibition of carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2019;6(1):18–36.

### Введение

Оксид азота ( $\text{NO}$ ), продуцируемый  $\text{NO}$ -синтазами ( $\text{NOS}$ ), — свободный радикал, участвует в регуляции жизненно важных физиологических функций, в том числе вазодилатации, нейротрансмиссии, иммунных реакциях и др. При некоторых патологических состояниях, включая рак, наиболее часто регистрируют увеличение экспрессии одной из изоформ  $\text{NOS}$  —  $\text{Ca}^{2+}$ -независимой индуцибельной  $\text{NOS}$  ( $\text{iNOS}$ ) [1]. Результаты клинических исследований показали, что экс-

прессия  $\text{iNOS}$  положительно коррелирует с прогрессией при опухолях легких, предстательной железы, молочной железы, мочевого пузыря, ротовой полости, пищевода, желудка и толстой кишки [2]. Высокие концентрации  $\text{NO}$ , достигающие микромолярных уровней, способствуют образованию активных форм  $\text{NO}$  ( $\text{A}\Phi\text{NO}$ ) —  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{ONOO}^-$  и др., которые могут вызвать повреждение ДНК, активацию онкогенов, подавление активности репарирующих ДНК ферментов, химическую модификацию белков (содержащих

гем-, тиоловые, тирозиновые остатки или металлы переменной валентности и др.), а также оказывают цитостатическое и цитотоксическое действия на опухолевые клетки [3]. На протяжении нескольких лет NO рассматривалась в основном как онкогенная молекула, но в последние годы анализируются механизмы противоопухолевого действия NO с участием иммунных клеток в иницировании апоптоза и влияния на адгезионные свойства молекул.

В некоторых эпидемиологических исследованиях приведены убедительные доказательства наличия тесной обратной связи увеличения потребления овощей, фруктов, цельных злаков, бобовых, специй с риском развития онкологических заболеваний [4, 5]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что многие биологически активные компоненты растительных продуктов (БАКРП): флавоноиды, фенольные кислоты, индолы, ретиноиды, витамины и др. — могут модулировать метаболизм ксенобиотиков, изменять активность ферментов, репарирующих ДНК, ингибировать клеточную пролиферацию, замедляя рост опухолей [5–7]. Можно ожидать, что эффекты БАКРП с присущим им антиоксидантным потенциалом затронут NO-сигнальные пути через прямое взаимодействие с NO и его активными формами, нивелируя их действие или через блокирование факторов, влияющих на образование NO: ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), активатора белка 1 (AP-1) или митогенактивирующих протеинкиназ (МАРК) и др.

**Цель работы** — краткий обзор путей, модулирующих активность iNOS, а также анализ противоопухолевых эффектов БАКРП с позиции их влияния на экспрессию iNOS и другие факторы, задействованные в канцерогенезе.

### **Влияние экзогенных окислов азота и их солей на организм**

Окислы азота, нитраты (НА) и нитриты (НИ) — повсеместно распространенные соединения, участвующие в круговороте азота в биосфере, при поступлении в организм в количествах, существенно превышающих допустимые уровни, могут оказывать токсическое, мутагенное, иммуносупрессивное действия. Выбросы транспорта, промышленных предприятий, химизация сельского хозяйства являются основными причинами повышенной нагрузки этих соединений на человека [8, 9]. Окислы азота в случае длительного профессионального воздействия вызывают хронические заболевания органов дыхательной системы (пневмосклероз, бронхоэктазы, эмфизему легких и т. д.), на фоне которых могут возникнуть злокачественные новообразования [10].

При отравлении окислами азота в крови образуются НА и НИ, последние превращают оксигемоглобин в метгемоглобин. Поступившие с пищей или образовавшиеся эндогенно НИ могут быть предшественниками биосинтеза канцерогенных N-нитрозосоединений

[8, 11, 12]. В организме НИ могут восстанавливаться до NO с участием ксантиноксиредуктазы, аскорбиновой кислоты, полифенолов, а также в реакциях с гемоглобином (Hb), миоглобином, взаимодействуя с ферментами дыхательной цепи митохондрий и электронно-транспортной цепи эндоплазматического ретикулума. В реакции Hb с НИ промежуточными продуктами являются свободнорадикальные формы кислорода и азота:  $O_2^-$ , нитрозильный радикал ( $NO_2^{\cdot}$ ), которые могут оказывать повреждающее действие на клеточные структуры [9, 13]. В условиях кислых значений pH, часто регистрируемых в солидных опухолях, НИ могут восстановиться до NO и  $NO_2^{\cdot}$  [14]. В экспериментальных исследованиях, проведенных на трансплантируемой и автохтонной моделях опухолей, была подтверждена способность НИ модифицировать бластоогенез, индуцированный химическими, физическими и биологическими факторами. В подавляющем большинстве исследований наблюдали усиление канцерогенных эффектов в результате воздействия НИ [15–17].

### **Образование активных форм азота в организме человека и животных**

В настоящее время известно несколько механизмов образования активных форм азота в организме человека и животных: при участии конститутивных нейрональной, эндотелиальной NOS и индуцибельной NOS, а также в результате нитритредуктазной активности гемсодержащих белков (Hb, миоглобина, цитохромоксидазы (сyt a+a<sub>3</sub>), цитохрома P450 и при неферментативном превращении ионов  $NO_2^-$  при кислых значениях pH [18–21].

Конститутивные  $Ca^{2+}$ -зависимые нейрональная NOS (nNOS, 1-й тип) и эндотелиальная NOS (eNOS, 3-й тип), а также  $Ca^{2+}$ -независимая iNOS (2-й тип) синтезируют NO из гуанидинового азота L-аргинина в реакции с кислородом с участием коферментов NADPH, FAD, FMN, тетрагидриобиптерина [22, 23]. NO является необходимым и универсальным регулятором многочисленных физиологических процессов, выполняя ключевую роль в контроле тонуса сосудов, регуляции дыхания, иммунных реакциях, в механизмах нейротрансдукции и др. Биологические эффекты сигнальной молекулы NO обусловлены свойствами ее свободного радикала с про- и антиоксидантной активностью, малым размером, липофильностью, способностью к диффузии через мембраны, а также способностью к эндогенному образованию активных форм NO:  $NO^-$ ,  $NO^+$ ,  $NO_2$ ,  $N_2O_3$ ,  $N_2O_4$ ,  $ONOO^-$  (АФНО). При воспалениях, опухолевом росте и других патологических состояниях происходит индукция iNOS под влиянием интерлейкина  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), бактериального липополисахарида (LPS), белков теплового шока и др. преимущественно в макрофагах, моноцитах, опухолевых, эпителиальных и других типах клеток [23]. В условиях гипоксии инфильтрирующие опухоль IFN-примированные

макрофаги содержат iNOS и могут синтезировать NO [24]. Гипоксия и IFN- $\gamma$  взаимно усиливали экспрессию iNOS в макрофагах за счет физического взаимодействия двух транскрипционных факторов: фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1), и IFN-регулирующего фактора 1 (IRF-1) [24].

Цитокины, индуцирующие iNOS через сигнальный каскад, могут вызвать изменение уровня экспрессии определенных генов в клетках-мишенях, конечным звеном каскада часто оказываются транскрипционные факторы. В экспрессию iNOS вовлечены многочисленные транскрипционные факторы, такие как NF- $\kappa$ B, AP-1, сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1 $\alpha$  (STAT-1 $\alpha$ ), IRF-1, NF-IL-6 и высокоподвижная группа I (Y) белка, HIF-1 и др. Следует добавить, что NO, продуцируемый iNOS, ингибирует активность самого фермента (обратная связь), тем самым осуществляется саморегуляция синтеза NO [22, 25–28].

Концентрации NO, продуцируемые iNOS, могут в 1000 раз и более превышать уровни NO, продуцируемые конститутивной eNOS ( $10^{-9}$ – $10^{-8}$  M) [29–31]. Транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях, включая iNOS. Полагают, что NF- $\kappa$ B является основной мишенью для активаторов и ингибиторов экспрессии iNOS [32, 33].

Конечными продуктами метаболизма NO являются ионы  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ . При гипоксии/ишемии, функциональной нагрузке или при переходе гемсодержащих белков в дезоксиформу ионы  $\text{NO}_2^-$  легко превращаются в NO в крови и тканях человека и животных в цикле NO. NO может напрямую взаимодействовать с супероксидным анион-радикалом, минуя ферментативные и неферментативные системы. В ходе этих реакций образуются молекулы  $\text{NO}_2$  и анионы пероксинитритов, которые после протонирования распадаются на высокорекреационные  $\text{NO}_2$  и OH-радикалы, способные участвовать в цепных свободнорадикальных процессах и окислять/повреждать практически все биохимические структуры [34–36].

### Механизмы действия оксида азота

Рассматривают 2 пути, по которым реализуется NO-сигнализация. Один из них циклинзависимый, при котором NO реагирует с активным сайтом растворимой гуанилатциклазы (sGC) с образованием циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Последний активирует сGMP-зависимую протеинкиназу G (PKG), которая фосфорилирует многочисленные субстраты [37]. В общем увеличение сGMP ведет к вазорелаксации и снижению агрегации тромбоцитов [38].

Другой сигнальный путь гуанилатциклазонезависимый, при котором NO и его активные формы могут посттрансляционно нитрозировать, нитрозилировать или нитровать белки, содержащих гем-, тиоловые, тирозинные остатки или металлы переменной валентности. При избыточном образовании NO и АФНО сти-

мулируются их реакции с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, свободнорадикальными соединениями, металлокомплексами, что приводит к нитрозированию (перенос иона нитрозония  $\text{NO}^+$  к нуклеофильному центру), нитрозилированию (прямое включение NO (X-NO), где X-металл или радикальное соединение), нитрованию ( $\text{X-NO}_2$ ), преимущественно, остатков тирозина, триптофана, а также жирных кислот и гуанозина [39]. Такие реакции могут оказать влияние на функцию белков, вызвать повреждение ДНК (дезаминирование его оснований, алкилирование, разрывы нитей) и др. [40]. S-нитрозилирование тиоловых групп серосодержащих аминокислот в составе критических для канцерогенеза белков может активировать или ингибировать опухолевый рост. Например, нитрозилирование специфических каспаз препятствует гибели опухолевых клеток; нитрозилирование белков, репарирующих ДНК, предотвращает репарирование окислительных аддуктов ДНК, тем самым способствует возникновению мутаций; нитрозилирование белка-супрессора опухолей PTEN вызывает обратимое ингибирование фосфатазной активности PTEN и может усилить PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь; S-нитрозилирование Bcl-2 ингибирует его протеосомную деградацию, предотвращая апоптоз, а также повышает резистентность эпителиальных клеток легких к аутофагии [41, 42].

### Участие оксида азота и его активных форм в канцерогенезе

NO и АФНО модулируют различные связанные с опухолевым процессом события: мутагенез, репарацию ДНК, пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, метастазирование и инвазию. NO активирует Ras-белки, нитрозируя SH-группы [43].

NO может как индуцировать, так и тормозить рост опухолей, выступая в последнем случае как соединение, перспективное в терапии опухолей [44]. Исследователи уделяют особое внимание роли iNOS в опухолевом процессе вследствие высокой продуктивности фермента в течение продолжительного времени (часы, дни) [29, 45, 46]. Полагают, что направленность физиологического ответа клетки существенно зависит от концентрации NO, которая может изменяться тысячекратно от nM до  $\mu$ M уровней. Наряду с этим продолжительность экспозиции NO и АФНО в клетке и межклеточном пространстве играет важную роль, так как отдельные белки по-разному реагируют в зависимости от этого показателя. Так, аккумуляция HIF-1 $\alpha$  в культуре клеток опухоли молочной железы MCF-7 наблюдается при длительной экспозиции NO, в то время как фосфорилирование ERK наблюдается при немедленном повышении концентрации NO и осуществляется через сGMP-механизм. Активированная форма p53 P-Ser-15 определялась с некоторой временной лагфазой после воздействия NO и сохранялась в течение нескольких часов после прекращения действия NO

(>300 nM). Необходимо добавить, что тип клеток, используемый источник NO могут существенно влиять на эти показатели [47]. Следует также отметить, что в клетке и межклеточном пространстве наблюдается высокий градиент концентраций NO, который обусловлен диффузионными свойствами и коротким полупериодом жизни молекулы (от 1 до 5 с *in vivo*), а также локализацией NO в определенных компартаментах (цитоплазма или мембрана) [3, 47]. Количество продуцируемого NO зависит от природы стимулов, активирующих NOS. При цитокиновой стимуляции клеток образуется меньше NO, чем при стимуляции липополисахаридами, которые активируют Toll-подобные рецепторы [48]. Другой механизм действия NO на p53 связан с накоплением p53 в клетке. Через механизм отрицательной обратной связи p53 уменьшает уровень активности iNOS [35]. Полагают, что при низких концентрациях (1–30 nM) NO может стимулировать пролиферацию, ангиогенез; высокие концентрации NO оказывают токсическое действие на опухолевые клетки. Однако даже при высоких концентрациях NO опухолевые клетки могут избежать гибели. Так, на примере гепатоцитов показано, что нитрозилирование каспазы 3 предотвращает апоптоз, инициированный TNF- $\alpha$ . NO ингибировал H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированный апоптоз в эндотелиальных клетках. При этом NO увеличивал активность протеасом и деградацию рецептора трансферрина путем убиквитинирования [49–51]. Эти примеры показывают, что клетки могут адаптироваться к условиям повышенного содержания NO и его производных, а химическая модификация молекул может скорректировать сигнальные пути, формируя защитные механизмы, предотвращающие гибель клеток.

Лишь ограниченное число работ посвящено оценке продукции NO и АФНО иммунными клетками в опухолях при их прогрессии. Показано, что продуцируемые макрофагами, нейтрофилами и другими иммунными клетками NO и АФНО оказывают цитотоксическое действие, могут запускать апоптотическую гибель опухолевых клеток, а также обладают антимикробным потенциалом против широкого спектра патогенов (в том числе *Helicobacter pylori*), но в некоторых случаях повышают резистентность опухоли к химиотерапии [24].

Роль iNOS в опухолях продолжает выясняться. Ученые сходятся во мнении, что необходимо проведение исследований с широкой направленностью, учитывающих взаимодействие клеток, экспрессирующих iNOS и другие изоформы NOS и чувствительных к действию NO: опухолевых, иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, опухолеассоциированных макрофагов, на разных стадиях опухолевого роста с учетом генеза опухоли.

### Низкомолекулярные ингибиторы iNOS

Регуляция эндогенного синтеза NO с помощью низкомолекулярных соединений является непростой

задачей. В зависимости от условий почти все типы клеток способны вырабатывать NO, но его уровни, продуцируемые опухолевыми, иммунными, эндотелиальными и эпителиальными клетками, наиболее существенны. По-видимому, при разработке ингибиторов целесообразно учитывать специфичность рецепторов, уникальных только для опухолевых клеток. На сегодняшний день получение селективных ингибиторов iNOS остается нерешенной проблемой. При поиске ингибиторов исследователи используют в основном следующие подходы:

- поиск соединений, способных не допускать поступление L-аргинина к активному центру фермента;
- синтез агентов, которые инактивируют кофакторы iNOS (антагонисты кальмодулина);
- поиск ингибиторов переноса электронов с NADPH на Fe (III);
- поиск соединений, разрушающих образующийся NO [52–54].

Кратко остановимся на результатах некоторых работ с применением ингибиторов NOS. На экспериментальных моделях опухолевого роста показано, что производные L-аргинина способны конкурентно вмешиваться в связывание субстрата и замедлять развитие опухолей [52, 54]. Помимо них, гуанидины, S-замещенные изотиомочевины и доноры NO (НИ, нитроэфиры, ноноаты, нитрамины и другие соединения, способные *in vitro* и *in vivo* высвобождать NO при их окислении, восстановлении или гидролитическом расщеплении) могут регулировать активность фермента и тормозить опухолевый рост [29, 55–58]. При биотрансформации доноров NO в организме высвобождается NO, который инактивирует фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, снижая экспрессию контролируемого им гена *iNOS*. Известно, что экспрессия iNOS может положительно коррелировать с экспрессией COX-2 в опухолевых клетках, а усиление активности этих ферментов может играть важную роль в колоректальном канцерогенезе. Тестирование ингибитора COX-2 – ацетилсалициловой кислоты, в структуру которой входит фрагмент, способный осуществлять NO-донорную функцию (NCX 4016), выявило наличие противоопухолевого эффекта препарата на опухолевых клетках толстой кишки, легкого, поджелудочной, предстательной, молочной желез, а также на рост химически индуцированных опухолей поджелудочной железы и кишечника у животных. Противоопухолевое действие сопровождалось ингибированием пролиферации, индукцией апоптоза, ингибированием сигнальных путей Wnt, MAPK, Nrf2, NF- $\kappa$ B, а также iNOS [54, 55, 59]. Неоднозначные результаты получены при тестировании высокоселективного ингибитора iNOS – N-3-(аминометилбензил)ацетамидина (1400 W). Последний замедлял рост ксенографтов опухолей толстой кишки человека (DLD-1), ингибировал рост аденокарциномы молочной железы ЕМТ6 у мышей [60, 61]. Однако этот эффект отсутствовал при парентеральном росте клона

DLD-1 и подкожном введении клеток карциномы Эрлиха [60, 62].

Можно ожидать, что при активации iNOS, локализованной в макрофагах, фермент будет чувствителен к действию ингибиторов iNOS и это может повлиять на противоопухолевый потенциал иммунных клеток. Снижение функциональной активности клеток неспецифического иммунитета некоторыми авторами рассматривается как необходимое условие развития опухоли и метастазов [63]. Однако последние экспериментальные данные показывают, что NO, источником которого является iNOS в опухолеассоциированных макрофагах, способствует усилению резистентности опухоли к терапии цисплатином, и в этом случае подавление синтеза NO ингибиторами, возможно, улучшит результаты химиотерапии [64]. Следует указать на побочные эффекты при использовании малоселективных ингибиторов iNOS, которые могут изменять активность других изоформ NOS — эндотелиальной и нейрональной, нарушая их жизненно важные функции [52].

#### **Биологически активные компоненты растительных продуктов, модулирующие экспрессию iNOS**

Население, проживающее в Средиземноморском регионе, имеет более низкие показатели заболеваемости раком по сравнению с жителями Северной Европы или США, вероятно, вследствие более здоровых привычек в питании. В США на долю причин, связанных с особенностями питания, относят 30–35 % смертей, вызванных онкологическими заболеваниями [65]. Употребление овощей, фруктов снижает риск возникновения рака ряда нозологий [65]. Многие БАКРП с выраженными антиоксидантными свойствами могут инактивировать активные формы кислорода и АФНО, препятствуя свободнорадикальным цепным реакциям. БАКРП могут влиять на активность как iNOS, так и факторов, вовлеченных в активацию iNOS: NF-κB, AP-1, MAPK, цитокинов и др. БАКРП способны также изменять биотрансформацию канцерогенов, влиять на репарацию ДНК, экспрессию протоонкогенов, пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз, эндокринный статус организма, систему противоопухолевого иммунитета и др. [6, 66, 67]. Растительные полифенолы препятствуют прогрессированию канцерогенеза, в том числе за счет избирательного взаимодействия с белками, образуя полифенольно-белковые комплексы, которые могут влиять на активность онкогенных белков-мишеней. Следует отметить, что в некоторых случаях, особенно при высоких дозах, БАКРП могут инициировать воспаление, повреждение ДНК и оказывать другие побочные эффекты [66, 68].

Рассмотрим на некоторых примерах противоопухолевые эффекты БАКРП и пищевых продуктов с позиции их влияния на эндогенный синтез NO и его производных, а также на экспрессию iNOS, ответственную за гиперпродукцию NO.

Экспериментальные и эпидемиологические данные подтверждают, что полифенол **ресвератрол (фитоалексин – 3,4',5-тригидрокси-транс-стильбен)** и его производные, присутствующие в винограде, оказывают защитный эффект при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных процессах и опухолях [67]. В экспериментальных условиях ресвератрол разнонаправленно действовал на функцию iNOS в зависимости от типа опухолевых клеток. В тканях нейроэпителиальных опухолей головного мозга (астроцитомы, олигодендроглиомы, глиомы) обнаружены все 3 изоформы NOS, причем экспрессия iNOS может быть значительной [69]. В культуре клеток астроглиомы С6 крыс, предварительно обработанных β-амилоидом, ресвератрол дозозависимо снижал образование NO и экспрессию iNOS, но добавление его в среду клеток аденокарциномы желудка (SNU-1), наоборот, стимулировало в них активность NOS, подавляя синтез ДНК в опухолевых клетках [70, 71]. Активирующее действие ресвератрола на экспрессию iNOS и eNOS было зарегистрировано в культуре опухолевых клеток печени HepG2 [72]. Одновременно ресвератрол ингибировал пролиферацию опухолевых клеток печени, индуцируя апоптоз. Исследование влияния транс-ресвератрола и полифенолов, выделенных из виноградной лозы, содержащих транс-ресвератрол (vineatrol), на пролиферацию и выживаемость лейкоэмических лимфоцитов человека показало замедление пролиферации и усиление апоптоза в опухолевых клетках. Механизм действия полифенолов связывают с подавлением активности Bcl-2, активацией каспазы 3, а также со снижением экспрессии iNOS. Подчеркивается низкая токсичность высоких концентраций полифенолов по отношению к нормальным периферическим моноцитам, служащим контролем [73].

Получены данные о высокой эффективности внутривенного введения мышам диметилированного аналога ресвератрола — **птеростильбена**, который ингибировал метастазирование клеток меланомы B16M-F10 в легкие. В эксперименте на крысах F344 с пренеопластическими изменениями толстого кишечника, индуцированными азоксиметаном, введение в диету крыс птеростильбена снижало на 57 % число очагов без проявления токсичности. Показано, что птеростильбен способен подавлять пролиферацию клеток и экспрессию провоспалительных генов, в том числе *iNOS*. К потенциальными молекулярным мишеням ресвератрола и птеростильбенов можно отнести NF-κB, активирующий белок 1, STAT-3, Akt, Bcl-2, каспазы, митогенактивирующие протеинкиназы и 5-липоксигеназы [74].

**Синтезированные флавоны** также проявляли биологическую активность, в частности **диаминометоксифлавоны** индуцировал апоптоз и снижение активности iNOS в культуре опухолевых клеток, полученных от больных хроническим лимфолейкозом [75].

Интенсивно исследуется защитная роль в канцерогенезе ингредиента зеленого чая, флавоноида —

эпигаллокатехин-3-галлата (ЭГКГ). Продолжительное и регулярное употребление зеленого чая может снизить риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. ЭГКГ ингибировал экспрессию iNOS и nNOS, VEGF, металлопротеиназу матрикса, EGFR, регуляторных белков клеточного цикла и другие сигнальные пути, вовлеченные в процесс индукции и развития опухолей [75–77].

Растительный флавоноид, содержащийся в сельдерее, красном сладком перце, траве пустырника и др., — **апигенин (4',5,7-триоксифлавоноид)**, антиоксидант, тормозил рост опухолей различных локализаций, включая легкие, предстательную, поджелудочную и щитовидную железы, толстую кишку, кожу; опухоли головы и шеи и др., действуя на многие критические белки и онкогенные сигнальные пути. На культуре андроген-нечувствительных опухолевых клеток предстательной железы апигенин инициировал апоптоз, ингибировал NF-κB и экспрессию генов, контролируемых NF-κB: *Bcl-2*, *циклина D1*, *COX-2*, *iNOS* и *VEGF* [78, 79]. Апигенин способен усиливать цитотоксический эффект 5-фторурацила через ингибирование лекарственной резистентности и активацию апоптоза [79].

**Нобилетин** — полиметоксифлавоноид, обнаруженный в цитрусовых, является одним из эффективных ингибиторов роста опухолевых клеток в системе *in vitro* и экспериментах на животных [80]. Предварительная обработка кожи биофлавоноидом нобилетином и **куркумином** (пигмент, получаемый из корня куркумы, семейства имбирных) снижала образование опухолей кожи, индуцированных пероксинитритом совместно с промотором 12-O-тетрадеканойлфорбол-13-ацетатом (ТФА), приводила к супрессивному эффекту в отношении iNOS. Авторы подчеркивают, что комбинация каротиноидов и флавоноидов может быть более эффективной в профилактике опухолей кожи, чем отдельно взятые соединения [81].

Анализ эпидемиологических исследований показал статистически значимую связь потребления сои со снижением риска рака предстательной железы у мужчин. Экспериментально подтверждено, что содержащийся в сое **генистеин**, изофлавоноид, имеет антиканцерогенный потенциал [82, 83]. Внесение генистеина в культуры клеток астроцитов и клеток глиомы С6 дозозависимо ингибировало липополисахарид-, цитокин- и хлорохининдуцированную активность iNOS. Показано, что даже предварительной инкубации клеток совместно с генистеином бывает достаточно для подавления активности iNOS [84].

Фенолкарбоновые кислоты, к которым относят **галловую (ГК) и таниновую (ТК)**, обладают антиоксидантными свойствами, легко взаимодействуют со свободными радикалами. В серии экспериментов на клеточных линиях карциномы пищевода ГК продемонстрировала значимое ингибирование клеточной пролиферации и индуцировала апоптоз в злокачественных, но не в здоровых клетках, снижая активность

антиапоптотических белков Bcl-2 и XIAP [85]. Антиканцерогенная активность ГК была показана на различных опухолевых клетках: желудка, толстой кишки, предстательной и молочной желез, лейкозов и др. [86]. ГК и ТК при пероральном введении мышам увеличивали латентный период формирования опухолевых узлов и задерживали опухолевый рост на 91 и 78 % соответственно у животных с подкожно перевитой карциномой Эрлиха, разнонаправленно действуя на эндогенное образование производных NO [87].

**Ксантогумол** — халкон, полученный из хмеля. Он является ловушкой реактивных форм кислорода, включая гидроксил-, перокси-,  $O_2^-$ -радикалы, ингибирует образование NO, проявляет противовоспалительные свойства, ингибирует COX-1 и COX-2, а также оказывает противоэстрогенное действие, не обладая эстрогенным потенциалом. Экспериментально доказано, что ксантогумол может ингибировать клеточный рост и индуцировать апоптоз в опухолевых клетках молочной, предстательной желез, толстой кишки и лейкозных клетках у человека [88]. Показано, что ксантогумол ингибировал синтез ДНК, пролиферацию, индуцируя арест клеточного цикла в фазах G0/G1 и S, апоптоз, вызывая снижение активации Notch-сигнального пути и др. [89].

**Ликопин** известен как пищевой краситель, но как микронутриент исследуется недавно. Этот ациклический каротиноид обладает антиоксидантными свойствами, способен гасить свободные радикалы, не синтезируется эндогенно, поступает в организм преимущественно с томатами [90]. Повышенное внимание к его биологическому действию связывают с полученными результатами, подтверждающими его антиканцерогенный потенциал и снижение риска развития опухолей предстательной, молочной желез, яичников и др. Так, введение диаллилдисульфида, ликопина и флавинов вызвало снижение соответственно на 43,6; 57,4 и 66,1 % числа очагов с пренеопластическими изменениями, индуцированных азоксиметаном, в толстой кишке у крыс. Выраженность защитного эффекта этих соединений коррелировала с выраженностью ингибирования iNOS и циклооксигеназы 2. Ликопин снижал число пролиферирующих опухолевых клеток яичников, инициировал апоптоз, ингибировал внутрибрюшинное метастазирование, модулируя экспрессию многих генов, вовлеченных в онкогенный сигналинг [91].

Особое внимание исследователей привлекают соединения, регулирующие несколько сигнальных путей, значимых для канцерогенеза. К ним относят **лупеол** — тритерпен, микронутриент многих фруктов и растений: манго, инжира, винограда, оливок, капусты и др. Проявляя низкую токсичность, лупеол ингибирует канцерогенез в системах *in vitro* и *in vivo*. Показан его противоопухолевый потенциал при раке предстательной, поджелудочной желез, кожи, гепатоцеллюлярной карциноме и др. На модели кожного канцерогенеза обнаружено, что предшествующая воздействию

7,12-диметилбенз(а)антрацена (ДМБА) и промотора ТФА аппликация лупеола ингибировала инициацию и промоцию опухолевого процесса. Нанесение на кожу канцерогена индуцировало появление по 7–8 опухолей у каждой мыши, но аппликация лупеола снижала число мышей с опухолями до 53 % при показателе множественности от 1 до 3 опухолей. Лупеол – мультитаргетное соединение, действующее на ключевые молекулы и сигнальные пути: NF-κB, iNOS, орнитин декарбоксилазу, COX-2, cFLIP, Fas, Kras, а также PI3K/Akt и Wnt/катенин и другие сигнальные пути [92–94].

**Индол-3-карбинол (ИЗК)** входит в состав овощей семейства крестоцветных (капуста, редис, репа, брюква). Результаты эпидемиологических исследований подтвердили взаимосвязь между высоким потреблением овощей, содержащих ИЗК, и снижением риска развития рака [95]. Многочисленные исследования на клеточных культурах молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, эндометрия показали супрессивный эффект ИЗК и его производных на пролиферацию опухолевых клеток. Кроме этого, ИЗК ингибировал спонтанный или химически индуцированный канцерогенез на моделях молочной железы, легких, печени, шейки матки и желудочно-кишечного тракта у животных. Противоопухолевые эффекты ИЗК связывают с избытком сигнальных путей, которые могут модулироваться под влиянием ИЗК, в том числе контролирующих апоптоз, клеточный цикл, гормональный гомеостаз, репарацию ДНК, ангиогенез, множественную лекарственную резистентность и др. [95, 96]. Влияния ИЗК на эндогенное образование метаболитов NO у мышей с перевиваемой карциномой Эрлиха не выявлено [97].

**Ретиноиды** структурно связаны с витамином А, или ретинолом – жирорастворимым спиртом. Основным источником витамина А являются каротиноиды, содержащиеся во фруктах, овощах, а также эфиры ретинила в животных продуктах (например, в печени). Показано, что витамин А, а также его синтетические и природные аналоги крайне важны для пролиферации и дифференцировки клеток, эмбрионального морфогенеза. Некоторые из них нашли применение в терапии острого промиелоцитарного лейкоза [98].

К настоящему времени из более 4000 исследованных ретиноидов стадии клинического применения достигли лишь несколько соединений, проявивших противоопухолевый эффект. Среди них **N-(4-гидроксибензил)ретинамид (N-ГФРА)**. Введение его крысам снижало экспрессию генов *iNOS*, *c-myc* и *cyclin D1* в опухолевых клетках и клетках печени с пренеопластическими изменениями, а также частоту и множественность опухолей у крыс [99]. Транс-ретиноевая кислота снижала экспрессию *iNOS* и TNF-α в культуре клеток слизистой оболочки ободочной кишки больных язвенным колитом и раком, ассоциированным с колитом [100]. На клеточных линиях опухолей мо-

лочной железы MDA-MB-231 и F10 получены другие результаты, свидетельствующие об отсутствии способности N-ГФРА влиять на образование NO либо дозозависимо стимулировать образование избыточных количеств NO. Доноры NO ингибировали рост и инвазивность метастазирующих в кости опухолевых клеток молочной железы. Авторы указывают на имеющийся потенциал N-ГФРА и NO в качестве превентивных соединений [101].

**Эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты**, относящиеся к омега-3-полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), практически не синтезируются в организме и необходимы для нормального роста, развития мозга, нервов и др. Омега-3- и омега-6-ПНЖК являются предшественниками простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Как компоненты фосфолипидов клеточных мембран омега-6-, омега-3-ПНЖК модулируют клеточный сигналинг, взаимодействие клеток и текучесть мембран. ЭПК и ДГК проявляют многочисленные антиканцерогенные эффекты [102, 103]. При прогрессировании рака кишечника NO, продуцируемый в избыточных количествах, активирует COX-2, что приводит к увеличению продукции PGE<sub>2</sub>, и стимулирует неоангиогенез [104]. ЭПК и ДГК подавляют образование NO макрофагами и снижают синтез NO и активность NF-κB в опухолевых клетках толстой кишки [105, 106]. Действие малых доз ДГК и **1,4-фенил-бис-(метил)-селеноцианата** эффективно ингибировало клеточный рост, экспрессию COX-2, iNOS, NF-κB и β-катенина в культуре опухолевых клеток CaCo-2. Уместно добавить о способности омега-3-ПНЖК в комбинации с цитотоксическими соединениями усиливать ингибирующий эффект препаратов на рост опухолей [107, 108].

Витамины, прежде всего проявляющие антиоксидантные свойства (**витамин Е, каротиноиды, витамин С** и др.), модулируют канцерогенез и биосинтез NO у животных [109, 110]. **Витамин Е** объединяет группу соединений производных токола, из которых токоферолы и токотриенолы проявляют выраженную антиоксидантную активность, которая препятствует повреждению клеточных структур свободными радикалами. Витамин Е участвует в биосинтезе гема, гормонов и др. Введение витамина Е (α-токоферол) ингибировало гепатоканцерогенез у трансгенных мышей с коэкспрессией *c-Myc* и трансформирующего ростового фактора (TGF), ответственных за хронический оксидативный стресс. При этом витамин Е подавлял в печени мышей повышенную экспрессию iNOS, уровни нитротирозина, белков теплового шока и белков HO-1 [111].

**Витамин С** (аскорбиновая кислота, или аскорбат натрия) – антиоксидант, но при высоких дозах – прооксидант, кофактор различных ферментов, участвующих в синтезе коллагена, карнитина, катехоламинов, кортикостероидов; инактивирует радикальную форму α-токоферола и др. [112]. Существенный дефицит

аскорбиновой кислоты был обнаружен у больных раком [113]. Частично это связано с воспалением и окислительными стрессами, истощающими резервы аскорбиновой кислоты. На фоне введенного аскорбата активность и экспрессия белка iNOS в эндотелии сосудов скелетных мышц снижались у мышей с сепсисом [114]. Аскорбиновая кислота в отношении eNOS, наоборот, может стимулировать ее активность, предположительно увеличивая биодоступность тетрагидробиоптерина и индуцируя высвобождение NO из S-нитрозотиолов плазмы [115]. В ряде работ выявлена терапевтическая активность высоких доз витамина С у больных на поздних стадиях онкологического заболевания [116]. В условиях хронического воспаления или инфицирования избыточная продукция NO и АФНО может способствовать протеканию реакций нитрозирования различных биологических мишеней с образованием потенциальных канцерогенных N-НС, ведущих к злокачественной трансформации клеток [1]. Уже в самых ранних работах обнаружена высокая ингибирующая активность аскорбиновой кислоты, блокирующая до 90 % образования N-НС из предшественников в организме [1, 117]. Способность ингибировать нитрозирование морфолина и пиперазина выявлена также у глутатиона, ТК (входит в состав чая), сульфида натрия (консервант), фолиевой кислоты, токоферолов, полифенолов и у некоторых пищевых продуктов, которые могут оказывать влияние на рН среды желудка, время пребывания в желудке предшественников и др. [118]. В наших работах показана превентивная активность соединений селена (Se) в отношении эндогенного синтеза N-НС. Se в виде селенметионина при концентрации Se в корме 1,5 мг/кг снижал в 2,8–5,1 раза синтез нитрозаминов в желудке крыс из введенных предшественников нитрита натрия в комбинации с диэтиламином, амидопирином или пролином соответственно [119, 120]. Защитная роль микроэлемента, по-видимому, связана с усилением антиоксидантной глутатионовой системы, в состав которой он входит.

Эпидемиологическими исследованиями установлена положительная связь частоты рака прямой кишки с количеством потребляемого красного мяса. Потребление мяса сопровождается увеличением уровня нитрогенных метаболитов – аминов и амидов, образующихся при бактериальном декарбоксилировании аминокислот в толстой и прямой кишке. Нитрозирование аминов и амидов способствует образованию N-НС. В серии исследований S.A. Bingham и соавт. на добровольцах-мужчинах показано, что содержание N-НС в кале дозозависимо нарастало с увеличением потребления красного мяса и не снижалось под действием источников пищевых волокон (отрубей, овощей и резистентных форм крахмалов), хотя время транзита при этом существенно сокращалось, что предполагает снижение контакта со слизистой оболочкой кишечника [121, 122]. Образование аддукта ДНК (O(6)-карбоксиметилгуанина) в эпителиальных клетках тол-

стого кишечника добровольцев, потреблявших красное мясо, коррелировало с суммарным уровнем N-НС в кале и было значительно выше, чем у добровольцев-вегетарианцев. Потребление сои снижало содержание N-НС в кале [123, 124]. При скармливании хот-догов (по составу близки к сосискам) мышам и крысам зарегистрирована активация нитрозирования по всей длине желудочно-кишечного тракта [125]. Бобовые, соленая рыба, ферментированные соевые продукты, плесневелые пищевые продукты способствуют образованию генотоксичных соединений в желудке, стимулируя реакции нитрозирования в присутствии НИ [126]. Эти данные служат основанием, чтобы рекомендовать ограничение потребления таких продуктов.

На основании гигиенического анализа выявленных закономерностей образования и накопления в пищевых продуктах канцерогенных нитрозосоединений был обоснован, разработан и внедрен в народное хозяйство нашей страны комплекс профилактических мероприятий, включающих рекомендации по изменению условий технологической обработки продукции с использованием ингибиторов нитрозирования, в том числе аскорбиновой кислоты, витаминов и др. [127].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии обратной связи поступления **витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина)** с риском рака кишечника [128, 129]. Известно, что коферментные формы витамина принимают участие в синтезе ДНК, метилировании и других процессах. Пиридоксин при поступлении с рационом (7, 14 или 36 мг/кг рациона) значительно снижал частоту и множественность опухолей толстой кишки, индуцированных азоксиметаном у мышей, подавляя клеточную пролиферацию, ангиогенез, оксидативный стресс и продукцию NO [130].

**Никотинамид – амидная форма витамина В<sub>3</sub> (ниацина)** – в составе NAD<sup>++</sup> участвует в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе жирных кислот, холестерина, стероидов, поддержании целостности генома и др. и является компонентом косубстрата NADPH, необходимого для синтеза NOS [23, 25]. В условиях *in vitro* никотинамид выраженно снижал продукцию NO в культуре эндокринных клеток поджелудочной железы человека или мышинных макрофагов частично восстанавливая инсулиновую функцию клеток железы [130]. Однако у крыс никотинамид повышает радиочувствительность щитовидной железы к йоду-131 за счет усиления экспрессии eNOS, увеличения кровотока и повреждения ткани органическими пероксидами [131].

**N-ацетилцистеин и S-метилцистеин** – серосодержащие органические соединения с доказанной антипролиферативной и антиканцерогенной активностью, механизм которой связывают со способностью их реактивных SH-групп связываться с окислительными радикалами, нейтрализуя их [132]. N-ацетилцистеин, S-метилцистеин, S-аллилцистеин и диаллилсульфид относят к активным компонентам чеснока. Показано,

что под воздействием N-ацетилцистеина и S-метилцистеина дозозависимо снижалось число химически индуцированных пренеопластических очагов в печени крыс на фоне снижения экспрессии матричной РНК iNOS и IGF1 [133]. Защитное действие N-ацетилцистеина при действии высокой дозы НИ проявлялось в снижении окислительного повреждения в клетках кишечника [134].

**Глицин** является заменимой аминокислотой, участвующей в синтезе порфиринов, пуринов, креатина, желчных кислот, ингибирует ангиогенез, а также может регулировать гибель клеток и др. [135, 136]. Экспериментально подтверждено противоопухолевое действие глицина на модели индуцированного канцерогенеза печени у крыс [137]. Ингибирующий эффект глицина на рост клеток аденокарциномы молочной железы R3230 (культивируемых совместно с фибрином) авторы связывают с существенным снижением уровня белка iNOS в опухолевой ткани [138]. В другой работе ограничение в диете серина и глицина приводило к обратному эффекту — увеличению выживаемости мышей с опухолями кишечника или лимфомами [139].

Гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание повышает риск развития аденокарциномы пищевода. Есть основания считать, что заболевание связано, в том числе, с повреждениями, вызываемыми цитотоксическими локальными концентрациями NO, образовавшегося при восстановлении НА в слюне, где накапливается до 25 % НА, поступивших с пищей и водой [140]. На модели гастродуоденального рефлюкса с сохраненной функцией желудка введение крысам связывающего НИ тиропролина (производного гетероциклической аминокислоты пролина, тиазолидин-4-карбоксильной кислоты) полностью предотвращало образование аденокарциномы пищевода, в то время как различий в возникновении плоскоклеточной карциномы пищевода в контрольной и опытной группах не было выявлено [141].

**Куркумин** — полифенол, широко используется как специя к блюдам. Обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антиканцерогенным действием. Индуцирует детоксицирующие ферменты, в том числе глутатион-S-трансферазу. Куркумин проявил антиканцерогенную активность при опухолях толстой кишки, молочной железы, двенадцатиперстной кишки, кожи, ротовой полости и лейкозе. В основе антиканцерогенного потенциала куркумина лежит его способность подавлять пролиферацию опухолевых клеток, снижать активность транскрипционных факторов NF-κB, AP-1, экспрессию COX-2, LOX, iNOS, MMP-9, IL-1β и циклина D3, а также регулировать многочисленные факторы, вовлеченные в канцерогенез [142, 143].

### Заключение

Обобщая представленные выше данные (см. таблицу) по влиянию БАКРП на опухолевый процесс и активность iNOS, полученные на культурах опухо-

левых клеток (*in vitro*) и опухолевых моделях у животных (*in vivo*), можно заключить, что практически все тестируемые БАКРП обладают противоопухолевым потенциалом. На фоне ингибирования опухолевой прогрессии около 75 % испытанных БАКРП снижали активность iNOS или образование производных NO в опухолевой ткани; 20 % оказывали разнонаправленное действие на экспрессию/активность фермента (ресвератрол, ретинол, ГК, никотинамид) и 5 % не влияли на функцию фермента. При снижении iNOS под воздействием ЭГКГ, апигенина, N-ГФРА, омега-3-ПНЖК регистрировали одновременное снижение экспрессии NF-κB. Снижение экспрессии iNOS часто сопровождалось ингибированием VEGF (под воздействием ЭГКГ, апигенина, нобилетина, генистеина, ретиноидов), арестом различных фаз клеточного цикла (при действии ресвератрола и его аналогов, нобилетина, генистеина, ксантагумола, ИЗК). При ингибировании iNOS под воздействием апигенина, нобилетина, фенольных кислот, ИЗК, диаллилсульфида и др. регистрировали снижение активности белка, подавляющего апоптоз, — Bcl-2. Анализ показывает, что БАКРП обладают противоопухолевым потенциалом, проявляют мультитаргетный механизм действия, модулируя активность многочисленных белков и факторов, участвующих в канцерогенезе [144]. Количество вновь открываемых молекулярных мишеней, сигнальных каскадов, чувствительных к действию БАКРП, продолжает увеличиваться и помимо указанных выше включает стволовые клетки, сигнальные пути факторов роста, эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов, микроРНК и др.

Полагают, что около 25 % случаев рака этиологически связаны с хроническим воспалением и инфекцией, которые могут сопровождаться активацией iNOS в клетках ткани и иммунных клетках и избытком образования АФНО [145]. Например, риск колоректального рака в 10 раз выше при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона [146]. Инфицирование желудка *H. pylori* и связанное с ним воспаление могут стать причиной возникновения аденокарциномы желудка [147]. Системные воспалительные реакции характерны при прогрессии опухолей [148]. При опухолевом росте ряд диетических ингредиентов (ресвератрол, куркумин, генистеин, EGCG, нобилетин, ликопин, лупеол, ПНЖК (омега-3), содержащийся в крестоцветных сульфорафан, ИЗК и др.) может участвовать в противовоспалительных реакциях, подавляя активность провоспалительных факторов: NF-κB, COX-2, iNOS, Akt и PI3K, а также ERK [149]. Следует отметить, что механизм действия гуморальных факторов: глюкокортикоидов и TGF-β1 — известных ингибиторов iNOS, связывают также с ингибированием транскрипционного фактора NF-κB, а также STAT-1α [150, 151].

Как указывалось выше, существует много доказательств, подтверждающих промотирующую роль iNOS

Биологически активные компоненты растительных продуктов с экспериментально подтвержденными свойствами модулировать активность iNOS и ингибировать канцерогенез

Biologically active components of plant products with experimentally confirmed abilities to modulate iNOS activity and inhibit carcinogenesis

Действующее вещество Active substance	Класс соединений Substance class	Молекулярные мишени Molecular targets	Основные источники Main sources	Источник Source
Ресвератрол и его димеры, диаминометоксифлавоны, диметилированные аналоги ресвератрола (птеростильбен) Resveratrol and its dimers, diaminomethoxyflavone, dimethylated analogs of resveratrol (pterostilbene)	ПФ (фитоалексины) PPs (phytoalexins)	NF-κB↓, COX-2↓ арест цикла в фазах G1 и G2/M iNOS↑↓, eNOS↑, ингибирование пролиферации NF-κB↓, COX-2↓ G1 and G2/M checkpoint cell cycle arrest iNOS↑↓, eNOS↑, proliferation inhibition	Виноград, красное вино, голубика Grapes, red wine, blueberries	[70–73]
Эпигаллокатехин-3-галлат Epigallocatechin-3-gallate	ПФ (флаван-3-олы: катехины) PPs (flavan-3-ols: catechins)	NF-κB↓, iNOS↓, nNOS↓, VEGF↓, IGF1↓, EGFR↓, PI3K/Akt↓, Ras/Raf/MAPK↓, AP-1↓, MMP↓	Зеленый и черный чай, красное вино, красный виноград, шоколад Green and black tea, red wine, red grapes, chocolate	[75–77]
Апигенин (4',5,7-тригидроксифлавоны) Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone)	ПФ (флавоны) PPs (flavones)	NF-κB↓, Bcl-2↓, циклин D1↓, iNOS↓, Snail↓, STAT3↓, индукция апоптоза, аутофагии и др. NF-κB↓, Bcl-2↓, cyclin D1↓, iNOS↓, Snail↓, STAT3↓, apoptosis induction, autophagin and other	Сельдерей, петрушка Celery, parsley	[78, 79]
Нобилетин Nobiletin	ПФ (флавоноиды) PPs (flavonoids)	iNOS↓, ERK1/2↓, mTOR↓, арест в фазах G0/G1, Akt↓, HIF-1α↓, NF-κB↓, VEGF↓ iNOS↓, ERK1/2↓, mTOR↓, G0/G1 checkpoint arrest, Akt↓, HIF-1α↓, NF-κB↓, VEGF↓	Сок и кожура цитрусовых Citrus juice and skin	[80, 81]
Генистеин Genistein	ПФ (изофлавоны) PPs (isoflavones)	Топоизомераза II↓, MMP-9↓, iNOS↓, VEGF↓, арест в фазах G2/M Topoisomerase II↓ MMP-9↓, iNOS↓, VEGF↓, G2/M checkpoint arrest	Соя Soy	[82–84]
Галловая кислота (3,4,5-тригидроксибензойная кислота), таниновая кислота Gallic acid (3,4,5-trihydroxybenzoic acid), tannic acid	ПФ (фенолкарбоновые кислоты) PPs (phenolic acids)	Bax↑, Bcl-2↓, Xiap↓, Akt/mTOR↓, NO-метаболиты↑↓ Ингибирование пролиферации, индукция апоптоза Bax↑, Bcl-2↓, Xiap↓, Akt/mTOR↓, NO-metabolites↑↓ Proliferation inhibition, apoptosis induction	Чай, клюква, какао-бобы, малина, клубника, сок красного винограда, красное вино, брусника, черника, щавель, ревень и др. Tea, cranberries, cacao beans, raspberries, strawberries, red grape juice, red wine, huckleberries, blackberries, sorrel, rhubarb and other	[85–87]
Ксантогумол Xanthohumol	Пренилированные флавоноиды халконового типа Prenylated flavonoids of chalcone type	Синтез ДНК↓, синтез производных NO↓, Ki-67↓, Bcl-2↓, арест в фазах G0/G1 и S, индукция апоптоза, Notch-сигнальный путь↓ DNA synthesis↓, NO derivatives synthesis↓, Ki-67↓, Bcl-2↓, G0/G1 and S checkpoint arrest, apoptosis induction, Notch-signaling pathway↓	Хмель Hops	[88, 89]
Ликопин Lycopene	Каротиноиды Carotenoids	iNOS↓, COX-2↓, MMP↓, MAPK↓, Ki-67↓, EMT-маркеры↓, FAK↓ и др. iNOS↓, COX-2↓, MMP↓, MAPK↓, Ki-67↓, EMT markers↓, FAK↓ and other	Фрукты, овощи красного и оранжевого цвета и продукты их переработки, грейпфрут розовый, папайя Fruit, red and orange vegetables and their processing products, pink grapefruit, papaya	[90, 91]

Продолжение таблицы

Continuation of table

Действующее вещество Active substance	Класс соединений Substance class	Молекулярные мишени Molecular targets	Основные источники Main sources	Источник Source
Лулеол Lupeol	Пентациклические тритерпены Pentacyclic triterpenes	iNOS↓, ODC↓, COX-2↓, PI3K↓, pAkt↓, p-ERK↓, p-EGFR↓, MMP-9↓, пролиферация↓, индукция апоптоза и др. iNOS↓, ODC↓, COX-2↓, PI3K↓, pAkt↓, p-ERK↓, p-EGFR↓, MMP-9↓, proliferation↓, apoptosis induction and other	Олива, манго, инжир, зеленый перец, клубника, виноград Olive, mango, figs, green pepper, strawberries, grapes	[92–94]
Индол-3-карбинол Indole-3-carbinol	Индолы Indoles	NF-κB↓, Bcl-2↓, p-каспаза-9↓, pAkt↓, MMP-9↓, AhR↑, E-кадгерин↑, арест фазы G1, пролиферация↓, индукция апоптоза и др. NF-κB↓, Bcl-2↓, p-caspase-9↓, pAkt↓, MMP-9↓, AhR↑, E-cadherin↑, G1 checkpoint arrest, proliferation↓, apoptosis induction and other	Овощи семейства крестоцветных (белокочанная, брюссельская, цветная капуста, кольраби, брокколи), редис, репа, брюква Cruciferae vegetables (white cabbage, brussels sprouts, cauliflower, kohlrabi, broccoli), radish, turnip, rutabaga	[95–97]
Ретинол, трансретиноевые кислоты, N-(4-гидроксифенил) ретинамид Retinol, transretinoic acids, N-(4-hydroxyphenyl) retinamide	Ретиноиды Retinoids	iNOS↑↓, eNOS↑, c-мус↓, циклин D1↓, Vegf-A↓, MMP-9↓, NOS mRNA↓, индукция апоптоза iNOS↑↓, eNOS↑, c-myc↓, cyclin D1↓, Vegf-A↓, MMP-9↓, NOS mRNA↓, apoptosis induction	Печень говяжья, печень трески, сливочное масло, яйца Beef liver, cod liver, butter, eggs	[98–101]
Докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота Docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid	Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 Omega-3 polyunsaturated fatty acids	iNOS↓, COX-2↓, NF-κB↓, p21↑, p27↑, β-катенин↓ iNOS↓, COX-2↓, NF-κB↓, p21↑, p27↑, β-catenin↓	Жиры рыб: сельдь, лосось, скумбрия, сардины, печень трески и др. Fish oil: herring, salmon, mackerel, cod liver and other	[102, 103, 105, 106]
Токоферолы (α, γ) Tocopherols (α, γ)	Витамины Vitamins	iNOS↓, NADPH↓, белки HSP↓, HO-1↓, индукция апоптоза, ингибирование клеточного цикла iNOS↓, NADPH↓, HSP proteins↓, HO-1↓, apoptosis induction, cell cycle inhibition	Растительные масла (больше в нерафинированных), рыбий жир, зародыши пшеницы, ржаные и пшеничные отруби, орехи, семена, шпинат и др. Plant oils (more in unrefined), fish oil, wheat germs, wheat bran, rye bran, nuts, seeds, spinach and other	[109–111]
Аскорбиновая кислота (витамин С) Ascorbic acid (vitamin C)	Витамины Vitamins	iNOS↓, eNOS↑, ROS↓, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа↓, N-нитрозосоединения↓ iNOS↓, eNOS↑, ROS↓, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase↓, N-nitroso compounds↓	Шиповник, черная смородина, облепиха, сладкий перец, киви, цитрусовые, укроп, петрушка, рябина, другие овощи и фрукты Briar, black currant, sawlow thorn, sweet pepper, kiwi, citrus, dill, parsley, mountain ash, other fruits and vegetables	[109, 112, 114, 117, 118, 127]
Пиридоксин (витамин В <sub>6</sub> ) Pyridoxin (vitamin B <sub>6</sub> )	Витамины Vitamins	iNOS↓, c-мус↓, c-fos↓, пролиферация↓, ангиогенез↓ iNOS↓, c-myc↓, c-fos↓, proliferation↓, angiogenesis↓	Красное мясо, птица, субпродукты, рыба, крупы (гречневая, овсяная, пшеничная, ячменная, кукурузная), бобовые, орехи, дрожжи сухие пивные, хлеб из муки грубого помола Red meat, bird meat, subproducts, fish, grains (buckwheat, oats, wheat, barley, corn), beans, nuts, dry brewers yeast, bread made of coarse flour	[128, 129]

Окончание таблицы

End of table

Действующее вещество Active substance	Класс соединений Substance class	Молекулярные мишени Molecular targets	Основные источники Main sources	Источник Source
Никотинамид Nicotinamide	Витамины Vitamins	TNF↓, IL-6↓, PGE <sub>2</sub> ↓, ROS↓, NO↓↑, eNOS↑, N-нитрозосоединения↓ TNF↓, IL-6↓, PGE <sub>2</sub> ↓, ROS↓, NO↓↑, eNOS↑, N-nitroso compounds↓	Тощее мясо, птица, печень, рыба, молоко, бобовые, яйца, хлеб и крупы Lean meat, bird meat, liver, fish, milk, beans, eggs, bread and grains	[130, 131]
Диаллилдисульфид, аллилцистеин, S-метилцистеин, N-ацетилцистеин Diallyl disulfide, allyl cysteine, S-methylcysteine, N-acetylcysteine	Серосодержащие вещества Sulfur-containing compounds	IGF1 мРНК↓, iNOS мРНК↓, E-кадгерин↑, Bcl-2↓, пролиферация↓, апоптоз↑ IGF1 mRNA↓, iNOS mRNA↓, E-cadherin↑, Bcl-2↓, proliferation↓, apoptosis↑	Лук репчатый, чеснок, брюква, хрен, горчица, горох, бобы Onions, garlic, rutabaga, horse radish, mustard, peas, beans	[132–134]
Глицин Glycine	Аминокислоты Amino acids	iNOS↓, ангиогенез↓ iNOS↓, angiogenesis↓	Пищевые белки, эндогенный синтез Food proteins, endogenous synthesis	[135–138]
Тиопролин (тиазолидин-4-карбоксильная кислота) Thioprolin (thiazolidine-4-carboxylic acid)	Производное аминокислоты пролина Derivative of amino acid proline	Нитриты↓ Nitrites↓		[141]
Куркумин Curcumin	ПФ PPs	NF-κB↓, AP-1↓, COX-2↓, LOX↓, iNOS↓, MMP-9↓, IL-1β↓, циклин D3↓, пролиферация↓ NF-κB↓, AP-1↓, COX-2↓, LOX↓, iNOS↓, MMP-9↓, IL-1β↓, cyclin D3↓, proliferation↓	Корень куркумы (семейство имбирных) Curcuma root (ginger family)	[142, 143]

**Примечание.** iNOS – индуцибельная NO-синтаза (NOS); ПФ – полифенолы; NF-κB – ядерный фактор κB; COX-2 – циклооксигеназа-2; eNOS – эндотелиальная NOS; nNOS – нейрональная NOS; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), Akt (протеинкиназа B), PI3K/Akt – сигнальный путь; Ras – онкоген, Raf – протеинкиназа, MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа, Ras/Raf/MAPK – сигнальный путь, регулирует рост, деление, дифференцировку клеток; AP-1 – фактор транскрипции; MMP – матриксные металлопротеиназы; Bcl-2 – регулятор апоптоза; циклин D1 – протоонкоген, регулятор клеточного цикла; Snail – транскрипционный фактор; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции; ERK 1/2 – внеклеточные сигнальрегулируемые киназы; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих, протеинкиназа; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1α; Bax – проапоптотический белок; Xiap – связанный с X хромосомой белок, ингибитор апоптоза; Ki-67 – маркер пролиферации; Notch-сигнальный путь – регулирует пролиферацию, апоптоз, дифференцировку клеток; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; FAK – киназа фокальных контактов; ODC – орнитиндекарбоксилаза; AhR – арил-гидрокарбонный рецептор; c-тус – онкоген; Vegf-A – фактор роста эндотелия сосудов A; мРНК – матричная РНК; p21 – белок, ингибитор циклинзависимой киназы 1A; p27 – белок, ингибитор циклинзависимой киназы 1B; HSP – белки теплового шока; HO-1 – индуцибельная форма гемогсигеназы; ROS – активные формы кислорода; c-fos – протоонкоген; TNF – фактор некроза опухоли; IL-6 – интерлейкин 6; PGE<sub>2</sub> – простагландин E2; LOX – липоксигеназа; циклин D3 – регулятор клеточного цикла; ↓ обозначает пониженную активность (или экспрессию) белков и факторов. ↑ – повышенную активность (или экспрессию) белков и факторов.

**Note.** iNOS – inducible NO-synthase (NOS); PPs – polyphenols; NF-κB – nuclear factor κB; COX-2 – cyclooxygenase-2; eNOS – endothelial NOS; nNOS – neuronal NOS; VEGF – vascular endothelial growth factor; IGF-1 – insulin like growth factor 1; EGFR – epidermal growth factor receptor; PI3K (phosphoinositide 3 kinases), Akt (protein kinase B), PI3K/Akt – signaling pathway; Ras – oncogene, Raf – protein kinase, MAPK – mitogen-activated protein kinase, Ras/Raf/MAPK is a signaling pathway that regulates growth, division, differentiation of cells; AP-1 – transcription factor; MMP – matrix metalloproteinases; Bcl-2 – apoptosis regulator; cyclin D1 – proto-oncogene, regulator cell cycle; Snail – transcription factor; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; ERK 1/2 – extracellular signal regulated kinases; mTOR – the mammalian target of rapamycin, protein kinase; HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1α; Bax – the proapoptotic protein; Xiap – X-linked inhibitor of apoptosis protein; Ki-67 – proliferation marker; Notch-signaling pathway – regulates cell proliferation, apoptosis, cell differentiation; EMT – epithelial-mesenchymal transition; FAK – focal adhesion kinase; ODC – ornithine decarboxylase; AhR – aryl hydrocarbon receptor; c-myc – oncogene; Vegf-A – vascular endothelial growth factor A; mRNA – matrix RNA; p21 – protein, cyclin-dependent kinase inhibitor 1A; p27 – protein, cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; HSP – heat shock proteins; HO-1 – inducible form of the heme oxygenase; ROS – reactive oxygen species; c-fos – proto-oncogen; TNF – tumor necrosis factor; IL-6 – interleukin 6; PGE<sub>2</sub> – prostaglandin E2; LOX – lipoxygenase; cyclin D3 – cell cycle regulator; ↓ denotes decreased activity (or expression) of proteins and factors; ↑ – increased activity (or expression) of proteins and factors.

в развитии опухолей как у человека, так и у животных, но также имеется и достаточное количество исследований, показывающих, что NO может ингибировать неоплазию и метастазирование *in vivo*. Ингибирующий эффект NO связывают с цитотоксичностью NO к опухолевым клеткам, с антиоксидантными свойствами молекулы, способностью инициировать апоптоз, ингибировать агрегацию тромбоцитов и др. Наличие парадокса объясняют рядом факторов, включая уровень локальной концентрации NO, типом клеток и их генетическими особенностями, а также окислительно-восстановительным статусом клеток. Необходимо заметить, что большинство исследований, которые демонстрируют ингибирование роста опухоли NO, использует биологические системы с высокой экспрессией iNOS или высокие концентрации доноров NO. Большинство же имеющихся данных показывает, что регистрируемые в опухолях уровни экспрессии iNOS стимулируют развитие опухолей.

Следует отметить еще одну особенность. В рассмотренных нами экспериментальных работах изучали действие достаточно высоких концентраций отдельных БАКРП, превышающих их уровни в стандартных рационах животных. Повседневный рацион человека содержит БАКРП в низких концентрациях и, что существенно, они поступают в составе многокомпонентных смесей. Опыт показывает, что БАКРП демонстрируют биологический ответ при более низких концентрациях в сыворотке крови, такие концентрации в системе *in vitro* не эффективны. По-видимому, при оценке биоактивности БАКРП в тестовых системах *in vitro* необходимо стремиться к воспроизведению условий, близких к физиологическим. Многие полагают, что текущего потребления БАКРП в рационе недостаточно, чтобы защитить организм от неблагоприятного воздействия канцерогенов или оказать ингибирующее влияние на опухолевый процесс, и в качестве альтернативного подхода рассматривают дополнительный прием биологически активных добавок. Однако в некоторых случаях на примере диетических флавоноидов, которые имеют низкую биодоступность, для проявления противоопухолевого эффекта *in vivo* требуются высокие дозы, которые могут оказывать повреждающее действие на ДНК. Способность некоторых флавоноидов модулировать сигнальные пути (NF-κB, AP-1, MAPK и др.) может вести к усилению пролиферации и выживаемости клеток, инициировать воспалительный ответ и вызывать побочные эффекты: печеночную недостаточность, дерматиты, анемию и др. [152]. Побочные эффекты флавоноидов связывают также с неустойчивым равновесием между их антиоксидантными и прооксидантными свойствами, которые зависят от многочисленных факторов, определяющих метаболический статус организма. Примером могут служить результаты, полученные нами с использованием препарата из виноградных косточек, стандартизованного по содержанию олигомерных проантоцианидинов, проявившего

*in vitro* высокую антиоксидантную активность. В опыте на мышах регулярное введение препарата в высокой дозе (300 мг/кг массы тела животного) достоверно стимулировало на 45 % рост карциномы Эрлиха на фоне повышенной продукции АФНО [97].

Противоопухолевый эффект, а также биодоступность активного компонента могут изменяться, если он поступает в комбинации с другими веществами. Например, пиперин (алкалоид, содержится в черном и длинном перце), действующий совместно с куркумином, повышал уровень фенольной субстанции в плазме крови крыс [153]. Пероральное введение мышам ГК, или ИЗК, или микроводоросли спирулины, обогащенной Se, вызывало задержку формирования опухолевых узлов и торможение роста опухолей. В то же время на фоне введения комбинации спирулины с ГК или ИЗК регистрировали достоверное ускорение роста перевиваемых опухолей [154].

Подтвержденная экспериментально цитотоксическая и антипролиферативная активность флавоноидов по отношению к опухолевым клеткам с минимальной токсичностью к здоровым клеткам заслуживает самого пристального внимания при рассмотрении этих соединений в качестве профилактических, а также противоопухолевых соединений. Однако данные многочисленных клинических исследований показывают, что терапевтическая эффективность флавоноидов при опухолях весьма незначительна [155]. Для повышения биодоступности и противоопухолевой эффективности наиболее перспективных БАКРП (стильбенов, флавоноидов и танинов) модифицируют их структуру, а также разрабатывают новые способы доставки веществ к опухолям с помощью нанотехнологий, и в этом направлении сделаны первые шаги [156, 157]. Можно ожидать, что на основании научных достижений в области генетики, химии и молекулярной биологии будут предприняты усилия по разработке функциональных продуктов с заданными характеристиками, повышающими их биологическую ценность, что, возможно, позволит их использовать в онкопрофилактике [158]. Несмотря на то что в экспериментальных работах многие биоактивные компоненты демонстрируют противоопухолевые эффекты, этого недостаточно, чтобы рекомендовать их регулярное потребление в виде биологически активных добавок в целях профилактики онкологических заболеваний. Необходимы подтвержденные в клинических исследованиях убедительные научные обоснования их противоопухолевой эффективности и безопасности.

Таким образом, суммируя данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что многие БАКРП снижают активность iNOS, ответственной за образование АФНО, тем самым уменьшая их проопухолевые эффекты. Можно считать оправданной стратегию, скорее направленную на снижение активности iNOS, в том числе с помощью диеты с высоким содержанием фруктов и овощей, богатых БАКРП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917): 860–7. DOI: 10.1038/nature01322. PMID: 12490959.
- Vannini F., Kashfi Kh., Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol* 2015;6:334–43. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.009. PMID: 26335399.
- Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S. et al. The Chemical biology of nitric oxide. Implication in Cellular Signaling. *Free Radic Biol Med* 2008;45(1):18–316. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.020. PMID: 18439435.
- Benetou V., Orfanos P., Lagiou P. et al. Vegetables and fruits in relation to cancer risk: evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):387–92. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2665. PMID: 18268122.
- Kaur V., Kumar M., Kumar A. et al. Pharmacotherapeutic potential of phytochemicals: implications in cancer chemoprevention and future perspectives. *Biomed Pharmacother* 2018;97:564–86. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.124. PMID: 29101800.
- Weng Ch.J., Yen G.Ch. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. *Cancer Treat Rev* 2012;38(1):76–87. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.03.001. PMID: 21481535.
- Steward W.P., Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *British J Cancer* 2013;109(1):1–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.280. PMID: 23736035.
- IARC monographs. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. Vol. 94. Lyon, 2010. Pp. 45–325.
- Дерягина В.П., Машковцев Ю.В., Ильницкий А.П. Экспериментальное изучение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов в условиях воздействия нитрита натрия. *Биомедицинская химия* 2003;49(1):19–26. [Deryagina V.P., Mashkovtsev Yu.V., Ilnitsky A.P. Experimental study of the functional activity of neutrophils and macrophages under conditions of exposure to sodium nitrite. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry* 2003;49(1):19–26. (In Russ.)].
- Вредные вещества в промышленности. Том 3. Ленинград: Химия, 1977. 607 с. [Harmful substances in industry. Vol. 3. Leningrad: Khimiya, 1977. 607 p. (In Russ.)].
- Жукова Г.Ф., Архипов Г.Н., Ивашкина А.С., Пименова В.В. Канцерогенное действие предшественников при введении внутрь мышам совместно с ингибиторами. В кн.: Биологический эффект канцерогенных нитрозосоединений. Псков. Л.: б. и., 1980. С. 55–57. [Zhukova G.F., Arkhipov G.N., Ivashkina A.S., Pimenova V.V. The carcinogenic effect of precursors when administered to mice in conjunction with inhibitors. In: *The biological effect of carcinogenic nitroso compounds*. Pskov. L.: б. и., 1980. Pp. 55–57. (In Russ.)].
- Юрченко В.А., Ильницкий А.П., Ермилов И.Б. и др. Образование канцерогенных нитрозаминов из малого количества предшественников в желудочном соке человека. *Экспериментальная онкология* 1990;12(2):24–6. [Yurchenko V.A., Ilnitsky A.P., Ermilov I.B. et al. Formation of carcinogenic nitrosamines from a small amount of precursors in human gastric juice. *Ekspierimental'naya onkologiya = Experimental Oncology* 1990;12(2):24–6. (In Russ.)].
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1997. 156 с. [Reutov V.P., Sorokina E.G., Okhotin V.E., Kositsyn N.S. Cyclic transformations of nitric oxide in mammals. Moscow: Nauka, 1997. 156 p. (In Russ.)].
- Zhang X., Lin Y., Gillies R.J. Tumor pH and its measurement. *J Nucl Med* 2010;51(8):1167–70. DOI: 10.2967/jnumed.109.068981. PMID: 20660380.
- Ilnitsky A.P., Reutov V.P., Ryzhova N.I. et al. Urethane-induced pulmonary adenoma and Rausher's leukemia modified by sodium nitrite in mice: a possible role for nitric oxide and nitric dioxide. *Exp Oncol* 1997;19:101–9.
- Ильницкий А.П., Рыжова Н.И., Чудина А.П. и др. Потенцирующее действие нитрита натрия на развитие спонтанных и индуцированных 1,2-диметилгидразином опухолей у мышесамцов F1 (C57BlxСВА). *Вопросы онкологии* 2004;50(6):683–8. [Ilnitsky A.P., Ryzhova N.I., Chudina A.P. et al. The potentiating effect of sodium nitrite on the development of spontaneous and 1,2-dimethylhydrazine-induced tumors in F1 male mice(C57BlxСВА). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2004;50(6):683–8 (In Russ.)].
- Ильницкий А.П., Юрченко В.А., Жукова Г.Ф., Ермилов В.Б. Оценка степени канцерогенной опасности малых доз нитритов. *Вопросы питания* 1989;35(7):843–8. [Ilnitsky A.P., Yurchenko V.A., Zhukova G.F., Ermilov V.B. Assessment of the carcinogenic risk of low doses of nitrite. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues* 1989;35(7):843–8. (In Russ.)].
- Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности. *Биохимия* 2002;67(3):353–76. [Reutov V.P. The cycle of nitric oxide in mammals and the principle of cyclicity. *Biokhimiya = Biochemistry* 2002;67(3):353–76. (In Russ.)].
- Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Изучение методом электронного парамагнитного резонанса продуктов взаимодействия оксидов азота с некоторыми органическими соединениями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1978;9:299–301. [Reutov V.P., Azhipa Ya.I., Kayushin L.P. The study by the method of electron paramagnetic resonance products of the interaction of nitrogen oxides with some organic compounds. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1978;9:299–301. (In Russ.)].
- Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином. *Доклады Академии наук СССР* 1978;241(6):1375–7. [Reutov V.P., Azhipa Ya.I., Kayushin L.P. The study of paramagnetic centers arising from the interaction of nitrogen dioxide with oleic acid and tyrosine. *Doklady Akademii nauk SSSR = Report Academy of Sciences of the USSR* 1978;241(6):1375–7. (In Russ.)].
- Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента. *Физиология человека* 1993;19(1):124–37. [Reutov V.P., Orlov S.N. The physiological significance of guanylate cyclase and the role of nitric oxide and nitro compounds in the regulation of the activity of this enzyme. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 1993;19(1):124–37. (In Russ.)].
- Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265–9. PMID: 2827174.
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012;33(7):829–37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304. PMID: 21890489.
- Tendler D.S., Bao C., Wang T. et al. Intersection of interferon and hypoxia signal transduction pathways in nitric oxide-induced tumor apoptosis. *Cancer Res* 2001;61(9):3682–8. PMID: 11325839.

25. Nathan C.F., Hibbs J.B. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Curr Opin Immunol* 1991;3(1):65–70. PMID: 1711326.
26. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357: 593–615. PMID: 11463332.
27. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Корнеенко Т.В., Дубинина В.Г. Биологическая активность оксида азота в механизмах опухолевого роста. *Успехи физиологических наук* 2004;35(1): 66–82. [Zapozozhan V.N., Gozhenko A.I., Korneenko T.V., Dubinina V.G. Biological activity of nitric oxide in the mechanisms of tumor growth. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences* 2004;35(1):66–82. (In Russ.)].
28. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза. *Вестник РАМН* 2000;4:30–4. [Zenkov N.K., Men'shchikova E.B., Reutov V.P. NO synthase is normal and in the pathology of various genesis. *Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS* 2000;4:30–4. (In Russ.)].
29. Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Krivosheeva L.V., Golubeva I.S. Formation of nitric oxide metabolites during growth of transplanted tumors with different metastatic potential. *Biochemistry (Moscow). Suppl. Series B: Biomed Chemistry* 2015;9(2):130–6. DOI: 10.1134/S1990750815020055.
30. Кондакова И.В., Загребельная Г.В., Реутов В.П. Влияние пероксидных радикалов и оксида азота на пролиферирующую активность опухолевых клеток. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук* 2003;1:78–82. [Kondakova I.V., Zagrebelaya G.V., Reutov V.P. Effect of peroxide radicals and nitric oxide on the proliferating activity of tumor cells. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya medico-biologicheskikh nauk = News of the National Academy of Sciences of Belarus. Biomedical Science Series* 2003;1:78–82. (In Russ.)].
31. Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals and the cyclicity principle. *Biochemistry (Moscow)* 2002;67(3):293–311. PMID: 11970729.
32. Bonavida B., Khineche S., Huerta-Yepez S., Garban H. Therapeutic potential of nitric oxide in cancer. *Drug Resist Updates* 2006;9(3):157–73. DOI: 10.1016/j.drug.2006.05.003. PMID: 16822706.
33. Pautz A., Art J., Hahn S. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 2010;23:75–93. DOI: 10.1016/j.niox.2010.04.007. PMID: 20438856.
34. Дерягина В.П. Образование свободно-радикальных соединений при действии нитрита натрия на организм животных и в условиях *in vitro*. *Токсикологический вестник* 2003;6:20–5. [Deryagina V.P. The formation of free radical compounds under the action of sodium nitrite on the organism of animals and *in vitro*. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological messenger* 2003;6:20–5. (In Russ.)].
35. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. Nitric oxide and NO-synthase in mammals in different functional states. *Biochemistry (Moscow)* 2000;65(4): 409–26.
36. Reutov V.P., Kayushin L.P., Sorokina E.G. Physiological role of nitric oxide cycle in human and animal organism. *Hum Physiol* 1994;20:219–29.
37. Friebe A., Koesling D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Circ Res* 2003;93:96–105. DOI: 10.1161/01.RES.0000082524.34487.31. PMID: 12881475.
38. Dangel O., Mergia E., Karlisch K. et al. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase is the only nitric oxide receptor mediating platelet inhibition. *J Thromb Haemost* JTH 2010;8:1343–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03806.x. PMID: 20149081.
39. Heinrich T.A., da Silva R.S., Miranda K.M. et al. Biological nitric oxide signaling: chemistry and terminology. *Brit J Pharmac* 2013;169(7):1417–29. DOI: 10.1111/bph.122. PMID: 23617570.
40. Wink D.A., Kaspizak K.S., Maragos C.M. et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991;254(5034): 1001–3. PMID: 1948068.
41. Azad N., Vallyathan V., Wang L. et al. S-nitrosylation of Bcl-2 inhibits its ubiquitin-proteasomal degradation. A novel antiapoptotic mechanism that suppressed apoptosis. *J Biol Chem* 2006;281:34124–34. DOI: 10.1074/jbc.M602551200. PMID: 16980304.
42. Wright C., Iyer A.K., Kulkarni Y., Azad N. S-Nitrosylation of Bcl-2 negatively affects autophagy in lung epithelial cells. *J Cell Biochem* 2016;117(2):521–32. DOI: 10.1002/jcb.25303. PMID: 26241894.
43. Raines K.W., Bonini M.G., Campbell S.L. Nitric Oxide cell signaling: S-nitrosation of Ras superfamily GTPases. *Cardiovasc Res* 2007;75(2):229–39. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.013. PMID: 17559822.
44. Lee S.Y., Rim Y., McPherson D.D. et al. A novel liposomal nanomedicine for nitric oxide delivery and breast cancer treatment. *Biomed Mater Eng* 2014;24(1):61–7. DOI: 10.3233/BME-130784. PMID: 24211883.
45. Ambs S., Merriam W.G., Bennett W.P. et al. Frequent nitric oxide synthase-2 expression in human colon adenomas: implication for tumor angiogenesis and colon cancer progression. *Cancer Res* 1998;58(2):334–41. PMID: 9443414.
46. Gallo O., Masini E., Morbidelli L. et al. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):587–96. PMID: 9554441.
47. Thomas D.D., Espey M.G., Ridnour L.A. et al. Hypoxic inducible factor 1 alpha, extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(24):8894–9. DOI: 10.1073/pnas.0400453101. PMID: 15178764.
48. Espey M.G., Miranda K.M., Pluta R.M., Wink D.A. Nitrosative capacity of macrophages is dependent on nitric-oxide synthase induction signals. *J Biol Chem* 2000;275(15):11341–7. DOI: 10.1074/jbc.275.15.11341. PMID: 10753947.
49. Ambs S., Hussain S.P., Harris C.C. Interactive effects of nitric oxide and the p53 tumor suppressor gene in carcinogenesis and tumor progression. *FASEB J* 1997;11(6):443–8. PMID: 9194524.
50. Kim Y.M., Talanian R.V., Billiar T.R. Nitric oxide inhibits apoptosis by preventing increases in caspase-3-like activity via two distinct mechanisms. *J Biol Chem* 1997;272(49):31138–48. PMID: 9388267.
51. Kotamraju S., Tampo Y., Keszler A. et al. Nitric oxide inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced transferrin receptor-dependent apoptosis in endothelial cells: role ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(19):10653–8. DOI: 10.1073/pnas.1933581100. PMID: 12958216.
52. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). М.: Вузovская книга, 2004. 360 с. [Granik V.G., Grigoriev N.B. Nitric oxide (NO). Moscow: Vuzovskaya kniga, 2004. 360 p. (In Russ.)].
53. Crowell J.A., Steele V.E., Sigman C.C., Fay J.R. Is inducible nitric oxide synthase a target for chemoprevention? *Mol Cancer Ther* 2003;2(8):815–23. PMID: 12939472.
54. Janakiram N.B., Rao Ch.V. iNOS-selective inhibitors for cancer prevention: promise and progress. *Future Med Chem* 2012;4(17):2193–204. DOI: 10.4155/fmc.12.168. PMID: 23190107.
55. Rigas B. Novel agents for cancer prevention based on nitric oxide. *Bioch Soc Trans* 2007;35(Pt5):1364–8. DOI: 10.1042/BST0351364. PMID: 17956352.
56. Rao C.V., Reddy B.S., Steele V.E. et al. Nitric oxide-releasing aspirin and indomethacin are potent inhibitors against colon cancer in azoxymethane-treated

- rats: effects on molecular targets. *Mol Cancer Ther* 2006;5(6):1530–8. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0061. PMID: 16818512.
57. Дерягина В.П., Любчанская В.М., Рыжова Н.И. и др. Динамика роста карциномы Эрлиха у мышей F1 под воздействием доноров NO – производных 3-нитробензофурана и 3-нитроиндола. *Российский биотерапевтический журнал* 2009;(1):60–3. [Deryagina V.P., Lyubchanskaya V.M., Ryzhova N.I. et al. The growth dynamics of Ehrlich carcinoma in F1 mice under the influence of NO donors – derivatives of 3-nitrobenzofuran and 3-nitroindole. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2009;(1):60–3. (In Russ.)].
58. Дерягина В.П., Рыжова Н.И. Действие модуляторов NO-синтаз на рост перививной аденокарциномы Эрлиха. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2):32–8. [Deryagina V.P., Ryzhova N.I. The effect of NO synthase modulators on the growth of Ehrlich transplantable adenocarcinoma. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Bulletin of the Russian Cancer Research Center. N.N. Blokhin RAMS* 2007;18(2):32–8. (In Russ.)].
59. Kashfi K., Rigas B. Molecular targets of nitric-oxide-donating aspirin in cancer. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt):701–4. DOI: 10.1042/BST0330701. PMID: 16042578.
60. Thomsen L.L., Scott J.M.J., Topley P. et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase inhibits tumor growth *in vivo*: studies with 1400 W, a novel inhibitor. *Cancer Res* 1997;57:3300–4. PMID: 9242464.
61. Tang W., Li H., Poulos T.L., Silverman R.B. Mechanistic studies of inactivation of inducible nitric oxide synthase by amidines. *Biochemistry* 2015;54(15):2530–8. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00135. PMID: 25811913.
62. Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Golubkina N.A. Production of nitrogen oxide derivatives under the influence of NO-synthase inhibitors and natural compounds in mice with transplanted tumors. *Exp Oncol* 2012;34(1):1–5. PMID: 22453145.
63. Дейчман Г.И. Роль естественной резистентности в реакции организма на возникновение, рост и метастазирование опухолей. *Итоги науки и техники* 1984;13:46–97. [Deychman G.I. The role of natural resistance in the body's response to the occurrence, growth and metastasis of tumors. *Itigi nauki i tekhniki = Results of science and technology* 1984;13:46–97. (In Russ.)].
64. Perrotta C., Cervia D., Di Renzo I. et al. Nitric oxide generated by tumor-associated macrophages is responsible for cancer resistance to cisplatin and correlated with syntaxin 4 and acid sphingomyelinase inhibition. *Front Immunol* 2018;9:1186. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01186. PMID: 29896202.
65. Fresco P., Borges F., Diniz C., Marques M.P. New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols. *Med Res Rev* 2006;26(6):7–66. DOI:10.1002/med.20060. PMID:16710860.
66. Maldonado-Rojas W., Olivero-Verbel J. Food-related compounds that modulate expression of inducible nitric oxide synthase may act as its inhibitors. *Molecules* 2012;17(7):8118–35. DOI: 10.390/molecules.17078118. PMID: 22766803.
67. Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouysegou L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew Chem Int Ed* 2011;50:586–621. DOI:10.1002/anie.201000044. PMID: 21226137.
68. Azqueta A., Collins A. Polyphenols and DNA damage: a mixed blessing. *Nutrients* 2016;8(12):785. DOI: 10.3390/nu8120785. PMID: 27918471.
69. Hara A., Okayasu I. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in human astrocytic gliomas: correlation with angiogenesis and prognostic significance. *Acta Neuropathol* 2004;108(1):43–8. DOI: 10.1007/s00401-004-0860-0. PMID: 15088099.
70. Kim Y.A., Lim S.Y., Rhee S.H. et al. Resveratrol inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in beta-amyloid-treated C6 glioma cells. *Int J Mol Med* 2006;17(6):1069–75. PMID:16685418.
71. Holian O., Wahid S., Atten M.J., Attar B.M. Inhibition of gastric cancer cell proliferation by resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(5):G809–16. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2001. PMID: 11960777.
72. Notas G., Nifli A.P., Kampa M. et al. Resveratrol exerts its antiproliferative effect on HepG2 hepatocellular carcinoma cells, by inducing cell cycle arrest, and NOS activation. *Biochem Biophys Acta* 2006;1760:1657–66. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.09.010. PMID: 17052855.
73. Billard C., Izard J.C., Roman V. et al. Comparative antiproliferative and apoptotic effects of resveratrol, epsilon viniferin and vine-shots derived polyphenols (vineatrols) on chronic B lymphocytic leukemia cells and normal human lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 2002;43(10):1991–2002. DOI: 10.1080/1042819021000015952. PMID: 12481898.
74. Nanjoo S., Shiby P., Xingpei H. et al. Pterostilbene, an active constituent of blueberries, suppresses aberrant crypt foci formation in the azoxymethane-induced colon carcinogenesis model in rats. *Clin Cancer Research* 2007;13(1):350–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1528. PMID: 17200374.
75. Nechuta S., Shu X.O., Li H.L. et al. Prospective cohort study of tea consumption and risk of digestive system cancers: results from the Shanghai women's health study. *J Clin Nutr* 2012;96(5):1056–63. DOI: 10.3945/ajcn.111.031419. PMID: 23053557.
76. Chan M.M., Fong D., Ho C.T., Huang H.I. Inhibition of inducible nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity by epigallocatechin gallate, a natural product from green tea. *Biochem Pharmacol* 1997;54(12):1281–6. PMID: 9393670.
77. Singh R., Ahmed S., Islam N. et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits interleukin-1beta-induced expression of nitric oxide synthase and production of nitric oxide in human chondrocytes: suppression of nuclear factor kappaB activation by degradation of the inhibitor of nuclear factor kappaB. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2079–86. DOI: 10.1002/art.10443. PMID: 12209512.
78. Salmani J.M.M., Zhang X.P., Jacob J.A., Chen B.A. Apigenin's anticancer properties and molecular mechanisms of action: recent advances and future perspectives. *Chin J Natur Med* 2017;15(5):321–9. DOI: 10.1016/S1875-5364(17)30052-3. PMID: 28558867.
79. Shankar E., Goel A., Gupta K., Gupta S. Plant flavone apigenin: an emerging anticancer agent. *Curr Pharmacol Rep* 2017;3(6):423–46. DOI: 10.1007/s40495-017-0113-2. PMID: 29399439.
80. Chen J., Chen A.Y., Huang H. et al. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancer via the Akt pathway. *Int J Oncol* 2015;46(6):2629–38. DOI: 10.3892/ijo.2015.2946. PMID: 25845666.
81. Nishino H., Tokuda H., Satomi Y. et al. Cancer prevention by antioxidants. *Biofactors* 2004;22(1–4):57–61. PMID: 15630252.
82. Applegate C.C., Rowles J.L., Ranard K.M. et al. Soy consumption and risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(1). DOI: 10.3390/nu10010040. PMID: 29300347.
83. Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N., Viswanathan S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genestein. *Adv Exp Med Biol* 2004;546(1):121–65. PMID: 15584372.
84. Feinstein D.L., Galea E., Cermak J. et al. Nitric oxide synthase expression in glial cells: suppression by tyrosine kinase inhibitors. *J Neurochem* 1994;62(2):811–4. PMID: 7507517.
85. Faried A., Kurnia D., Faried L.S. et al. Anticancer effects of gallic acid isolated

- from Indonesian herbal medicine, *Phaleria maccarcarpa* (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines. *Int J Oncol* 2007;30(3):605–13. PMID: 17273761.
86. Sourani Z., Pourghesary B., Beshkar P. et al. Gallic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in lymphoblastic leukemia cell line (C121). *Iran J Med Sci* 2016;41(6):525–30. PMID: 27853333.
  87. Антошина Е.Е., Горькова Т.Г., Дерягина В.П., Рыжова Н.И. Ингибирующее действие фенольных кислот и разных форм микроводоросли спирулины на рост карциномы Эрлиха у мышей. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2009;20(4):26–31. [Antoshina E.E., Gorkova T.G., Deryagina V.P., Ryzhova N.I. The inhibitory effect of phenolic acids and various forms of microalgae spirulina on the growth of Ehrlich carcinoma in mice. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina* = *Bulletin RCRC them. N.N. Blokhin RAMS* 2009;20(4):26–31. (In Russ.)].
  88. Sun Z., Zhou C., Liu F. et al. Inhibition of breast cancer cell survival by xanthohumol via modulation of the Notch signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Oncol Lett* 2018;15(1):908–16. DOI: 10.3892/ol.2017.7434. PMID: 29422966.
  89. Gerhauser C., Alt A., Heiss E. et al. Cancer chemopreventive activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol Cancer Ther* 2002;1(11):959–69. PMID: 12481418.
  90. Кравченко Л.В., Морозов С.В., Дерягина В.П. и др. Антиоксидантный статус крыс, получавших разное количество ликопина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2003;135(4):414–8. [Kravchenko L.V., Morozov S.V., Deryagina V.P. et al. Antioxidant status of rats treated with different amounts of lycopene. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003;135(4):414–8. (In Russ.)].
  91. Holzapfel N.P., Shokohmand A., Wagner F. et al. Lycopene reduced ovarian tumor growth and intraperitoneal metastatic load. *Am J Cancer Res* 2017;7(6):1322–36. PMID: 28670494.
  92. Liu Y., Bi T., Shen G. et al. Lupeol induces apoptosis and inhibits invasion in gallbladder carcinoma GBC-SD cells by suppression of EGFR/MMP9 signaling pathway. *Cytotechnology* 2016;68(1):123–33. DOI: 10.1007/s10616-014-9763-7. PMID: 25037728.
  93. Liu Y., Bi T., Wang G. et al. Lupeol inhibits proliferation and induces apoptosis of human pancreatic cancer PCNA-1 cells through AKT/ERK pathways. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharm* 2015;388(3):295–304. DOI: 10.1007/s00210-014-1071-4. PMID: 25418891.
  94. Saleem M., Afaq F., Adhami V.M. et al. Lupeol modulates NF-kappaB and PI3K/Akt pathways and inhibits skin cancer in CD-1 mice. *Oncogene* 2004;23(300):5203–14. DOI: 10.1038/sj.onc.120764. PMID: 15122342.
  95. Higdon J.V., Delage B., Williams D.E., Dashwood R.H. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharm Res* 2007;55: 224–36. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.009. PMID: 17317210.
  96. Megna B.W., Carney P.R., Nukaya M. et al. Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. *J Surg Res* 2016;204(1):47–54. DOI: 10.1016/j.jss.2016.04.021. PMID: 27451867.
  97. Дерягина В.П., Рыжова Н.И. Влияние флавоноидов и индолов на рост аденокарциномы у мышей. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2009;20(1):10–5. [Deryagina V.P., Ryzhova N.I. Effect of flavonoids and indoles on the growth of adenocarcinoma in mice. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina* = *Bulletin RCRC them. N.N. Blokhin RAMS* 2009;20(1):10–5. (In Russ.)].
  98. Bunaciu R.P., Yen A. Retinoid chemoprevention: who can benefit? *Curr Pharmacol Rep* 2015;1(6):391–400. DOI: 10.1007/s40495-015-0036-8. PMID: 26539342.
  99. Simile M.M., Pagnan G., Pastorino F. et al. Chemopreventive N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (fenretinide) targets deregulated NF-(kappa)B and Mat1A genes in the early stages of rat liver carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005;26(2):417–27. DOI: 10.1093/carcin/bgh315. PMID: 15498786.
  100. Rafa H., Benkhelifa S., Younes S.A. et al. All-trans retinoic acid modulates TLR4/NF-kB signaling pathway targeting TNF- $\alpha$  and nitric oxide synthase 2 expression in colonic mucosa during ulcerative colitis and colitis associated cancer. *Mediators Inflamm* 2017;2017:7353252. DOI: 10.1155/2017/7353252. PMID: 28408791.
  101. Simeone A.M., Colella S., Krahe R. et al. N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide and nitric oxide pro-drugs exhibit apoptotic and anti-invasive effects against bone metastatic breast cancer cells. *Carcinogenesis* 2006;27(3):568–77. DOI: 10.1093/carcin/bgi233. PMID: 16199439.
  102. Stephenson J.A., Al-Taan O., Arshad A. et al. The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the hallmarks of cancer. *J Lipids* 2013. DOI: 10.1155/2013/261247. PMID: 23762563.
  103. Gu Zh., Shan K., Chen H., Chen Y.Q. n-3 polyunsaturated fatty acids and their role in cancer chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep* 2015;1(5):283–94. DOI: 10.1007/s40495-015-0043-9. PMID: 26457243.
  104. Wink D.A., Vodovoz Y., Laval J. et al. The multifaceted roles of nitric oxide in cancer. *Carcinogenesis* 1998;19(5):711–21. PMID: 9635855.
  105. Ohata T., Fukuda K., Takahashi M. et al. Suppression of nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated macrophage cells by omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Japan J Cancer Res* 1997;88(3):234–7. PMID: 9140106.
  106. Narayanan B.A., Narayanan N.K., Simi B., Reddy B.S. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Res* 2003;63(5):972–9. PMID: 12615711.
  107. Narayanan B.A., Narayanan N.K., Desai D. et al. Effects of a combination of docosahexaenoic acid and 1,4-phenylene bis (methylene) selenocyanate on cyclooxygenase 2, inducible nitric oxide synthase and beta-catenin pathways in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25(12):2443–9. PMID: 15297372. DOI: 10.1093/carcin/bgh252.
  108. Serini S., Calviello G. Modulation of Ras/ERK and phosphoinositide signaling by long-chain n-3 PUFA in breast cancer and their potential complementary role in combination with targeted drugs. *Nutrients* 2017;9(3):185. DOI: 10.3390/nu9030185. PMID: 28241486.
  109. Galley H.F., Walker B.E., Howdle P.D., Webster N.R. Regulation of nitric oxide synthase activity in cultured human endothelial cells: effect of antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1996;21(1):97–101. PMID: 8791097.
  110. Mazhar K., Yang Y., Wang Sh. et al. Role of vitamin E in prevention of human esophageal squamous cell carcinoma: a review. *Sci Lett* 2015;3:89–93.
  111. Calvisi D.F., Ladu S., Hironaka K. et al. Vitamin E down-modulates iNOS and NADPH in c-Myc/TGF- $\alpha$  transgenic mouse model of liver cancer. *J Hepatol* 2004;41(5):815–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.030. PMID: 15519655.
  112. Mandl J., Szarka A., Banhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol* 2009;157(7):1097–110. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x. PMID: 19508394.
  113. Mayland C.R., Bennett M.I., Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17–20. DOI: 10.1191/0269216305pm9700a. PMID: 15690864.
  114. Wu F., Wilson J.X., Tyml K. Ascorbate inhibits iNOS expression and preserves

- vasoconstrictor responsiveness in skeletal muscle of septic mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(1):50–6. DOI: 10.1152/ajpregu.00564.2002. PMID: 12637347.
115. Ichim Th.E., Minev B., Braciak T. et al. Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med* 2011. DOI: 10.1186/1479-5876-9-25. PMID: 21375761.
116. Li R. Vitamin C, a multi-tasking molecule, find a molecular target in killing cancer cells. *React Oxyg Species (Apex)* 2016;1(2):141–56. DOI: 10.20455/ros.2016.829. PMID: 29780883.
117. Bartsch H., Frank N. Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. *IARC Sci Publ* 1996;139:189–201. PMID: 8923031.
118. Жукова Г.Ф., Михайлова М.В. Снижение уровня загрязненности N-нитрозаминами продуктов животного происхождения: обзорная информация. М.: ВНИИТЭИагропром, 1989. 45 с. [Zhukova G.F., Mikhailova M.V. Reducing the level of N-nitrosamine contamination of animal products: survey information. Moscow: VNIITEIaGroprom, 1989. 45 p. (In Russ.)].
119. Дерыгина В.П., Жукова Г.Ф., Власкина С.Г. и др. Влияние селена на образование канцерогенных N-нитрозоаминов. *Вопросы питания* 1996;3:31–3. [Deryagina V.P., Zhukova G.F., Vlaschina S.G. et al. Effect of selenium on the formation of carcinogenic N-nitrosamines. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues* 1996;3:31–3. (In Russ.)].
120. Хотимченко С.А., Жукова Г.Ф., Дерягина В.П., Голубкина Н.А. Ингибирующее действие селена на эндогенный синтез N-нитрозосоединений у крыс. *Вопросы питания* 1997;4:16–8. [Khotimchenko S.A., Zhukova G.F., Deryagina V.P., Golubkina N.A. Inhibitory effect of selenium on the endogenous synthesis of N-nitroso compounds in rats. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues* 1997;4:16–8. (In Russ.)].
121. Bingham S.A., Hughes R., Cross A.J. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J Nutr* 2002;132:3522S–5S. DOI: 10.1093/jn/132.11.3522S. PMID: 12421881.
122. Bingham S. Meat, starch and non-starch polysaccharides, are epidemiological and experimental findings consistent with acquired genetic alterations in sporadic colorectal cancer? *Cancer Lett* 1997;114(1, 2):25–34. PMID: 9103247.
123. Lewin M.H., Bailey N., Bandaletova T. et al. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Res* 2006;66(3):1859–65. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2237. PMID: 16452248.
124. Hughes R., Pollock J.R., Bingham S. Effect of vegetables, tea and soy on endogenous N-nitrosation, fecal ammonia, and fecal water genotoxicity during a high red meat diet in humans. *Nutr Cancer* 2002;42(1):70–7. DOI: 10.1207/S15327914NC421\_10. PMID: 12235653.
125. Mirvish S.S., Haorah J., Zhou L. et al. Total N-nitroso compounds and their precursors in hot dogs and in the gastrointestinal tract and feces of rats and mice: possible etiologic agents for colon cancer. *J Nutr* 2002;132:3526S–9S. DOI: 10.1093/jn/132.11.3526S. PMID: 12421882.
126. Cross A.J., Greetham H.L., Pollock J.R. et al. Variability in fecal water genotoxicity, determined using the Comet assay, is independent of endogenous N-nitroso compound formation attributed to red meat consumption. *Environ Mol Mutagen* 2006;47(3):179–84. DOI: 10.1002/em.20181. PMID: 16304669.
127. Жукова Г.Ф. Разработка методических подходов гигиенического контроля за содержанием в пищевых продуктах N-нитрозосоединений, изучение закономерностей их образования и способов снижения поступления в организм человека. Дис. ... д-ра биол. наук. М., 1990. 355 с. [Zhukova G.F. Development of methodical approaches of hygienic control over the content of N-nitroso compounds in food products, the study of the patterns of their formation and ways to reduce the entry into the human body. Thesis ... of doctor of biological science. Moscow, 1990. 355 p. (In Russ.)].
128. Myte R., Gylling B., Häggström J. et al. Untangling the role of one-carbon metabolism in colorectal cancer risk: a comprehensive Bayesian network analysis. *Sci Rep* 2017;7:43434. PMID: 28233834. DOI: 10.1038/strep43434.
129. Eizirik D.L., Sandler S., Welsh N. et al. Nicotinamide decreases nitric oxide production and partially protects human pancreatic islets against the suppressive effects of combinations of cytokines. *Autoimmunity* 1994;19(3):193–8. PMID: 7605871.
130. Komatsu S., Yanaka N., Matsubara K. et al. Antitumor effect of vitamin B<sub>6</sub> and its mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2003;1647(1–2):127–30. PMID: 12686121.
131. Robertson M.A., Finochietto P., Gamba C.A. Nicotinamide increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides. *Horm Metab Res* 2006;38(1):12–5. DOI: 10.1055/s-2006-924966. PMID: 16477534.
132. Petrovic V., Nepal A., Olaisen C. et al. Anti-cancer potential of homemade fresh garlic extract is related to increased endoplasmic reticulum stress. *Nutrients* 2018;10(4):450. DOI: 10.3390/nu10040450. PMID: 29621132.
133. Nishikawa-Ogawa M., Wanibuchi H., Morimura K. et al. N-acetylcysteine and S-methylcysteine inhibit MeIQx rat hepatocarcinogenesis in the post-initiation stage. *Carcinogenesis* 2005;27(5):982–8. DOI: 10.1093/carcin/bgi277. PMID: 16338951.
134. Ansari F.A., Khan A.A., Mahmood R. Protective effect of carnosine and N-acetylcysteine against sodium nitrite-induced oxidative stress and DNA damage in rat intestine. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018;25(20):19380–92. DOI: 10.1007/s11356-018-2133-9. PMID: 29728968.
135. Bruns H., Kazanavicius D., Schultze D. et al. Glycine inhibits angiogenesis in colorectal cancer: role of endothelial cells. *Amino Acids* 2016;48(11):2549–58. DOI: 10.1007/s00726-016-2278-0. PMID: 27351202.
136. Weinberg J.M., Bienholz A., Venkatachalam M.A. The role of glycine in regulated cell death. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(11–12):2285–308. DOI: 10.1007/s00018-016-2201-6. PMID: 27066896.
137. Rose M.L., Cattley R.C., Dunn C. et al. Dietary glycine prevents the development of liver tumors caused by the peroxisome proliferator WY-14,643. *Carcinogenesis* 1999;20(11):2075–81. PMID: 10545408.
138. Amin K., Li J., Chao W.R. et al. Dietary glycine inhibits angiogenesis during wound healing and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2003;2(2):173–8. PMID: 12750558.
139. Maddocks O.D.K., Athineos D., Cheung E.C. et al. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. *Nature* 2017;544(7650):372–6. DOI: 10.1038/nature22056. PMID: 28425994.
140. Lijima K., Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J Gastroenter Hepatol* 2014;29:898–905. DOI: 10.1111/jgh.12548. PMID: 24863184.
141. Kumagai H., Mukaisho K., Sugihara H. et al. Thioproline inhibits development of esophageal adenocarcinoma induced by gastroduodenal reflux in rats. *Carcinogenesis* 2004;25(5):723–7. DOI: 10.1093/carcin/bgh067. PMID: 14754873.
142. Oyagbemi A.A., Saba A.B., Ibraheem A.O. Curcumin: from Food Spice to cancer prevention. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009;10:963–7. PMID: 20192567.
143. Siddapa G., Kulsum S., Ravindra D.R. et al. Curcumin and metformin mediated

- chemoprevention of oral cancer is associated with inhibition of cancer stem cells. *Mol Carcinog* 2017;56(11):2446–60. DOI: 10.1002/mc.22692. PMID: 28618017.
144. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Природные ингибиторы канцерогенеза. Молекулярный канцерогенез. М.: АБВ-пресс, 2016. С. 158–177. [Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Yakubovskaya M.G. Natural inhibitors of carcinogenesis. In: *Molecular carcinogenesis*. Moscow: ABV-press, 2016. Pp. 158–177. (In Russ.)].
145. Cherdantseva L.A., Potapova O.V., Scarcova T.V. et al. Association of Helicobacter pylori and iNOS production by macrophages and lymphocytes in the gastric mucosa in chronic gastritis. *J Immunol Res* 2014;2014:762514. DOI: 10.1155/2014/762514. PMID: 25309933.
146. Itzkowitz S.H., Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G7–17. DOI: 10.1152/ajpgi.00079.2004. PMID: 15194558.
147. Hussain S.P., He P., Subleski J. et al. Nitric oxide is a key component in inflammation-accelerated tumorigenesis. *Cancer Res* 2008;68(17):7130–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0410. PMID: 18757428.
148. Roxburgh C.S.D., McMillan D.C. Cancer and systemic inflammation: treat the tumor and treat the host. *Br J Cancer* 2014;110(6):1409–12. DOI: 10.1038/bjc.2014.90. PMID: 24548867.
149. Vahora H., Khan M.A., Alalami U., Hussain A. The potential role of nitric oxide in halting cancer progression through chemoprevention. *J Cancer Prevention* 2016;21:1–12. DOI: 10.15430/JCP.2016.21.1.1. PMID: 27051643.
150. Kleinert H., Euchenhofer C., Ihrig-Biedert I., Forstermann U. Glucocorticoids inhibits the induction of nitric oxide synthase II by down-regulating cytokine-induced activity of transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B. *Mol Pharmacol* 1996;49:15–21. PMID: 8569701.
151. Tedeschi E., Menegazzi M., Margotto D. et al. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(1):254–61. DOI: 10.1124/jpet.103.054460. PMID: 12954801.
152. Galati G., O'Brien P. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004;37:287–303. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.034. PMID: 15223063.
153. Suresh D., Srinivasan K. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian J Med Research* 2010;131:682–91. PMID: 20516541.
154. Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Голубкина Н.А. и др. Экспериментальное изучение профилактических свойств обогащенных селеном растительных продуктов на модели перевиваемых опухолей у мышей. Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии 2011;11:49–55. [Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Golubkina N.A. et al. Experimental study of the preventive properties of plant-enriched selenium products on a model of transplantable tumors in mice. *Voprosy biologicheskoy, mrditsinskoy i farmakologicheskoy = Questions of Biological, Medical and Pharmacological chemistry* 2011;11:49–55. (In Russ.)].
155. Zhou Y., Zheng J., Li Y. et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* 2016;8(8):515. PMID: 27556486. DOI: 10.3390/nu808051.
156. Ляшенко А.А., Мирошниченко И.И., Оганесян Е.А. Повышение системной биодоступности транс-резвератрола с использованием наночастиц. Химико-фармацевтический журнал 2010;2:25–8. [Lyashenko A.A., Miroshnichenko I.I., Oganesyana E.A. Increased systemic bioavailability of trans-resveratrol using nanoparticles. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal* 2010;2:25–8. (In Russ.)].
157. Khushnud T., Mousa Sh.A. Potential role of naturally derived polyphenols and their nanotechnology delivery in cancer. *Mol Biotechnol* 2013;55:78–86. DOI: 10.1007/s12033-012-9623-7. PMID: 23371307.
158. Nosrati N., Vacovic M., Paliyath G. Molecular mechanisms and pathways as targets for cancer prevention and progression with dietary compounds. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2050. DOI: 10.3390/ijms18102050. PMID: 28946660.

#### Вклад авторов

В.П. Дерягина: рассмотрение и анализ публикаций по теме обзора, получение и анализ экспериментальных данных, написание текста рукописи;

В.П. Реутов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

V.P. Deryagina: consideration and analysis of articles on the subject of the review, experimental data acquisition and analysis, article writing;

V.P. Reutov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 31.01.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2019.

**Article received:** 31.01.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2019.