

KWASY FENOLOWE JAKO ZWIĄZKI O POTENCJALE ANTYGENOTOKSYCZNYM WYSTĘPUJĄCE W ROŚLINACH LECZNICZYCH I JADALNYCH

Ramona Figat^{1*}, Agnieszka Świątek¹, Grzegorz Nałęcz-Jawecki¹

¹Zakład Badania Środowiska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, e-mail: rfigat@wum.edu.pl

Otrzymano 06.03.2021, zaakceptowany 18.09.2021, zamieszczony 26.10.2021

STRESZCZENIE

Kwasy fenolowe to grupa związków, która jest szeroko rozpowszechniona w roślinach leczniczych i jadalnych. Badania wskazują ich niską toksyczność i bezpieczeństwo stosowania. To wszystko sprawia, że stanowią one obiecującą grupę, jeśli chodzi o poszukiwania substancji aktywnych biologicznie, które mogłyby być powszechnie stosowane.

Kwasy fenolowe posiadają potencjał jako środki lecznicze. Istnieją liczne doniesienia o ich działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, antibakteryjnym i przeciwnowotworowym. Do szeregu ich aktywności wlicza się również działanie antygenotoksyczne i antymutagenne. Począwszy od lat 80. ubiegłego wieku, ukazało się wiele publikacji opisujących tę aktywność. Do potwierdzenia ich działania antygenotoksycznego wykorzystywano zarówno metody oparte na testach bakteryjnych, jak i testach na organizmach eukariotycznych *in vitro* oraz *in vivo*.

Wśród autorów wspomnianych publikacji, wielu próbowało zbadać mechanizm działania antygenotoksycznego kwasów fenolowych. Najczęściej wiąże się on z działaniem antyoksydacyjnym, ale zaproponowano również wiele innych mechanizmów, takich jak bezpośrednie oddziaływanie z mutagenami czy hamowanie metabolizmów promutagenów. Wiele różnych ścieżek działania antygenotoksycznego stanowi dużą zaletę tej grupy związków. Poszukiwanie kolejnych możliwych mechanizmów działania kwasów fenolowych stanowi interesujący kierunek badań.

SŁOWA KLUCZOWE: genotoksyczność, mutageny, mutacje, działanie antygenotoksyczne.

ABSTRACT

PHENOLIC ACIDS - ANTIGENOTOXIC COMPOUNDS FROM MEDICINAL AND EDIBLE PLANTS

Phenolic acids are the group of phytochemicals frequently found in many medicinal and edible plants. Their high prevalence and safety make them the promising group of biologically active compounds.

Phenolic acids have high medicinal potential. There are many reports in the literature about their antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial or anticancer activity. Moreover, phenolic acids have the potential as antigenotoxic and antimutagenic agents. The antigenotoxic activity against various mutagens was observed in many studies based on bacterial, *in vivo*, and *in vitro* methods.

Many authors have tried to find the mechanism of antimutagenic action of phenolic acids. The most commonly described mechanism is related to their high antioxidant activity, nonetheless, many different action mechanisms were proposed. The enormous advantage of phenolic acids is that they act through multiple mechanisms, and search for other possible mechanisms of action is the interesting direction of the future research.

KEYWORDS: genotoxicity, mutagens, mutations, antigenotoxic activity.

1. Wstęp

W ostatnich latach obserwujemy znaczący wzrost zanieczyszczenia środowiska, który wiąże się m.in. z rozwojem przemysłu i wzrostem liczby ludności. To zjawisko prowadzi do zwiększenia narażenia organizmu ludzkiego na obecność związków genotoksycznych, które prowadzą do powstawania chorób nowotworowych [1]. Rozwojowi raka często można zapobiec przez unikanie czynników rakotwórczych i spożywanie diety bogatej w substancje chemoprewencyjne. Obecnie bardzo dynamicznie prowadzone są poszukiwania substancji pochodzenia naturalnego, które mogłyby w przyszłości służyć jako dodatki do żywności i suplementy diety o właściwościach antymutagennych, ograniczające negatywny wpływ czynników genotoksycznych.

Przedmiotem badań najczęściej są rośliny lecznicze, które były stosowane w medycynie naturalnej oraz owoce

i warzywa będące składnikami pożywienia. Są one źródłem substancji, które mają zdolność zapobiegania zmianom w genomie [2]. Idealny środek chemoprewencyjny powinien być nietoksyczny, efektywny w małej dawce, trwały i łatwo dostępny [3]. Kwasy fenolowe ze względu na częstość ich występowania, aktywność oraz bezpieczeństwo stosowania w większości wypadków, są potencjalnym kandydatem do spełnienia tych warunków.

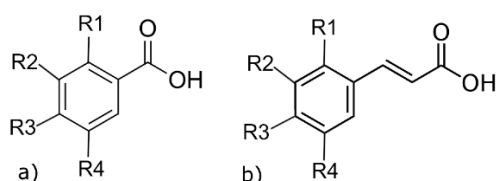
Wśród mechanizmów związków antygenotoksycznych można wymienić: działanie antyoksydacyjne [4,5], hamowanie enzymów odpowiedzialnych za biotransformację promutagenów w aktywne formy [6], wiązanie bezpośrednio z mutagenem [7], zapobieganie przyłączeniu się mutagenu do DNA [8], oddziaływanie na transport przez błonowy substancji mutagennych [9] oraz działanie na procesy naprawcze DNA [10]. Jedna substancja może działać przez więcej niż jeden mechanizm, co jest korzystne, ponieważ prowadzi

do blokowania szerokiego spektrum genotoksyn [11,12]. W tabeli 1 przedstawiono wybrane mechanizmy działania kwasów fenolowych.

2. Budowa i występowanie kwasów fenolowych

Kwasy fenolowe to grupa związków posiadających grupę karboksylową, występujących powszechnie w roślinach leczniczych i jadalnych. Ich średnie spożycie wynosi w przybliżeniu 0,025-2 g/dzień, w zależności od zawartości w diecie owoców, warzyw, zbóż, herbat, kawy, a także przypraw [31,32].

Kwasy fenolowe stanowią dużą grupę metabolitów wtórnych wytwarzanych przez rośliny. Ze względu na budowę chemiczną kwasy fenolowe można podzielić na dwie podgrupy: kwasy hydroksycynamonowe (np. kwas p-kumarowy, ferulowy, kawowy i synapinowy) i kwasy hydroksybenzoesowe (np. kwas p-hydroksybenzoesowy, wanilinowy, protokatechowy i syryngowy) [33] (ryc.1).



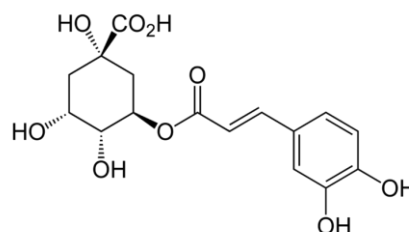
Kwasy hydroksybenzoesowe	R1	R2	R3	R4
protokatechowy	- H	- H	- OH	- OH
wanilinowy	- H	-OCH ₃	- OH	- H
galusowy	- H	- OH	- OH	- OH
gentyzynowy	- OH	- H	- H	- OH
syryngowy	- H		- OH	
Kwasy hydroksycynamonowe	R1	R2	R3	R4
cynamonowy	- H	- H	- H	- H
p-kumarowy	- H	- H	- OH	- H
kawowy	- H	- H	- OH	- OH
ferulowy	- H	-OCH ₃	- OH	- H

Ryc. 1. Struktura kwasów fenolowych: a) kwasy hydroksybenzoesowe; b) kwasy hydroksycynamonowe.

W tabeli 2 wymienione zostały przykłady występowania kwasów fenolowych. Zawartość kwasów hydroksybenzoesowych w roślinach jadalnych jest niska, z wyjątkiem niektórych czerwonych owoców, czarnej rzodkwi, cebuli. Kwasy hydroksycynamonowe występują powszechnie [34].

Kwas kawowy jest najbardziej rozpowszechnionym kwasem hydroksycynamonowym, jego zawartość w owocach kiwi wynosi nawet 1 g/kg świeżego owocu [35]; w dużych ilościach jest też obecny w nasionach kawy, liściach tytoniu oraz oliwie z oliwek [36]. Kwas ferulowy występuje najczęściej w zbożach, jego zawartość w pszenicy wynosi około 0,8-2 g/kg suchej masy [35].

Kwasy fenolowe mogą także występować w formie depsydu i zawierać w swej budowie wiązanie estrowe. Przykładami depsydu są: kwas chlorogenowy, kwas rozmarynowy oraz kwas elagowy. Kwas chlorogenowy jest depsydem kwasu kawowego i chinowego (ryc. 2). Kwas chlorogenowy można spotkać w wielu typach owoców, szczególnie obficie występuje w kawie, jedna filiżanka kawy może zawierać nawet 350 mg kwasu chlorogenowego [37]. Kwas rozmarynowy składa się z kwasu kawowego i kwasu 3-(3,4-dihydroksyfenylo)mlekowego, połączonych wiązaniem estrowym. Kwas rozmarynowy został wyizolowany z gatunku *Rosemarinus officinalis* L., występuje m.in. w szalwii, oregano, mięcie, bazylii i tymianku [38].



Ryc. 2. Struktura kwasu chlorogenowego (depsydu kwasu kawowego i chinowego).

Kwasy fenolowe mogą występować w roślinach zarówno w formie wolnej, jak i w postaci estrów oraz glikozydów. Mogą być także połączone z flawonoidami, kwasami tłuszczowymi, sterolami, polimerami ścian komórkowych, jak również wchodzić w skład antocyjanów czy flawonów [39].

Tabela 1. Wybrane mechanizmy działania kwasów fenolowych.

Mechanizm	Przykłady kwasów fenolowych
Działanie antyoksydacyjne	kwas kawowy [13], kwas ferulowy [14], kwas cynamonowy [15], kwas elagowy [16], kwas rozmarynowy [17], kwas protokatechowy [18], gentyzynowy [19]
Hamowanie enzymów odpowiedzialnych za biotransformację promutagenów w aktywne formy	kwas wanilinowy [20], kwas p-kumarowy [21], kwas rozmarynowy [22], kwas kawowy [23], kwas ferulowy [21]
Wiązanie się bezpośrednio z mutagenem	kwas ferulowy [24], kwas kawowy [24], kwas galusowy [9]
Zapobieganie przyłączeniu się mutagenu do DNA	kwas elagowy [8], kwas ferulowy [25], kwas rozmarynowy [26]
Oddziaływanie na transport przez błonowy substancji mutagennych	kwas galusowy [9]
Działanie na procesy naprawcze DNA	kwas kawowy [27], kwas chlorogenowy [28], kwas rozmarynowy [29]
Chelatowanie jonów metali	kwas kawowy [30], kwas chlorogenowy [30]

Tabela 2. Występowanie i zawartość kwasów fenolowych.

Nazwa	Przykłady występowania	Zawartość w g/kg suchej masy	Źródło
Kwas kawowy	yerba mate, kawa	1,5 0,9	[40] [41]
Kwas ferulowy	ziarno pszenicy	0,8-2	[42]
Kwas cynamonowy	truskawka	0,27	[43]
Kwas waniliowy	<i>Angelica sinensis</i> , borówka (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	1,1-1,3 0,55	[44] [43]
Kwas syringowy	borówka (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	1,22	[43]
Kwas gentyzynowy	wyciąg z <i>Centaurea polypodiifolia</i>	2,56	[45]
Kwas p-kumarowy	truskawka, banan	1,11 1,05	[46] [47]
Kwas galusowy	czarna herbata, mango	0,8 11,45-34,49	[48] [47]
Kwas protokatechowy	aronia	0,57	[43]
Kwas chlorogenowy	wyciąg z zielonej kawy	130,7-221,4	[49]
Kwas rozmarynowy	<i>Rosmarinus officinalis</i>	0.16-12.86	[50,51]
Kwas elagowy	granat, jeżyna	0,62* 1,40*	[52]

*zawartość w świeżym owocu

3. Toksyczność i bezpieczeństwo kwasów fenolowych

Kwasy fenolowe uważane są za stosunkowo bezpieczne w stosowaniu, pojawiają się jednak publikacje opisujące toksyczność tej grupy związków.

Liu i wsp. [53] wykazali w badaniach *in vivo* na myszach, że kwas kawowy zaburza implantację we wczesnej ciąży oraz zmniejsza przyrost wagi u płodów, nie wykazuje natomiast działania teratogennego i toksyczności matczynej. W innym badaniu wykazano selektywną toksyczność kwasu kawowego na komórki raka wątroby, przy braku oddziaływania na prawidłowe hepatocyty pierwotne [54].

W literaturze występuje bardzo wiele doniesień o działaniu antymutagennym kwasów fenolowych, jednak mogą one posiadać również potencjał mutageny. Kwas kawowy i chlorogenowy mogą indukować uszkodzenie nici DNA [55], a także powodować aberracje chromosomowe w prawidłowych komórkach jajnika chomika chińskiego [56]. W badaniach przeprowadzonych na tej samej linii komórkowej, wykryto również działanie uszkodzające nici DNA przez kwas protokatechowy i galusowy [57].

W przypadku kwasów fenolowych ich działanie toksyczne jest zależne od użytej dawki. Stosowanie kwasów fenolowych powinno być monitorowane pod względem działania terapeutycznego i niepożądanego.

4. Testy oceny właściwości genotoksycznych i antygenotoksycznych

Właściwości antygenotoksyczne i antymutagenne związków chemicznych bada się w oparciu o testy oceny genotoksyczności/mutagenności, zmieniając odpowiednio procedurę. Badanie polega na oddziaływaniu na organizm testowy jednocześnie badanym związkiem i mutagenem, a następnie porównaniu otrzymanej odpowiedzi z wynikiem dla kontroli pozytywnej, którą jest czysty mutagen [2].

Badanie aktywności antygenotoksycznej można podzielić na kilka etapów. Pierwszym z nich są testy na komórkach bakteryjnych, które posiadają szereg zalet, takich jak krótki czas, łatwość wykonania, względnie niski koszt, czułość i możliwość dostosowania parametrów. Natomiast istotną wadą testów na komórkach bakteryjnych jest brak możliwości zaobserwowania zmian na poziomie chromosomów [58,59]. Kolejnym krokiem są testy *in vitro* na komórkach eukariotycznych, np. test mikrojądrowy, test aberracji chromosomowych lub test kometowy. Przy pomocy testów na liniach komórek eukariotycznych otrzymujemy wyniki bliższe tym, jakie mogłyby zostać uzyskane w organizmie człowieka, niż przy testach bakteryjnych. Kolejnym etapem są testy *in vivo*.

Test Amesa jest najczęściej stosowanym testem oceny genotoksyczności [60]. Określa poziom mutacji powrotnych z histydynowej auktrofii do prototrofii w wielu specjalnie skonstruowanych do tego celu mutacjach szczepu *Salmonella typhimurium* [61]. Pod wpływem mutagenu przywracana jest zdolność bakterii do wzrostu na podłożu pozbawionym histydyny. Do przeprowadzenia testu Amesa rekomendowane jest użycie przynajmniej pięciu różnych szczepów [62], umożliwia to wykrycie szerokiego spektrum substancji mutagennych.

Innym testem powszechnie wykorzystywanym do oceny właściwości genotoksycznych i antygenotoksycznych jest test mikrojądrowy (MN-test), który można wykonywać *in vitro* i *in vivo* [63,64]. Test mikrojądrowy jest testem mutagenności, który opiera się na ocenie częstości występowania mikrojąder w cytoplazmie komórek w interfazie. Mikrojądra to struktury zawierające jądrowe DNA, utworzone z centrycznych fragmentów chromosomów lub całych chromosomów, które nie zdołały się przemieścić w trakcie anafazy. Wykazano, iż fragmentacja chromosomów lub dysfunkcje

wrzeciona kariokinetycznego przyczyniają się do powstawania mikrojąder. Przy pomocy testu mikrojądrowego jesteśmy w stanie wykryć czynniki genotoksyczne działające w obu tych mechanizmach na dzielące się komórki w trakcie lub po ekspozycji na badane czynniki chemiczne.

Test kometowy *in vitro* i *in vivo* jest drugim najczęściej stosowanym testem oceny genotoksyczności w ostatnich dziesięciu latach [60]. Test wykorzystuje elektroforezę, podczas której fragmenty DNA migrują w kierunku anody, tworząc strukturę przypominającą z wyglądu kometę. Im bardziej intensywny jest ogon komety, tym więcej pęknięć nici DNA było obecnych w badanych komórkach [65]. W przeciwieństwie do testu mikrojądrowego, w teście kometowym obserwowane są zmiany, które nie zostały jeszcze utrwalone i mogą zostać naprawione przez procesy naprawy DNA. Zaletami testu kometowego jest szybkość i wysoka czułość przy względnej prostocie i niskim koszcie [58,66].

Wśród testów stosowanych *in vitro* i *in vivo* możemy wyróżnić również: test mutacji genowych, test aberracji chromosomalnych, test wymiany chromatyd siostrzanych. Do oceny genotoksyczności wykorzystuje się też inne organizmy, takie jak rośliny wyższe (*Allium cepa* [67]), grzyby (*Aspergillus nidulans* [68], *Saccharomyces cerevisiae* [69]) oraz owady (*Drosophilla melanogaster* [70]).

5. Działanie antygenotoksyczne kwasów fenolowych

Najważniejsze wyniki badań dotyczące działania antygenotoksycznego kwasów fenolowych zestawiono w tabelach 3, 4 i 5, natomiast w tabeli 6 umieszczono zestawienie do-

tyczące depsydw kwasów fenolowych. Liczne dane literaturowe wskazują na aktywność kwasów fenolowych. Przeprowadzono dotychczas badania przy użyciu szerokiego wachlarza testów oceny genotoksyczności, od testów bakteryjnych do testów *in vitro* i *in vivo*.

Kwas kawowy. W literaturze znajduje się wiele doniesień o działaniu antygenotoksycznym kwasu kawowego. W testach bakteryjnych jego aktywność wykazano wobec szeregu związków, w tym: aflatoksyny B1, oranżu akrydyny, ofloksacyny, 2-aminoantracenu (2AA) czy tlenku 4-nitrocholinoliny (4NQO) [14,36,71-79]. W teście Ames na szczepie TA98 wykazał całkowite hamowanie efektu genotoksycznego Tryptofanu-P1 (Trp-P-1) i 2-aminodipyridoimidazolu (Glu-P-2); dla 4NQO zaobserwowany spadek genotoksyczności wynosił do 28%, a dla furylfuramidu (AF-2) do 52% [72]. Inni badacze również otrzymali pozytywne wyniki w teście Ames [23,38,71,72,74-78]. W innym teście bakteryjnym (*umu*-test) wykazano niewielkie działanie antygenotoksyczne wobec genotoksyczności indukowanej przez 4NQO i 2AA oraz działanie anty-fotogenotoksyczne [14]. Zaobserwowano również działanie hamujące genotoksyczność w teście kometowym, mikrojądrowym oraz innych testach *in vitro* [13,27,30,82-90] i *in vivo* [24,91-95]. Wśród proponowanych mechanizmów działania antygenotoksycznego kwasu kawowego autorzy najczęściej podają działanie antyoksydacyjne [13,14,92-94]. Kolejnym wykazanym mechanizmem jest hamowanie enzymów mikrosomalnych [23,77], chelatowanie jonów metali [30,96], bezpośrednia reakcja z mutagenem [24], oddziaływanie na procesy naprawcze DNA [27].

Tabela 3. Działanie antygenotoksyczne kwasu kawowego.

Test	Czynnik genotoksyczny	Wykazano aktywność	Źródło
Ames TA100	kwas 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowy, azydek sodu	TAK	[71]
Ames TA102	oranż akrydyny, ofloksacyna	TAK	[36]
Ames TA98	Trp-P-1, Glu-P-2, 4NQO, AF-2	TAK	[72]
Ames TA98	Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, MeIQ, MeIQx	NIE	[73]
Ames TA98, TA100	aflatoksyna B1	TAK	[23,74]
Ames TA102	nadtlenek wodoru tBOOH	TAK/NIE	[75]
Ames TA 1535	MNNG	TAK	[76]
Ames TA100	aflatoksyna B1, MNNG	TAK	[77]
Ames TA102	bleomycyna	TAK	[78]
Ames <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	UV	NIE	[79]
<i>umu</i> -test	4NQO, 2AA, CPZ+UV MMC	TAK/NIE	[14]
<i>S. cerevisiae</i> test	nadtlenek wodoru	TAK	[80,81]
Test kometowy <i>in vitro</i>	wodorotlenek tert-butylu	TAK	[82]
Test kometowy <i>in vitro</i>	UVB	TAK	[13]
Test kometowy <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK	[83-86]
Test kometowy <i>in vitro</i>	menadion	TAK	[87]
Test kometowy <i>in vitro</i>	chlorek rtęci	TAK	[30]
Test wymiany chromatyd siostrzanych	MMC	NIE	[27,88]
Zestaw testów <i>in vitro</i>	promieniowanie gamma	TAK/NIE	[89,90]
Test kometowy <i>in vivo</i>	promieniowanie gamma	TAK	[91]
MN-test <i>in vivo</i>	7,12-dimetylbenzo[a]antracen	TAK	[92]
Test kometowy <i>in vivo</i>	pentetrazol pilokarpina	NIE/TAK	[93]
Test kometowy <i>in vivo</i>	pentetrazol	TAK	[94]
Test kometowy MN test <i>in vivo</i>	ochratoksyna A	TAK	[95]
Test aberracji chromosomowych <i>in vivo</i>	benzo[a]piren	TAK	[24]

Tabela 4. Działanie antygenotoksyczne kwasu ferulowego.

Test	Czynnik genotoksyczny	Wykazano aktywność	Źródło
Ames TA100	kwas 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowy, azyd sodu	TAK	[71]
Ames TA102	oranż akrydyny, ofloksacyna	TAK	[36]
Ames TA98	Glu-P-2, 4-NQO	TAK	[72]
Ames TA98	Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, MeIQ, MeIQx	NIE	[73]
Ames TA102	bleomycyna	NIE	[78]
Ames TA102	nadtlenek wodoru, tBOOH	NIE	[75]
Ames TA98, TA102	nadtlenek wodoru, bleomycyna, IQ	TAK	[97]
<i>umu</i> -test	4-NQO, mitomycyna-C 2AA, CPZ+UV	NIE TAK	[14]
Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK	[21]
Test kometowy <i>in vitro</i>	menadion	TAK	[87]
Test kometowy <i>in vitro</i>	nikotyna	TAK	[25]
MN test <i>in vitro</i> Test aberracji dicentrycznych	promieniowanie gamma	TAK	[101]
Test kometowy <i>in vitro</i>	promieniowanie gamma	TAK	[98-100]
Test kometowy <i>in vivo</i>	promieniowanie gamma	TAK	[99,100,102,103]
MN test <i>in vivo</i>	promieniowanie gamma	TAK	[103]
Test kometowy MN test <i>in vivo</i>	nikotyna	TAK	[104]
Test wymiany chromatyd siostrzanych	mitomycyna-C	NIE	[27,88]
Test aberracji chromosomowych <i>in vivo</i>	benzo[a]piren	TAK	[24]
MN test, Test aberracji chromosomowych <i>in vivo</i>	7,12-dimetylobenzo(a)-antracen	TAK	[105]

Kwas ferulowy również został poddany wielu testom oceny jego właściwości antygenotoksycznych. Potwierdzono jego aktywność w testach bakteryjnych wobec genotoksyczności indukowanej wieloma mutagenami o różnych mechanizmach działania [14,36,71,72,97]. W przypadku bleomycyny i nadtlenku wodoru, w niektórych doniesieniach wykazano jego działanie hamujące genotoksyczność [97], a w niektórych nie [75,78]. Alldrick i wsp. wykazali brak aktywności kwasu ferulowego wobec genotoksyczności 2-amino-3,4-dimetyloimidazo[4,5-f]chinoliny (MeIQ), 2-amino-3,8-dimetyloimidazo[4,5-f]chinoksaliny (MeIQx), Trp-P-1 i Trp-P-2 [73]. W testach *in vitro* na komórkach eukariotycznych wykazano działanie antygenotoksyczne kwasu ferulowego wobec następujących czynników mutagennych: nadtlenku wodoru [21], nikotyny [25], menadionu [87] i promieniowania gamma [98-101]. Wykonano również testy *in vivo*, w których wykazano aktywność genotoksyczną wobec promieniowania gamma [99,100,102,103], nikotyny [104], benzo(a)pirenu [24] oraz 7,12-dimetylobenzo(a)-antracenu [105], natomiast brak aktywności wobec mitomycyny-C [27,88]. Wśród proponowanych przez badaczy mechanizmów działania antygenotoksycznego jest działanie antyoksydacyjne [14,25,36,97,99,104], wiązanie z DNA i blokowanie wiązania mutagenu [25], hamowanie aktywacji mutagenu [21], wiązanie z mutagenem [24] i indukcja enzymów detoksyfikacyjnych [24]. Ferguson i wsp. wykazali, że kwas ferulowy i p-kumarowy hamują niektóre enzymy, które są powiązane z kancerogenezą, odpowiadają za metabolizm ksenobiotyków [21].

Kwas cynamonowy. Wykazano aktywność antymutagenną kwasu cynamonowego w testach bakteryjnych wobec Glu-P-2 oraz tlenku 4-nitrochinoliny [72]. Nie potwierdzono

natomiast jego aktywności wobec genotoksyczności promieniowania UV i gamma [106]. W testach *in vitro* zaobserwowano hamowanie mutacji indukowanych przez promieniowanie X [107] oraz nadtlenek wodoru [15]. W przypadku nadtlenku wodoru wykazano aktywność antymutagenną kwasu cynamonowego w teście mikrojądrowym, podczas gdy zaobserwowano brak aktywności w teście kometowym. Jako główny mechanizm działania hamującego powstawanie mutacji podawane jest działanie antyoksydacyjne [15].

Kwas wanilinowy w teście Ames wykazał aktywność wobec mutagenności kwasu 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowego oraz azyd sodu [71]. W teście mikrojądrowym *in vitro* zaobserwowano działanie hamujące mutagenność benzo(a)pirenu [108], mitomycyny C [109], natomiast brak działania wobec nadtlenku wodoru [15]. W teście kometowym *in vitro* wykazano działanie przy oznaczeniu z nadtlenkiem wodoru [15] i mitomycyną C [109]. Zaproponowane mechanizmy działania kwasu wanilinowego to działanie antyoksydacyjne [15,109] oraz hamowanie aktywacji mutagenu [108]. Appiahpong i wsp. wykazali hamowanie przez kwas wanilinowy pięciu enzymów pierwszej fazy (CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP2D6) [20], co może wpływać na metabolizm promutagenów.

Kwas syringowy. Wykazano aktywność kwasu syringowego wobec mutagenności kwasu 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowego oraz azyd sodu w teście Ames [71].

Kwas gentyzynowy natomiast okazał się aktywny w teście Ames wobec działania mutagennego oranżu akrydyny i ofloksacyny [36]. Natomiast w teście wykorzystującym, jako organizm testowy muszki *Drosophila melanogaster*, zaobserwowano hamowanie genotoksyczności mitomycyny C [45,110]. Wykazano również aktywność wobec benzo(a)py-

renu w teście mikrojądrowym *in vitro*, gdzie jako główny mechanizm zaproponowano działanie antyoksydacyjne [19].

Kwas p-kumarowy. Zaobserwowano aktywność antymutagenną kwasu p-kumarowego w teście Ames w obecności następujących mutagenów: oranżu akrydyny i ofloksacyny [36]; nadtlenu wodoru, bleomycyny, 2-amino-3-metyloimidazo[4,5-f]chinoliny (IQ) [97]. W teście bakteryjnym *umu*-test, przeprowadzonym w wariancie z naświetlaniem promieniowaniem UV, zaobserwowano hamowanie fotogenotoksyczności ciprofloksacyny, przy braku aktywności wobec lomefloksacyny, fleroxacyny i klinafloksacyny [111]. Natomiast w testach *in vitro* wykazano aktywność antymutagenną wobec nadtlenu wodoru [21] i ciprofloksacyny z promieniowaniem UV [111]. Oprócz działania antyoksydacyjnego za aktywność może odpowiadać hamowanie enzymów odpowiedzialnych za metabolizm promutagenów [21].

Kwas protokatechowy. Nie wykazano aktywności kwasu protokatechowego w teście Ames w obecności bleomycyny [78]. Zaobserwowano natomiast hamowanie mutagenności indukowanej przez nadtlenek wodoru w teście na owadach *Drosophila melanogaster* [112]. Również w teście nieplanowanej syntezy DNA, udało się wykazać aktywność antymutagenną wobec wodorotlenku tert-butylu [18]. W przypadku kwasu protokatechowego przeprowadzono również testy *in vivo*, w których wykazano aktywność hamującą mutagenność D-galaktozaminy [113]. Jako mechanizm działania badacze proponują aktywność antyoksydacyjną [18,113].

Kwas galusowy, w przeprowadzonych badaniach przy wykorzystaniu testu Ames, wykazał aktywność antymutagenną wobec wielu mutagenów, m.in.: benzydyny [114], azodyksynu [71], aflatoksyny B1 [74], 2-aminofluorenu [115], MNU (N-metylo-N-nitrozomocznika) [116]. Nie zaobserwowano natomiast aktywności w teście Ames w obecności bleomycyny [78] i nadtlenu wodoru [117]. Aktywności hamującej mutagenność nadtlenu wodoru nie wykazano również w teście mikrojądrowym *in vitro* [120], natomiast wykazano ją w teście na komórkach drożdży [81] i w teście kometyowym *in vitro* [118,119]. W testach *in vitro* zaobserwowano również aktywność kwasu galusowego wobec mutagenności promieniowania gamma [121], promieniowania UV i mitomycyny C [27]. Unieszkodliwianie mutagenów przez kwas galusowy może następować na drodze bezpośredniej reakcji z nimi; ze względu na swoje nukleofilowe właściwości usuwa mutageny o charakterze elektrofilowym [9]. Prawdopodobnie może on także wiązać się z błoną komórkową i blokować przechodzenie przez nią niektórych mutagenów [9].

Kwas 5,5-dehydrodiferulowy wykazał aktywność antymutagenną w teście Ames z zastosowaniem następujących czynników mutagennych: nadtlenek wodoru, bleomycyna, IQ [97].

Kwas chlorogenowy to depsydu kwasu kawowego i chinowego. W teście Ames na szczepie *S. typhimurium* TA98 wykazano działanie antygenotoksyczne kwasu chlorogenowego wobec Trp-P-1, Glu-P-2 oraz 4NQO i AF-2 [72]. W oznaczeniu z aktywacją metaboliczną wobec Trp-P-1 i Glu-P-2, które są premutagenami, wykazano hamowanie genotoksyczności do 72% (Trp-P-1), 96% (Glu-P-2). Mniejszy spadek genotoksyczności zaobserwowano w oznaczeniu z mutagenami nie wymagającymi aktywacji metabolicznej: do 15% dla 4NQO, do 56% dla AF-2. Właściwości antygenotoksyczne kwasu chlorogenowego badano również na komórkach eukariotycznych za pomocą testu mikrojądrowego. W teście *in vitro* na linii komórkowej HL-60 zaobserwowano działanie hamujące genotoksyczność mitomycyny C, diepoksybutanu, patuliny, 4NQO

[124,125]. Autorzy jako jeden z możliwych mechanizmów zasugerowali zdolność kwasu chlorogenowego do modyfikowania procesu apoptozy [153]. Inni badacze w teście *in vivo* na myszach zaobserwowane działanie antygenotoksyczne wyjaśnili przede wszystkim aktywnością antyoksydacyjną, ale również wpływem na procesy naprawcze DNA [126]. Caranza-Torres i wsp. [30] zaobserwowali hamujący wpływ na toksyczne działanie chlorku rtęci, który był spowodowany zdolnościami chelatującymi kwasu chlorogenowego oraz aktywnością antyoksydacyjną, wymiataniem wolnych rodników oraz zdolnościami do hamowania i aktywowania określonych enzymów [154].

Kwas rozmarynowy to depsydu kwasu kawowego i α -hydroksydihydrokawowego. Wykazano jego działanie antygenotoksyczne w wielu publikacjach. Mladenović i wsp. wykazali jego aktywność antymutagenną wobec metanosulfonianu etylu w teście z zastosowaniem gatunku *Drosophila melanogaster* jako organizmu testowego [26]. Jego działanie potwierdzono w wielu testach *in vitro* wobec takich czynników mutagennych, jak chlorek rtęci [30], wodorotlenek tert-butylu [29,82], nadtlenek wodoru [130,131], czy promieniowanie gamma [17,135,136]. Działanie hamujące mutagenność doksorubicyny, leku stosowanego w onkologii, potwierdzono zarówno w teście *in vitro* [132], jak i *in vivo* [22]. Wśród prawdopodobnych mechanizmów kwasu rozmarynowego podaje się działanie antyoksydacyjne [17,22,138,139], wpływ na naprawę DNA [29,139], wiązanie z DNA i blokowanie przyłączania mutagenu [26,139] oraz wpływ na enzymy metabolizujące CYP450 [22,139].

Kwas elagowy (didepsydu kwasu galusowego) wykazał aktywność antymutagenną w wielu testach bakteryjnych wobec szerokiego spektrum czynników mutagennych, wśród nich można wymienić: benzo(a)pyren [122,140,141], aflatoksyna B1 [142-145], azodyksynę [16] czy benzydyna [114]. Wobec dwóch pierwszych mutagenów, jego aktywność potwierdzono w testach *in vivo* [24,152]. Wykazano zdolność kwasu elagowego do wiązania się z DNA, przez co blokowane jest miejsce wiązania z mutagenem [8,155]. Kwas elagowy wykazuje dużą aktywność antyoksydacyjną, wyższą niż witamina C [16]. Ramadan i wsp. [16] wykazali korelację działania antyoksydacyjnego kwasu elagowego z działaniem antymutagennym i antyproliferacyjnym.

Szczególnie dobrze poznanym mechanizmem działania tej grupy związków jest działanie antyoksydacyjne. Kwasy fenolowe mają silne właściwości wymiatające wolne rodniki. Wykazano również wpływ kwasów fenolowych na wzrost ekspresji oksygenazy hemowej oraz pobudzanie szlaku Nrf2, odpowiedzialnego za aktywację wewnętrznych mechanizmów ochronnych uruchamianych w odpowiedzi na stres oksydacyjny [156]. Wysoki poziom aktywności oksydazy hemowej hamuje peroksydację lipidów i obniża stres oksydacyjny. Oprócz najbardziej poznanego działania antyoksydacyjnego występującego w tej grupie związków, badacze proponują również inne mechanizmy działania antygenotoksycznego kwasów fenolowych. Wykazano zdolność kwasów fenolowych do wiązania się z DNA, przez co blokowane jest miejsce wiązania z mutagenem [8,155]. Potwierdzono ich wpływ na enzymy odpowiedzialne za metabolizm ksenobiotyków, a tym samym hamowanie przemiany promutagenów w ich aktywne metabolity [20,21]. Wykazano również zdolność kwasów fenolowych do chelatowania jonów metali [157,158]. Kolejnym potwierdzonym mechanizmem jest wpływ kwasów fenolowych na enzymy naprawcze DNA.

Tabela 5. Działanie antygenotoksyczne kwasów fenolowych.

	Test	Czynnik genotoksyczny	Wykazano aktywność	Źródło
Kwas cynamonowy	Ames TA 98	Glu-P-2, 4-NQO	TAK	[72]
	Ames <i>E.coli</i> WP2 uvrA	promieniowanie UV	NIE	[106]
	Ames TA2638	promieniowanie gamma	NIE	[106]
	Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	NIE TAK	[15]
	Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	promieniowanie X	TAK	[107]
Kwas wanilinowy	Ames TA100	kwas 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowy, azydek sodu	TAK	[71]
	MN-test <i>in vitro</i>	benzo(a)pyren	TAK	[108]
	Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK NIE	[15]
	Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	mitomycyna C	TAK	[109]
	Ames TA100	kwas 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowy, azydek sodu	TAK	[71]
Kwas syryngowy	Ames TA102	oranż akrydyny, ofloksacyna	TAK	[36]
	<i>Drosophila melanogaster</i> test	mitomycyna C	TAK	[45, 110]
	MN-test <i>in vitro</i>	benzo(a)pyren	TAK	[19]
Kwas p-kumarowy	Ames TA102	oranż akrydyny, ofloksacyna	TAK	[36]
	Ames TA98, TA102	nadtlenek wodoru, bleomycyna, IQ	TAK	[97]
	Test kometowy MN-test <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK	[21]
	<i>umu</i> -test MN-test <i>in vitro</i>	ciprofloksacyna +UV fleroksacyna, lomefloksacyna +UV klin- afloksacyna +UV ciprofloksacyna +UV	TAK NIE NIE/TAK	[111]
	<i>Drosophila melanogaster</i> test	nadtlenek wodoru	TAK	[112]
Kwas protokatechowy	Ames TA102	bleomycyna	NIE	[78]
	Test nieplanowanej syntezy DNA (UDS)	wodoronadtlenek tert-butyli	TAK	[18]
	Test kometowy <i>in vivo</i>	D-galaktozaminy	TAK	[113]
	Ames TA97, TA98, TA100	MNNG, MNU, 4-NQO, 9-aminoakrydyna kaptan, folpet, benzo(a)pyren, aflatoksyna B1, 2-acetyloaminofluoren	TAK	[9]
Kwas galusowy	Ames TA102	bleomycyna	NIE	[78]
	Ames TA102	benzydina	TAK	[114]
	Ames <i>E.coli</i> WP2 uvrA	UV	TAK	[79]
	Ames TA100	kwas 3-(5-nitro-2-furylo)akrylowy, azydek sodu	TAK	[71]
	Ames TA98	aflatoksyna B1	TAK	[74]
	Ames TA100	2-nitrofluoren, 2-aminofluoren	TAK	[115]
	Ames TA100	MNU N'-nitro-N-nitrozoguanidina	TAK	[116]
	Ames TA104, SOS Chromotest	nadtlenek wodoru	NIE	[117]
	<i>S. cerevisiae</i> test	nadtlenek wodoru	TAK	[81]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK	[118, 119]
	MN-test <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	NIE	[120]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	promieniowanie gamma	TAK	[121]
	Test wymiany chromatyd	mitomycyna C, promieniowanie UV	TAK	[27]
	Ames TA98, TA102	nadtlenek wodoru, bleomycyna, IQ	TAK	[97]

Tabela 6. Działanie antygenotoksyczne depsydw kwasów fenolowych.

Kwasy feno- lowe	Test	Mutageny	Wykazano aktywność	Źródło
Kwas chlorogenowy	Ames TA 98	Trp-P-1, Glu-P-2, 4-NQO, AF-2	TAK	[72]
	Ames TA98	Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, MelQ, MelQx	NIE	[73]
	Ames TA98	aflatoksyna B1	TAK	[74]
	Ames TA100	aflatoksyna B1 MNNG	TAK NIE	[77]
	Ames TA102	bleomycyna	TAK	[78]
	Ames E.coli WP2 uvrA	promieniowanie UV	NIE	[79]
	Ames TA98	dym tytoniowy, benzo[a]pyren	NIE	[122]
	Ames TA 98	Trp-P-1	TAK	[123]
	Ames TA 1535	MNNG	TAK	[76]
	<i>umu</i> -test	4-NQO, MMC, 2AA chloropromazyna+UV	NIE TAK	[14]
	MN test <i>in vitro</i>	MMC, diepoksybutan, patulina, 4NQO	TAK	[124,125]
	MN test <i>in vivo</i>	kwas 3-nitropropionowy	TAK	[126]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	chlorek rtęci	TAK	[30]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	promieniowanie UVB	TAK	[127]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	promieniowanie X	TAK	[128]
	Test kometowy MN test <i>in vivo</i>	ochratoksyna A	TAK	[95]
	MN test <i>in vivo</i>	promieniowanie gamma	TAK	[129]
	MN test <i>in vivo</i>	kwas 3-nitropropionowy	TAK	[28]
Kwas rozmarynowy	<i>Drosophila melanogaster</i> test	metanosulfonian etylu	TAK	[26]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	chlorek rtęci	TAK	[30]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	wodorotlenek tert-butyli	TAK	[29,82]
	Test kometowy <i>in vitro</i>	nadtlenek wodoru	TAK	[130,131]
	Test kometowy MN test <i>in vitro</i>	doksorubicyna	TAK	[132]
	MN test <i>in vitro</i>	promieniowanie X	TAK	[133,134]
	MN test <i>in vitro</i>	promieniowanie gamma	TAK	[17,135,136]
	Test kometowy, aberracji chromosomowych <i>in vitro</i>	promieniowanie gamma	TAK	[136]
	MN test <i>in vivo</i>	doksorubicyna	TAK	[22]
	Test kometowy MN test <i>in vivo</i>	etanol	TAK	[137]
	Test kometowy <i>in vivo</i>	pentetrazol pilokarpina	NIE/TAK	[93]
	Test kometowy <i>in vivo</i>	4-aminopirydyna, pikrotoksyna	TAK	[138]
	Test kometowy <i>in vivo</i>	1,2-dimetylohydrazyna	TAK	[139]
	Test kometowy <i>in vivo</i>	pentetrazol	TAK	[94]
Kwas elagowy	Ames TA97a, TA98, TA100, TA102	benzo(a)pyren	TAK	[122,140,141]
	Ames TA100	aflatoksyna B1 MNNG	NIE TAK	[77]
	Ames TA98, TA100	aflatoksyna B1	TAK	[142-145]
	Ames TA100	N-nitrozodimetyloamina	TAK	[146]
	Ames TA100	MNU	TAK	[147,148]
	Ames TA100	MNU	NIE	[149]
	Ames TA102	benzydyna	TAK	[114]
	Ames TA1535	azydek sodu	TAK	[16]
	Ames TA1535	NNK	TAK	[150,151]
	MN test <i>in vivo</i>	aflatoksyna B1	TAK	[152]
	Test aberracji chromoso- mowych <i>in vivo</i>	benzo(a)pyren	TAK	[24]

Zaobserwowano m.in. wpływ kwasu rozmarynowego na zwiększenie ekspresji genu naprawczego OGG1 [29].

Kwasy fenolowe wykazują aktywność antygenotoksyczną i antymutagenną opartą na wielu mechanizmach działania, co jest dużą zaletą tej grupy związków. Możliwość oddziaływania na mutageny na kilka różnych sposobów jednocześnie, zwiększa skuteczność działania antymutagennego. Dodatkowo często obserwuje się większą aktywność wyciągów bogatych w kwasy fenolowe niż wyizolowanych i oczyszczonych pojedynczych związków. Tłumaczy się to efektem synergistycznym wielu substancji zawartych w roślinach [159], które działają w tych samych lub uzupełniających się mechanizmach.

6. Podsumowanie

Kwasy fenolowe ze względu na swoje właściwości antymutagenne, wiele mechanizmów działania i szeroką dostępność w świecie roślinnym stanowią grupę szczególnie obiecujących kandydatów na skuteczny środek chemoprewencyjny. Liczne przeprowadzone badania, wykorzystujące testy bakteryjne, *in vitro* i *in vivo*, potwierdzają ich skuteczność jako związków antymutagennych. Wśród mechanizmów działania antygenotoksycznego tej grupy związków można wyróżnić działanie antyoksydacyjne, bezpośrednie oddziaływanie z mutagenem, wiązanie się z DNA, wpływ na metabolizm promutagenów oraz wiele innych. Substancje działające w wielu różnych mechanizmach wykazują większą skuteczność.

Kwasy fenolowe uważane są za bezpieczną w stosowaniu grupę związków, ale pojawiają się również doniesienia o ich działaniu toksycznym, również mutagenym. Stosowanie kwasów fenolowych powinno być monitorowane pod względem ewentualnych działań niepożądanych.

Należy również pamiętać o tym, że kwasy fenolowe i inne fitozwiązki najczęściej wykazują silniejszą aktywność w mieszaninach i wyciągach, niż wyizolowane i oczyszczone. Pokazuje to, że największą ochronę przed substancjami mutagennymi zapewnia spożywanie całych roślin, warzyw i owoców oraz wyciągów, które są szczególnie bogate w kwasy fenolowe i inne związki o podobnej aktywności biologicznej.

7. Wykaz używanych skrótów

2AA	2-aminoantracen
4NQO	tlenek 4-nitrochinoliny
AF-2	furylofuramid
CPZ	chloropromazyna
Glu-P-2	2-aminodipyridoimidazol
IQ	2-amino-3-metyloimidazo[4,5-f]chinolina
MeIQ	2-amino-3,4-dimetyloimidazo[4,5-f]chinolina
MeIQx	2-amino-3,8-dimetyloimidazo[4,5-f]chinoksalina
MMC	mitomycyna C
MNNG	N-metylo-N'-nitro-N-nitrozoguanidyna
MNU	N-nitrozo-N-metylomocznik
NNK	4-(metylonitrozamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon
Trp-P-1	tryptofan-P-1

8. Bibliografia

- De Flora, S., Izzotti, A., Randerath, K., Randerath, E., Bartsch, H., Nair, J., Balansky, R., van Schooten, F., Degan, P., Fronza, G., Walsh, D., Lewtas, J.. DNA adducts and chronic degenerative diseases. pathogenetic relevance and implications in preventive medicine. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* 1996;366(3):197-238.
- Izquierdo-Vega, J.A., Morales-González, J.A., Sánchez-Gutiérrez, M., Betanzos-Cabrera, G., Sosa-Delgado, S.M., Sumaya-Martínez, M.T., Morales-González, Á., Paniagua-Pérez, R., Madrigal-Bujaidar, E., Madrigal-Santillán, E.. Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. part 1: Fruits and polysaccharides. *Nutrients* 2017;9(2).
- Amin, A.R., Kucuk, O., Khuri, F.R., Shin, D.M.. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(16):2712-2725.
- Unal, F., Taner, G., Yuzbasioglu, D., Yilmaz, S.. Antigenotoxic effect of lipoic acid against mitomycin-C in human lymphocyte cultures. *Cytotechnology* 2012;65.
- Roy, S.S., Chakraborty, P., Ghosh, P., Ghosh, S., Biswas, J., Bhattacharya, S.. Influence of novel naphthalimidebased organoselenium on genotoxicity induced by an alkylating agent: the role of reactive oxygen species and selenoenzymes. *Redox Report* 2012;17(4):157-166.
- Ajith, T., Janardhanan, K.. Antimutagenic effect of phellinus rimosus (berk) pilat against chemical induced mutations of histidine dependent *Salmonella typhimurium* strains. *Food and Chemical Toxicology* 2011;49(10):2676-2680.
- Watanabe, M., Kobayashi, H., Ohta, T.. Rapid inactivation of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5h)furanone (mx), a potent mutagen in chlorinated drinking water, by sulfhydryl compounds. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 1994;312(2):131-138.
- Teel, R.W.. Ellagic acid binding to DNA as a possible mechanism for its antimutagenic and anticarcinogenic action. *Cancer Letters* 1986;30(3):329-336.
- Hour, T.C., Liang, Y.C., Chu, I.S., Lin, J.K.. Inhibition of eleven mutagens by various tea extracts, (-)epigallocatechin-3-gallate, gallic acid and caffeine. *Food and Chemical Toxicology* 1999;37(6):569-579.
- Bouhelle, I., Valenti, K., Kilani, S., Skandrani, I., Sghaier, M.B., Mariotte, A.M., Dijoux-Franca M.G., Ghedira K., Hininger-Favier I., Laporte F., Chekir-Ghedira L.. Antimutagenic, antigenotoxic and antioxidant activities of *Acacia salicina* extracts (ASE) and modulation of cell gene expression by h2o2 and ase treatment. *Toxicology in Vitro* 2008;22(5):1264-1272.
- Morffi, J., Rodeiro, I., Hernández, S.L., González, L., Herrera, J., Espinosa-Aguirre, J.J.. Antimutagenic properties of *Mangifera indica* l. stem bark extract and evaluation of its effects on hepatic cyp1a1. *Plant Foods for Human Nutrition* 2012;67(3):223-228.
- Boubaker, J., Mansour, H.B., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L.. Antimutagenic and free radical scavenger effects of leaf extracts from *Acacia salicina*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2011;10(1):1-10.
- Prasad, N.R., Jeyanthimala, K., Ramachandran, S.. Caffeic acid modulates ultraviolet radiation-b induced oxidative damage in human blood lymphocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2009; 95(3):196-203.
- Figat, R., Śliwińska, A., Stochmal, A., Soluch, A., Sobczak, M., Zgadzaj, A., Sykłowska-Baranek, K., Pietrosiuk, A.. Antigenotoxic, antiphotogenotoxic, and antioxidant properties of polysaccharides from *Filicifolia shoots* cultivated *in vitro*. *Molecules* 2020; 25(5)..
- Taner, G., Özkan Vardar, D., Aydin, S., Aytaç, Z., Başaran, A., Başaran, N.. Use of *in vitro* assays to assess the potential cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic effects of vanillic and cinnamic acid. *Drug and Chemical Toxicology* 2017;40(2):183-190.
- Ramadan, D., A. M. Ali, M., Yahya, S., el Sayed, W.. Correlation between antioxidant/antimutagenic and antiproliferative activity of some phytochemicals. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2019;19:1481-1490.

17. Del Baño, M.J., Castillo, J., Benavente-García, O., Lorente, J., Martín-Gil, R., Acevedo, C., Alcaraz, M.. Radioprotective antimutagenic effects of rosemary phenolics against chromosomal damage induced in human lymphocytes by gamma-rays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006;**54**(6):2064-2068.
18. Tseng, T.H., Wang, C.J., Kao, E.S., Hsia Yih Chu, . Hibiscus protocatechuic acid protects against oxidative damage induced by tert-butylhydroperoxide in rat primary hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions* 1996; **101**(2):137-148.
19. Cavalcante, F.M.L., Almeida, I.V., Düsman, E., Mantovani, M.S., Vicentini, V.E.P.. Cytotoxicity, mutagenicity, and antimutagenicity of the gentisic acid on HTC cells. *Drug and Chemical Toxicology* 2018;**41**(2):155-161.
20. Appiah-Opong, R., Commandeur, J.N., van Vugt-Lussenburg, B., Vermeulen, N.P.. Inhibition of human recombinant cytochrome p450s by curcumin and curcumin decomposition products. *Toxicology* 2007;**235**(1):83-91.
21. Ferguson, L.R., Zhu, S.t., Harris, P.J.. Antioxidant and antigenotoxic effects of plant cell wall hydroxycinnamic acids in cultured HT-29 cells. *Molecular Nutrition & Food Research* 2005;**49**(6):585-593.
22. Furtado, M.A., de Almeida, L.C.F., Furtado, R.A., Cunha, W.R., Tavares, D.C.. Antimutagenicity of rosmarinic acid in swiss mice evaluated by the micronucleus assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2008;**657**(2):150-154.
23. Karekar, V., Joshi, S., Shinde, S.. Antimutagenic profile of three antioxidants in the Ames assay and the drosophila wing spot test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2000;**468**(2):183-194.
24. Wargovich, M., Eng, V., Newmark, H.. Inhibition by plant phenols of benzo[a]pyrene-induced nuclear aberrations in mammalian intestinal cells: A rapid *in vivo* assessment method. *Food and Chemical Toxicology* 1985;**23**(1):47-49.
25. Sudheer, A.R., Muthukumar, S., Kalpana, C., Srinivasan, M., Menon, V.P.. Protective effect of ferulic acid on nicotine-induced DNA damage and cellular changes in cultured rat peripheral blood lymphocytes: A comparison with N-acetylcysteine. *Toxicology in Vitro* 2007;**21**(4):576-585.
26. Mladenović, M., Matić, S., Stanić, S., Solujić, S., Mihailović, V., Stanković, N., Katanić, J.. Combining molecular docking and 3-d pharmacophore generation to enclose the *in vivo* antigenotoxic activity of naturally occurring aromatic compounds: Myricetin, quercetin, rutin, and rosmarinic acid. *Biochemical Pharmacology* 2013; **86**(9):1376-1396.
27. Sasaki, Y., Imanishi, H., Ohta, T., Shirasu, Y.. Modifying effects of components of plant essence of the induction of sister-chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary cells. *Mutation Research Letters* 1989; **226**(2):103-110.
28. Alarcón-Herrera, N., Flores-Maya, S., Bellido, B., García-Bores, A.M., Mendoza, E., Ávila Acevedo, G., Hernández-Echeagaray, E.. Protective effects of chlorogenic acid in 3-nitropropionic acid induced toxicity and genotoxicity. *Food and Chemical Toxicology* 2017;**109**:1018-1025. IXth International Symposium on Natural Products Chemistry and its Applications (IX-ISNPCA), Termas de Chillan, Chillan, Chile.
29. Silva, J.P., Gomes, A.C., Coutinho, O.P.. Oxidative DNA damage protection and repair by polyphenolic compounds in pc12 cells. *European Journal of Pharmacology* 2008;**601**(1):50-60.
30. Carranza-Torres, I., Viveros-Valdez, E., Guzmán-Delgado, N., García-Davis, S., Moran, J., Betancourt-Martínez, N., Balderas-Rentería, I., Carranza-Rosales, P.. Protective effects of phenolic acids on mercury-induced DNA damage in precision-cut kidney slices. *Iranian Journal of Basic Medical Science* 2019;**22**:367-375.
31. Vinayagam, R., Jayachandran, M., Xu, B.. Antidiabetic effects of simple phenolic acids: A comprehensive review. *Phytotherapy Research* 2016;**30**(2):184-199. PTR-15-0604.R1.
32. Clifford, M.N.. Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1999;**79**(3):362-372.
33. Mattila, P., Hellström, J., Törrönen, R.. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006;**54**(19):7193-7199.
34. Pandey, K.B., Rizvi, S.I.. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2009;**2**(5):270-278.
35. D'Archivio, M., Filesì, C., Benedetto, R.D., Gargiulo, R., Giovannini, C., Masella, R.. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanità* 2007;**43**(4):348-361.
36. Belicova, A., Križková, L., Nagy, M., Krajčovič, J., Ebringer, L.. Phenolic acids reduce the genotoxicity of acridine orange and ofloxacin in *Salmonella typhimurium*. *Folia Microbiologica* 2001;**46**(6):511-514.
37. Clifford, M.N.. Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2000;**80**(7):1033-1043.
38. Zhang, Y.R., Yuan Li, Y., Wang, J.Y., Wang, H.W., Wang, H.N., Kang, X.M., Xu, W.Q.. Synthesis and Characterization of a Rosmarinic Acid Derivative that Targets Mitochondria and Protects against Radiation-Induced Damage *In vitro*. *Radiation Research* 2017;**188**(3):264-275.
39. Parus, A.. Przeciwniek i farmakologiczne właściwości kwasów fenolowych. *Postępy Fitoterapii* 2013; **1**:48-53.
40. Berté, K., Beux, M., Spada, P., Salvador, M., Ribani, R.. Chemical composition and antioxidant activity of yerba-mate (*Ilex paraguayensis* A.St.-Hil. Aquifoliaceae) extract as obtained by spray drying. *Journal of agricultural and food chemistry* 2011;**59**:5523-7.
41. Deotale, S.M., Dutta, S., Moses, J., Anandharamakrishnan, C.. Coffee oil as a natural surfactant. *Food Chemistry* 2019;**295**:180-188.
42. Boz, H.. Ferulic acid in cereals - a review. *Czech Journal of Food Sciences* 2014;**33**:01-07.
43. Mattila, P., Hellström, J., Törrönen, R.. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *Journal of agricultural and food chemistry* 2006;**54**:7193-9.
44. Zhao, C., Jia, Y., Lu, F.. Angelica stem: A potential low-cost source of bioactive phthalides and phytosterols. *Molecules* 2018;**23**(12).
45. Eser, F., Sahin yaglioglu, A., Aktas, E., Onal, A., Demirtas, I.. Phytochemical content of centaurea polypodiifolia boiss. var. polypodiifolia. *International Journal of Secondary Metabolite* 2017:452-458.
46. Bento da Silva, A., Koistinen, V., Mena, P., Bronze, M., Hanhineva, K., Sahlström, S., Kitryte, V., Moco, S., Aura, A.M.. Factors affecting intake, metabolism and health benefits of phenolic acids: do we understand individual variability? *European Journal of Nutrition* 2020;**59**.
47. Siriamornpun, S., Kaewseejan, N.. Quality, bioactive compounds and antioxidant capacity of selected climacteric fruits with relation to their maturity. *Scientia Horticulturae* 2017;**221**:33-42.
48. Souza, M.C., Santos, M.P., Sumere, B.R., Silva, L.C., Cunha, D.T., Martinez, J., Barbero, G.F., Rostagno, M.A.. Isolation of gallic acid, caffeine and flavonols from black tea by on-line coupling of pressurized liquid extraction with an adsorbent for the production of functional bakery products. *LWT* 2020;**117**:108661.
49. Jeszka-Skowron, M., Sentkowska, A., De Peña, M.P.. Chlorogenic acids, caffeine content and antioxidant properties of green coffee extracts: influence of green coffee bean preparation. *European Food Research and Technology* 2016;**242**.
50. Vallverdú-Queralt, A., Regueiro, J., Martínez-Huélamo, M., Rinaldi Alvarenga, J.F., Leal, L.N., Lamuela-Raventós, R.M.. A comprehensive study on the phenolic profile of widely used culinary herbs and spices: Rosemary, thyme, oregano, cinnamon, cumin and bay. *Food Chemistry* 2014;**154**:299-307.
51. Yashin, A., Yashin, Y., Xia, X., Nemzer, B.. Antioxidant activity of spices and their impact on human health: A review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2017;**6**.
52. Abe-Matsumoto, L., Lajolo, F., Genovese, M.. Potential dietary sources of ellagic acid and other antioxidants among fruits consumed in Brazil: Jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg). *Journal of the science of food and agriculture* 2012;**92**:1679-87.
53. Liu, Y., Qiu, S., Wang, L., Zhang, N., Shi, Y., Zhou, H., Liu, X., Shao, L., Liu, X., Chen, J., Hou, M.. Reproductive and developmental toxicity study of caffeic acid in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2019;**123**:106-112.

54. Brautigan, D.L., Gielata, M., Heo, J., Kubicka, E., Wilkins, L.R.. Selective toxicity of caffeic acid in hepatocellular carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018;**505**(2):612-617.
55. Yamada, K., Shirahata, S., Murakami, H., Nishiyama, K., Shinohara, K., Omura, H.. Dna breakage by phenyl compounds. *Agricultural and Biological Chemistry* 1985;**49**(5):1423-1428.
56. Stich, H.F., Rosin, M.P., Wu, C.H., Powrie, W.D.. A comparative genotoxicity study of chlorogenic acid (3-o-caffeoylquinic acid). *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1981;**90**(3):201-212.
57. Stich, H., Rosin, M.P., Wu, C.H., Powrie, W.D.. The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. *Cancer Letters* 1981;**14**(3):251-260.
58. Sponchiado, G., Adam, M.L., Silva, C., Silva Soley, B., de Mello-Sampayo, C., Cabrini, D., Correr, C., Otuki, M.F.. Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review. *Journal of Ethnopharmacology* 2016; **178**:289-296.
59. Kirkland, D., Reeve, L., Gatehouse, D., Vanparys, P.. A core *in vitro* genotoxicity battery comprising the Ames test plus the *in vitro* micronucleus test is sufficient to detect rodent carcinogens and *in vivo* genotoxins. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2011;**721**(1):27-73.
60. Turkez, H., Arslan, M.E., Ozdemir, O.. Genotoxicity testing: progress and prospects for the next decade. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2017;**13**(10):1089-1098.
61. Ames, B.N., McCann, J., Yamasaki, E.. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella* / mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 1975;**31**(6):347-363.
62. OECD:471, . Test no. 471: Bacterial reverse mutation test. *OECD Publishing* 1997.
63. Bez, G., Jordão, B., Vicentini, V., Mantovani, M.. Investigation of genotoxic and antigenotoxic activities of chlorophylls and chlorophyllin in cultured v79 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2001;**497**(1):139-145.
64. de Oliveira, J.M., Jordão, B., Ribeiro, L.R., da Eira, A.F., Mantovani, M.. Anti-genotoxic effect of aqueous extracts of sun mushroom (*Agaricus blazei* Murill lineage 99/26) in mammalian cells *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology* 2002;**40**(12):1775-1780.
65. Shaposhnikov, S.A., Salenko, V.B., Brunborg, G., Nygren, J., Collins, A.R.. Single-cell gel electrophoresis (the comet assay): Loops or fragments? *ELECTROPHORESIS* 2008;**29**(14):3005-3012.
66. Hovhannisyann, G.G.. Fluorescence *in situ* hybridization in combination with the comet assay and micronucleus test in genetic toxicology. *Molecular Cytogenetics* 2010;**3**(1):17.
67. Harb, H., Mahfouz, H., Maher, N.. Anti-mutagenic potential of algal extracts on chromosomal aberrations in allium cepa l. *Acta Biologica Hungarica* 2017;**68**:137-149.
68. Costa, M., Regina, M., Filho, M., Linde, G., Valle, J., Paccola, L., Colauto, N.. Photoprotective and antimutagenic activity of agaricus subrufescens basidiocarp extracts. *Current microbiology* 2015;**71**:476-482.
69. Todorova, A., Pesheva, M., Iliev, I., Bardarov, K., Todorova, T.. Antimutagenic, antirecombinogenic, and antitumor effect of amygdalin in a yeast cell-based test and mammalian cell lines. *Journal of medicinal food* 2017;**20**.
70. Pimentel, E., Cruces, M.P.. Antimutagenic action of the live yeast can be transmitted to the offspring of drosophila melanogaster. a genetic study using the wing spot assay. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2018; **57**:28-33.
71. Birošová, L., Mikulášová, M., Vavěrková, Š.. Antimutagenic effect of phenolic acids. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;**149**(2):489-91.
72. Yamada, J., Tomita, Y.. Antimutagenic activity of caffeic acid and related compounds. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 1996;**60**(2):328-329.
73. Alldrick, A., Flynn, J., Rowland, I.. Effects of plant-derived flavonoids and polyphenolic acids on the activity of mutagens from cooked food. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1986;**163**(3):225-232.
74. San, R., Chan, R.. Inhibitory effect of phenolic compounds on aflatoxin B1 metabolism and induced mutagenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1987;**177**(2):229-239.
75. Grey, C.E., Adlercreutz, P.. Ability of antioxidants to prevent oxidative mutations in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2003;**527**(1):27-36.
76. Chan, R.I., San, R.H., Stich, H.F.. Mechanism of inhibition of n-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine-induced mutagenesis by phenolic compounds. *Cancer Letters* 1986;**31**(1):27-34.
77. Francis, A., Shetty, T., Bhattacharya, R.. Modification of the mutagenicity of aflatoxin B1 and N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine by certain phenolic compounds. *Cancer Letters* 1989;**45**(3):177-182.
78. Stagos, D., Ouris, S., Kouretas, D.. Plant phenolics protect from bleomycin-induced oxidative stress and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA102.. *Anticancer Research* 2004;**24**(2B):743-746.
79. Shimoi, K., Nakamura, Y., Tomita, I., Hara, Y., Kada, T.. The pyrogallol related compounds reduce UV-induced mutations in *Escherichia coli* b/r wp2. *Mutation Research Letters* 1986;**173**(4):239-244.
80. Amari, F., Fettouche, A., Samra, M.A., Kefalas, P., Kampranis, S.C., Makris, A.M.. Antioxidant small molecules confer variable protection against oxidative damage in yeast mutants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008;**56**(24):11740-11751.
81. Kim, J., Campbell, B., Yu, J., Mahoney, N., Chan, K., Molyneux, R., Bhatnagar, D., Cleveland, T.. Examination of fungal stress response genes using *Saccharomyces cerevisiae* as a model system: Targeting genes affecting aflatoxin biosynthesis by *Aspergillus flavus* link. *Applied microbiology and biotechnology* 2005;**67**:807-15.
82. Lima, C.F., Fernandes-Ferreira, M., Pereira-Wilson, C.. Phenolic compounds protect hepg2 cells from oxidative damage: Relevance of glutathione levels. *Life Sciences* 2006;**79**(21):2056-2068.
83. Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G.F., Morozzi, G.. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *The Journal of Nutrition* 2008;**138**(8):1411-1416.
84. Nousis, L., Doulias, P.T., Aligiannis, N., Bazios, D., Agalias, A., Galaris, D., Mitakou, S.. DNA protecting and genotoxic effects of olive oil related components in cells exposed to hydrogen peroxide. *Free Radical Research* 2005;**39**(7):787-795.
85. Szeto, Y.T., Benzie, I.F.. Effects of dietary antioxidants on human DNA *ex vivo*. *Free Radical Research* 2002; **36**(1):113-118.
86. Szeto, Y., Collins, A., Benzie, I.. Effects of dietary antioxidants on DNA damage in lysed cells using a modified comet assay procedure. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2002; **500**(1):31-38.
87. Burdette, J.E., Chen, S.n., Lu, Z.Z., Xu, H., White, B.E.P., Fabricant, D.S., Liu, J., Fong, H.H.S., Farnsworth, N.R., Constantinou, A.I., van Breemen, R.B., Pezzuto, J.M., Bolton, J.L.. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) protects against menadione-induced DNA damage through scavenging of reactive oxygen species: bioassay-directed isolation and characterization of active principles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002;**50**(24):7022-7028.
88. Stagos, D., Spanou, C., Margariti, M., Stathopoulos, C., Mamuris, Z., Kazantzoglou, G., Magiatis, P., Kouretas, D.. Cytogenetic effects of grape extracts (*Vitis vinifera*) and polyphenols on mitomycin C -induced sister chromatid exchanges (sces) in human blood lymphocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007;**55**(13):5246-5252.
89. Benkovic, V., Knezevic, A.H., Orsolic, N., Basic, I., Ramic, S., Viculin, T., Knezevic, F., Kopjar, N.. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: *in vitro* study on human white blood cells. *Phytotherapy Research* 2009;**23**(8):1159-1168.
90. Devipriya, N., Sudheer, A.R., Menon, V.P.. Caffeic acid protects human peripheral blood lymphocytes against gamma radiation-induced cellular damage. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2008; **22**(3):175-186.
91. Benković, V., Orsolić, N., Knežević, A.H., Ramić, S., Đikić, D., Bašić, I., Kopjar, N.. Evaluation of the radioprotective effects of propolis

- and flavonoids in gamma-irradiated mice: The alkaline comet assay study. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2008;**31**(1):167-172.
92. Sudharsan-Raj, A., Heddle, J.A., Newmark, H.L., Katz, M.. Caffeic acid as an inhibitor of dmba-induced chromosomal breakage in mice assessed by bone-marrow micronucleus test. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1983;**124**(3):247-253.
 93. Coelho, V., Vieira, C., Souza, L., Silva, L., Pfluger, P., Regner, G., Papke, D., Picada, J., Pereira, P.. Behavioral and genotoxic evaluation of rosmarinic and caffeic acid in acute seizure models induced by pentylenetetrazole and pilocarpine in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2016;**389**.
 94. Coelho, V.R., Vieira, C.G., [de Souza], L.P., Moysés, F., Basso, C., Papke, D.K.M., Pires, T.R., Siqueira, I.R., Picada, J.N., Pereira, P.. Antiepileptogenic, antioxidant and genotoxic evaluation of rosmarinic acid and its metabolite caffeic acid in mice. *Life Sciences* 2015;**122**:65-71.
 95. Cariddi, L., Sabini, M., Escobar, F., Montironi, I., Mañas, F., Iglesias, D., Comini, L., Sabini, L., Dalcero, A.. Polyphenols as possible bio-protectors against cytotoxicity and DNA damage induced by ochratoxin a. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2015;**39**(3):1008-1018.
 96. Lodovici, M., Guglielmi, F., Meoni, M., Dolara, P.. Effect of natural phenolic acids on DNA oxidation *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology* 2001;**39**(12):1205-1210.
 97. Ferguson, L.R., Lim, I.F., Pearson, A.E., Ralph, J., Harris, P.J.. Bacterial antimutagenesis by hydroxycinnamic acids from plant cell walls. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2003; **542**(1):49-58.
 98. Srinivasan, M., Sudheer, A.R., Pillai, K.R., Kumar, P.R., Sudhakaran, P., Menon, V.. Influence of ferulic acid on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes. *Toxicology* 2006;**228**(2):249-258.
 99. Maurya, D., Nair, K.. Preferential radioprotection to DNA of normal tissues by ferulic acid under *ex vivo* and *in vivo* conditions in tumor bearing mice. *Molecular and cellular biochemistry* 2006;**285**:181-90.
 100. Maurya, D., Salvi, V., Nair, K.. Radiation protection of DNA by ferulic acid under *in vitro* and *in vivo* conditions. *Molecular and cellular biochemistry* 2006;**280**:209-17.
 101. Prasad, N.R., Srinivasan, M., Pugalendi, K., Menon, V.P.. Protective effect of ferulic acid on gamma-radiation-induced micronuclei, dicentric aberration and lipid peroxidation in human lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2006;**603**(2):129-134.
 102. Das, U., Manna, K., Khan, A., Sinha, M., Biswas, S., Sengupta, A., Chakraborty, A., Dey, S.. Ferulic acid (FA) abrogates γ -radiation induced oxidative stress and DNA damage by up-regulating nuclear translocation of Nrf2 and activation of NHEJ pathway. *Free Radical Research* 2017;**51**(1):47-63.
 103. Maurya, D.K., Devasagayam, T.P.A.. Ferulic acid inhibits gamma radiation-induced DNA strand breaks and enhances the survival of mice. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2013;**28**(1):51-57.
 104. Sudheer, A.R., Muthukumaran, S., Devipriya, N., Devaraj, H., Menon, V.P.. Influence of ferulic acid on nicotine-induced lipid peroxidation, DNA damage and inflammation in experimental rats as compared to N-acetylcysteine. *Toxicology* 2008;**243**(3):317-329.
 105. Balakrishnan, S., Menon, V., Manoharan, S., Rajalingam, K.. Antigenotoxic effect of ferulic acid in 7,12dimethyl benz(a)-anthracene (dmba) induced genotoxicity. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2007;**5**(1):32-38.
 106. Motohashi, N., Ashihara, Y., Yamagami, C., Saito, Y.. Structure-antimutagenic activity relationships of benzalacetone derivatives against UV-induced mutagenesis in *e. coli* wp2uvra and -induced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* TA2638. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2001;**474**(1):113-120.
 107. Cinkilic, N., Tüzün, E., Çetintaş, S.K., Özgür Vatan, , Yılmaz, D., Çavaş, T., Tunç, S., Özkan, L., Bilaloğlu, R.. Radio-protective effect of cinnamic acid, a phenolic phytochemical, on genomic instability induced by x-rays in human blood lymphocytes *in vitro*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2014;**770**:72-79.
 108. Almeida, I.V., Cavalcante, F.M.L., Vicentini, V.E.P.. Different responses of vanillic acid, a phenolic compound, in HTC cells: cytotoxicity, antiproliferative activity, and protection from DNA-induced damage. *Genetics and molecular research* 2016;**15**(4).
 109. Erdem, M., Cinkilic Aydemir, N., Vatan, O., Yılmaz, D., Bagdas, D., Bilaloglu, R.. Genotoxic and antigenotoxic effects of vanillic acid against mitomycin c-induced genomic damage in human lymphocytes *in vitro*. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2012;**13**:4993-8.
 110. Niikawa, M., Nakamura, T., Nagase, H.. Effect of cotreatment of aspirin metabolites on mitomycin c-induced genotoxicity using the somatic mutation and recombination test in *drosophila melanogaster*. *Drug and Chemical Toxicology* 2006;**29**(4):379-396.
 111. Zgadzaj, A., Kornacka, J., Jastrzębska, A., Parzonko, A., Sommer, S., Nałęcz-Jawecki, G.. Development of photoprotective, antiphototoxic, and antiphotogenotoxic formulations of ocular drugs with fluoroquinolones. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2018;**178**:201-210.
 112. Anter, J., Romero-Jiménez, M., Fernández-Bedmar, Z., Villatoro-Pulido, M., Analla, M., Alonso-Moraga, A., Muñoz-Serrano, A.. Antigenotoxicity, cytotoxicity, and apoptosis induction by apigenin, bisabolol, and protocatechuic acid. *Journal of Medicinal Food* 2011;**14**(3):276-283.
 113. Radhiga, T., Sundaresan, A., Viswanathan, P., Pugalendi, K.V.. Effect of protocatechuic acid on lipid profile and DNA damage in d-galactosamine-induced hepatotoxic rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 2016;**27**(5):505-514.
 114. Makena, P.S., Chung, K.T.. Effects of various plant polyphenols on bladder carcinogen benzidine-induced mutagenicity. *Food and Chemical Toxicology* 2007;**45**(10):1899-1909.
 115. Liu, M.M., Huang, K.M., Qian, L., Chatterjee, P., Zhang, S., Li, R., Zhou, S., Wang, Z., Luo, Y., Huang, Y.. Effects of bioactive constituents in the traditional chinese medicinal formula si-wu-tang on Nrf2 signaling and neoplastic cellular transformation. *Phytomedicine* 2018;**40**:1-9.
 116. Gichner, T., Pospíšil, F., Velemínský, J., Volkeová, V., Volke, J.. Two types of antimutagenic effects of gallic and tannic acids towards N-nitroso compounds-induced mutagenicity in the Ames Salmonella assay. *Folia microbiologica* 1987;**32**:55-62.
 117. Nakayama, T., Hiramitsu, M., Osawa, T., Kawakishi, S.. The protective role of gallic acid esters in bacterial cytotoxicity and SOS responses induced by hydrogen peroxide. *Mutation Research Letters* 1993;**303**(1):29-34.
 118. Abdelwahed, A., Bouhlel, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., Steiman, R., Mariotte, A.M., Ghedira, K., Laporte, F., Dijoux-Franca, M.G., Chekir-Ghedira, L.. Study of antimutagenic and antioxidant activities of gallic acid and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-Biological Interactions* 2007;**165**(1):1-13.
 119. Hricoviniová, J., Ševčovičová, A., Hricoviniová, Z.. Evaluation of the genotoxic, DNA-protective and antioxidant profile of synthetic alkyl gallates and gallotannins using *in vitro* assays. *Toxicology in Vitro* 2020;**65**:104789.
 120. Sugisawa, A., Kimura, M., Fenech, M., Umegaki, K.. Anti-genotoxic effects of tea catechins against reactive oxygen species in human lymphoblastoid cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2004;**559**(1):97-103.
 121. Gandhi, N., Nair, K.. Protection of DNA and membrane from gamma radiation induced damage by gallic acid. *Molecular and cellular biochemistry* 2005;**278**:111-7.
 122. Terwel, L., [van der Hoeven], J.C.. Antimutagenic activity of some naturally occurring compounds towards cigarette-smoke condensate and benzo[a]pyrene in the Salmonella/microsome assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1985;**152**(1):1-4.
 123. Yoshimoto, M., Yahara, S., Okuno, S., Islam, M.S., Ishiguro, K., Yamakawa, O.. Antimutagenicity of mono-, di-, and tricaffeoylquinic acid derivatives isolated from sweetpotato (*Ipomoea batatas* L.) leaf.

- Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2002;66(11):2336-2341.
124. Abraham, S.K., Eckhardt, A., Oli, R.G., Stopper, H.. Analysis of *in vitro* chemoprevention of genotoxic damage by phytochemicals, as single agents or as combinations. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2012;744(2):117-124.
125. Abraham, S.K., Schupp, N., Schmid, U., Stopper, H.. Antigenotoxic effects of the phytoestrogen pelargonidin chloride and the polyphenol chlorogenic acid. *Molecular Nutrition & Food Research* 2007;51(7):880-887.
126. Alarcón-Herrera, N., Flores-Maya, S., Bellido, B., García-Bores, A.M., Mendoza, E., Ávila Acevedo, G., Hernández-Echeagaray, E.. Protective effects of chlorogenic acid in 3-nitropropionic acid induced toxicity and genotoxicity. *Food and Chemical Toxicology* 2017;109(Part 2):1018-1025.
127. Cha, J., Piao, M., Kim, K.C., Yao, C., Zheng, J., Kim, S., Hyun, C., Ahn, Y., Hyun, J.. The polyphenol chlorogenic acid attenuates UVB-mediated oxidative stress in human haca keratinocytes. *Biomolecules therapeutics* 2014;22:136-42.
128. Cinkilic, N., Cetintas, S.K., Zorlu, T., Vatan, O., Yilmaz, D., Cavas, T., Tunc, S., Ozkan, L., Bilaloglu, R.. Radioprotection by two phenolic compounds: Chlorogenic and quinic acid, on x-ray induced DNA damage in human blood lymphocytes *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology* 2013;53:359-363.
129. Abraham, S.K., Sarma, L., Kesavan, P.. Protective effects of chlorogenic acid, curcumin and beta-carotene against gamma-radiation-induced *in vivo* chromosomal damage. *Mutation Research Letters* 1993;303(3):109-112.
130. Ghaffari, H., Venkataramana, M., Ghassam, B.J., Nayaka, S.C., Nataraju, A., Geetha, N., Prakash, H.. Rosmarinic acid mediated neuroprotective effects against H₂O₂-induced neuronal cell damage in N2A cells. *Life Sciences* 2014;113(1):7-13.
131. Ramos, A.A., Azqueta, A., Pereira-Wilson, C., Collins, A.R.. Polyphenolic compounds from *Salvia* species protect cellular DNA from oxidation and stimulate DNA repair in cultured human cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010;58(12):7465-7471.
132. Furtado, R.A., de Araújo, F.R.R., Resende, F.A., Cunha, W.R., Tavares, D.C.. Protective effect of rosmarinic acid on v79 cells evaluated by the micronucleus and comet assays. *Journal of Applied Toxicology* 2010; 30(3):254-259.
133. Alcaraz, M., Alcaraz-Saura, M., Achel, G., Olivares, A., López-Morata, J., Castillo, J.. Radiosensitizing effect of rosmarinic acid in metastatic melanoma b16f10 cells. *Anticancer research* 2014;34:1913-21.
134. Alcaraz, M., Armero, D., Martínez, Y., Castillo, J., Benavente-García, O., Fernandez, H., Alcaraz-Saura, M., Canteras, M.. Chemical genoprotection: Reducing biological damage to as low as reasonably achievable levels. *Dento maxillo facial radiology* 2011;40:310-4.
135. Sánchez-Campillo, M., Gabaldon, J., Castillo, J., Benavente-García, O., Baño, M.D., Alcaraz, M., Vicente, V., Alvarez, N., Lozano, J.. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. *Food and Chemical Toxicology* 2009;47(2):386-392.
136. Zhang, Y.R., Li, Y.Y., Wang, J.Y., Wang, H.W., Wang, H.N., Kang, X.M., Xu, W.Q.. Synthesis and Characterization of a Rosmarinic Acid Derivative that Targets Mitochondria and Protects against Radiation-Induced Damage *In vitro*. *Radiation Research* 2017;188(3):264-275.
137. Oliveira, N.C.D., Sarmento, M.S., Nunes, E.A., Porto, C.M., Rosa, D.P., Bona, S.R., Rodrigues, G., Marroni, N.P., Pereira, P., Picada, J.N., Ferraz, A.B., Thiesen, F.V., Silva, J.D.. Rosmarinic acid as a protective agent against genotoxicity of ethanol in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2012;50(5):1208-1214.
138. Luft, J., Steffens, L., Morás, A., Rosa, M., Leipnitz, G., Regner, G., Pflüger, P., Gonçalves, D., Moura, D., Pereira, P.. Rosmarinic acid improves oxidative stress parameters and mitochondrial respiratory chain activity following 4-aminopyridine and picrotoxin-induced seizure in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2019;392.
139. Furtado, R., Oliveira, B., Silva, L., Cleto, S., Munari, C., Cunha, W., Tavares, D.. Chemopreventive effects of rosmarinic acid on rat colon carcinogenesis. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2014;24.
140. Zahin, M., Ahmad, I., Gupta, R., Aqil, F.. Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo[a]pyrene induced DNA adducts. *BioMed research international* 2014;2014:467465.
141. de Mejia, E.G., Castaño-Tostado, E., Loarca-Piña, G.. Antimutagenic effects of natural phenolic compounds in beans. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 1999;441(1):1-9.
142. Loarca-Piña, G., Kuzmicky, P.A., González de Mejia, E., Kado, N.Y.. Inhibitory effects of ellagic acid on the direct-acting mutagenicity of aflatoxin B1 in the *Salmonella* microsusension assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1998;398(1):183-187.
143. Loarca-Piña, G., Kuzmicky, P.A., González de Mejia, E., Kado, N.Y., Hsieh, D.P.. Antimutagenicity of ellagic acid against aflatoxin B1 in the *Salmonella* microsusension assay. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 1996;360(1):15-21.
144. Mandal, S., Ahuja, A., Shivapurkar, N.M., Cheng, S.J., Groopman, J.D., Stoner, G.D.. Inhibition of aflatoxin B1 mutagenesis in *Salmonella typhimurium* and DNA damage in cultured rat and human tracheobronchial tissues by ellagic acid . *Carcinogenesis* 1987;8(11):1651-1656.
145. Soni, K., Lahiri, M., Chackradeo, P., Bhide, S., Kuttan, R.. Protective effect of food additives on aflatoxininduced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. *Cancer Letters* 1997;115(2):129-133.
146. Wilson, T., Lewis, M., Cha, K., Gold, B.. The effect of ellagic acid on xenobiotic metabolism by cytochrome P-450IIE1 and nitrosodimethylamine mutagenicity. *Cancer Letters* 1992;61(2):129-134.
147. Dixit, R., Gold, B.. Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mutagenicity and DNA methylation by ellagic.
148. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986;83:8039-43.
149. Dixit, R., Gold, B.. Mechanism of inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mutagenicity and DNA binding by ellagic acid. *IARC scientific publications* 1987;84:197-9.
150. Lord, H., Josephy, P., Snieckus, V.. Reevaluation of the effect of ellagic acid on N-methyl-N-nitrosourea DNA alkylation and mutagenicity. *Chemical research in toxicology* 1990;3:195-8.
151. Teel, R., Castonguay, A.. Antimutagenic effects of polyphenolic compounds. *Cancer Letters* 1992;66(2):107-113.
152. Miller, C., Castonguay, A., Teel, R.W.. Modulation of the mutagenicity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) by phenolic compounds. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 1996;368(3):221-233.
153. Kumar, A., Tyagi, Y.K., , Ponnan, P., Rohil, V., Prasad, A.K., Dwarkanath, B.S., Parmar, V.S., Raj, H.G.. Ellagic acid peracetate is superior to ellagic acid in the prevention of genotoxicity due to aflatoxin B1 in bone marrow and lung cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2007;59(1):81-86.
154. Zheng, Q., Hirose, Y., Yoshimi, N., Murakami, A., Koshimizu, K., Ohigashi, H., Sakata, K., Matsumoto, Y., Sayama, Y., Mori, H.. Further investigation of the modifying effect of various chemopreventive agents on apoptosis and cell proliferation in human colon cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2002;128(10):539-546.
155. Ferrari, C.. Functional foods, herbs and nutraceuticals: Towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology* 2004;5:275-89.
156. Khanduja, K.L., Majid, S.. Ellagic acid inhibits DNA binding of benzo[a]pyrene activated by different modes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 1993;15(1):1-9.
157. Parzonko, A., Kiss, A.K.. Caffeic acid derivatives isolated from *galinsoga parviflora* herb protected human dermal fibroblasts from UVA-radiation. *Phytomedicine* 2019;57:215-222.
158. Andjelković, M., Van Camp, J., De Meulenaer, B., Depaemelaere, G., Socaciu, C., Verloo, M., Verhe, R.. Iron-chelation properties of

- phenolic acids bearing catechol and galloyl groups. *Food Chemistry* 2006;**98**(1):23-31.
159. Carranza-Torres, I., Viveros-Valdez, E., Guzmán-Delgado, N., García-Davis, S., Moran, J., Betancourt, N., Balderas-Rentería, I., Carranza-Rosales, P.. Protective effects of phenolic acids on mercury-induced DNA damage in precision-cut kidney slices. *Iranian Journal of Basic Medical Science* 2019;**22**:367-375.
160. Liu, R.H.. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *The Journal of Nutrition* 2004;**134**(12):3479S-3485S.