

Новый взгляд на химиопрофилактику и терапию рака предстательной железы

И.И. Горпинченко, М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, А.И. Бойко, А.В. Сакало
ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Эпидемиологические исследования по изучению влияния питания на организм выявили связь между повышенным потреблением овощей из семейства крестоцветных, зеленого чая и снижением риска развития рака предстательной железы (РПЖ). Западные исследования показали, что индол-3-карбинол (I3C), общий фитохимический компонент крестоцветных овощей, и его димер, образующийся *in vivo*, 3,3'-дииндолметан (DIM), повышают экспрессию энзимов I и II фазы, что предполагает большие возможности детоксикации и ингибиции канцерогенов. Исследования других лабораторий определили, что I3C может вызывать остановку G1-фазы клеточного цикла и апоптоз в клетках РПЖ. Кроме того, при помощи микроскопического профилирования экспрессии генов, было установлено, что I3C и DIM регулируют много генов, которые являются важными для контроля клеточного цикла, клеточной пролиферации сигнальной трансдукции и других клеточных процессов, что свидетельствует о плейотропном эффекте I3C и DIM на клетки РПЖ. Другим веществом, оказывающим противораковый эффект, оказался самый активный катехин зеленого чая – эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). Его возможности противоопухолевой активности лежат в области коррекции эпигенетических aberrаций генов-супрессоров, индукции апоптоза опухолевых клеток, блокировании провоспалительного звена канцерогенеза и роста сосудов в опухолевой ткани. Так как не существует эффективной стратегии терапии для гормоно-независимого, и, что самое важное, для гормон-независимого и метастатического РПЖ, стратегия сенсibilизировать клетки РПЖ к химиотерапевтическим препаратам при помощи I3C и EGCG является настоящим научным прорывом, который может быть использован для разработки новых схем терапии РПЖ. Таким образом, препарат Эпигалин (ВНИ – Biohealth int. GmbH, Германия), содержащий I3C и EGCG, можно считать надежной защитой от роста опухолей в органах репродуктивной системы и эффективно использовать для профилактики и терапии РПЖ.

Ключевые слова: Эпигалин, индол-3-карбинол, 3,3'-дииндолметан, эпигаллокатехин-3-галлат, химиопрофилактика рака предстательной железы.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей среди мужчин и второй в списке причин смерти связанной с раком среди мужчин в США и Европе [1]. Было оценено 220 900 новых случаев и 28 900 смертей от РПЖ за 2003 год [1]. Риск развития РПЖ находится в прямой корреляционной зависимости от возраста мужчины, семейного анамнеза, этнической принадлежности, гормонального статуса, питания и образа жизни. Классическая теория о генетической природе рака предстательной железы имеет место только в 10% случаев, спорадический рак встречается значительно чаще и считается следствием эпигенетических aberrаций, которые человек накапливает в течение своей жизни под

воздействием экзо- и эндогенных канцерогенов. [66]. Интересным является факт, что мужчины в Азии имеют значительно меньший уровень заболеваемости и смертности от рака простаты, чем мужчины в Северной Америке и Европе [2, 3]. Однако различия в заболеваемости раком среди этнических групп связаны не с расовой принадлежностью, а преимущественно с образом жизни, питанием и факторами окружающей среды. У азиатов, которые эмигрировали из родных стран в США и перешли на «западный» образ жизни, также наблюдается повышение частоты гормоно-зависимых злокачественных опухолей [4, 5] как и коренных американцев, на основании чего можно предположить, что питание и экологическая обстановка в их родных странах могут играть основополагающую роль в защите от онкологических заболеваний.

РПЖ – это идеальный кандидат для применения нутритивных методов химиопрофилактики, поскольку характеризуется относительно медленными темпами роста, гормоно-зависимым характером регуляции, определенной стадийностью (гиперплазия ПЖ – простатическая интраэпителиальная неоплазия – рак), а также хорошо изученными молекулярно-генетическими механизмами опухолевого роста. От момента мутации в клетке до появления первой раковой клетки проходит в среднем около 10–12 лет. И полагаясь на основы канцерогенеза, именно это «золотой период» для предупреждения развития злокачественного процесса. То есть, по сути, выявление фоновых заболеваний в ПЖ или облигатного предрака – это сигнальный путь для изменения способа жизни и применения средств, блокирующих опухолевую прогрессию.

Около двух третей раковых заболеваний человека могут быть предотвращены при помощи изменения образа жизни, включая модификацию рациона питания. Эпидемиологические исследования по изучению влияния питания на организм выявили достоверную связь между повышенным употреблением овощей семейства крестоцветных, фруктов, соевых бобов и овощей, а также зеленого чая связано со снижением риска рака РПЖ [6–8, 67, 68]. Из овощной семейства крестоцветных выделен фитохимический компонент индол-3-карбинол (I3C) и его активный метаболит 3,3'-дииндолметан (DIM), образующийся *in vivo*, которые обладают способностью подавлять канцерогенез на животных моделях и рост различных раковых клеток в культуре [9–11]. Другим, не менее значимым фитонутриентом с противоопухолевой активностью является эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) – наиболее активный из катехинов сухого остатка зеленого чая. В исследовании «случай–контроль» (1:2) в китайской популяции обнаружено, что мужчины, которые потребляли 3 чашки зеленого чая имели меньший риск развития РПЖ (0,27; 95% CI=0.15–0.48) [67].

Действительно, первентивный эффект вышеуказанных экстрактов проявляется лишь в условиях высокой ежедневной насыщенности организма (употреблении не менее 800 г брюссельской капусты и не менее 3–5 чашек зелено-

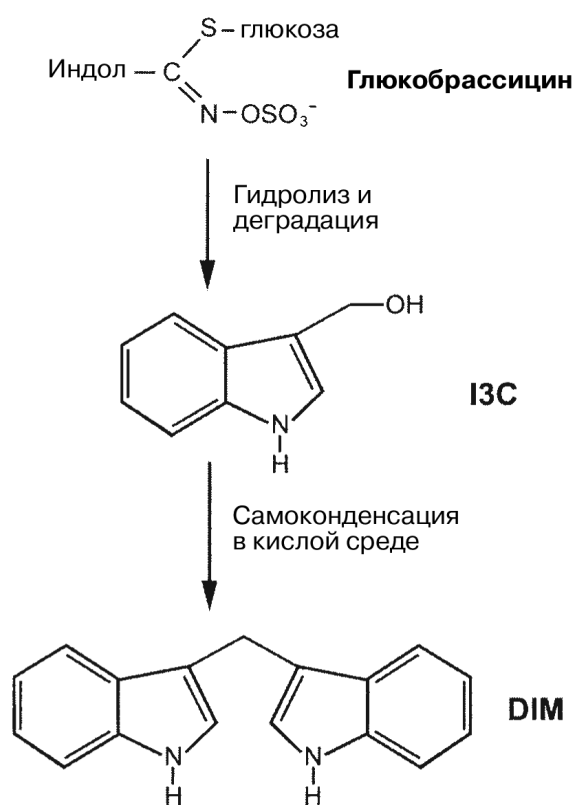


Рис. 1. Молекулярная структура и метаболизм I3C и DIM

го чая в день), что практически невыполнимо для среднестатистического жителя планеты. В связи с этим в последние годы фармацевтической индустрией значительно увеличилось число исследований I3C и EGCG и началось производство нутрицевтических препаратов на их основе, как средств, предотвращающих рак.

Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый парафармацевтический препарат Эпигалин (ВНІ – Biohealth int. GmbH, Германия), каждая капсула которого содержит индол-3-карбинол (200 мг) и эпигаллокатехин-3-галлат (45 мг). Супрессивное действие данного комплекса на молекулярные механизмы, блокирующие опухолевую трансформацию и прогрессию трансформации еще не до конца раскрыты, но уже на данном этапе знаний накоплено достаточно для применения I3C и EGCG в химиопрофилактике РПЖ.

Механизм действия индол-3-карбинола (I3C)

I3C получают из натуральных глюкозинолатов, содержащихся в различных растениях, включая входящие в семейство крестоцветных, в частности, из рода *Brassica*. I3C является биологически активным и *in vivo* легко превращается в DIM – высокоактивный индол [12]. Самый распространенный глюкозинолат с индольной боковой цепью – это глюкобрассицин, который превалирует в овощах *Brassica*. При гидролизе глюкобрассицина образуется нестабильный изотиоцианат, который деградирует в I3C [13]. В кислой среде желудка I3C подвергается экстенсивной и быстрой самоконденсации и образует DIM [13, 14] (рис. 1).

Антиканцерогенный эффект I3C на экспериментальных животных [11, 15, 16] и людях [17–19] обусловил при-

стальное внимание ученых на него как на возможный препарат для химиопрофилактики [13]. Также было установлено, что I3C угнетает рост различных раковых клеток [20–23] и, возможно, предотвращает инвазию и распространение рака репродуктивных органов у женщин [24, 25].

I3C и DIM как антагонист андрогенов в клетках предстательной железы

Важнейшим биологическим свойством I3C является способность данного соединения блокировать проведение в клетках простаты андроген-зависимых пролиферативных сигналов на самых первых этапах их реализации посредством ингибирования экспрессии андрогеновых рецепторов [69]. DIM конкурентно связывается с андрогеновыми рецепторами, подавляя их транслокацию в ядро и последующую активацию генной транскрипции (в том числе PSA) [70]. То есть, по сути, DIM является «природным антиандрогеном» и выступает как phyto-SERM андрогеновых рецепторов.

I3C угнетает рост клеток и индуцирует остановку клеточного цикла

I3C ингибирует рост клеток рака молочной железы, РПЖ, рака толстой кишки и шейки матки [9, 26–28]. Однако данные Детройтской лаборатории свидетельствуют, что I3C и DIM угнетают не только рост андроген-зависимых, но и рост РС3 (андроген-независимых) клеток РПЖ [29–31]. Оказалось, что ингибция клеточного роста является зависимой от дозы и времени. I3C в концентрации 60 мкмоль/л и DIM в концентрации 30 мкмоль/л значительно угнетают рост РС3-клеток. Эта ингибция может быть связана с остановкой клеточного цикла, что в конце концов приводит к остановке клеточной пролиферации. При помощи проточной цитометрии было определено, что I3C вызывает остановку G1-фазы клеточного цикла в РС3-клетках РПЖ [29], в соответствии с данными об угнетении G1-фазы в клетках рака молочной железы при помощи I3C [32].

Так как остановка жизненного цикла клеток РПЖ индол-3-карбинолом может происходить через регуляцию экспрессии генов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, было изучено также состояние циклинов, циклинзависимых киназ (англ. cyclin-dependent kinases, CDK) и ингибиторов CDK (CDK1) в РС3-клетках РПЖ, получавших I3C. При помощи методики Вестерн-блот было определено, что I3C снижал экспрессию CDK6 и увеличивал экспрессию белков p21Waf1 и p27Kip1 в дозозависимой манере [29]. После иммунопреципитации комплексов циклин-D1 и циклин-E в этих комплексах были выявлены CDK6, p21Waf1 и p27Kip1. Результаты показали, что I3C уменьшал связывание CDK6 с циклином D1 и повышал связывание p21Waf1 и p27Kip1 с комплексами циклин-D1 и циклин-E [29], что предполагает угнетение прогрессии клеточного цикла. Кроме того, было выявлено, что I3C ингибирует CDK6-киназную активность [29], которая играет важную роль в регуляции фазы G1. Эти данные согласуются с результатами, свидетельствующими об угнетении клеточного роста и остановке клеточного цикла I3C, что подтверждает то, что I3C ингибирует рост клеток РПЖ через регуляцию генов, связанных с контролем клеточной пролиферации и клеточного цикла. По результатам других лабораторий также установлено, что I3C угнетает экспрессию CDK6 и вызывает остановку G1-фазы в клетках рака молочной железы [32, 33]. Повышение экспрессии p21Waf1 и p27Kip1 и снижение CDK6 могут быть одним из молекулярных механизмов, при помощи которых I3C ингибирует рост клеток РПЖ и вызывает остановку клеточного цикла (рис. 2).

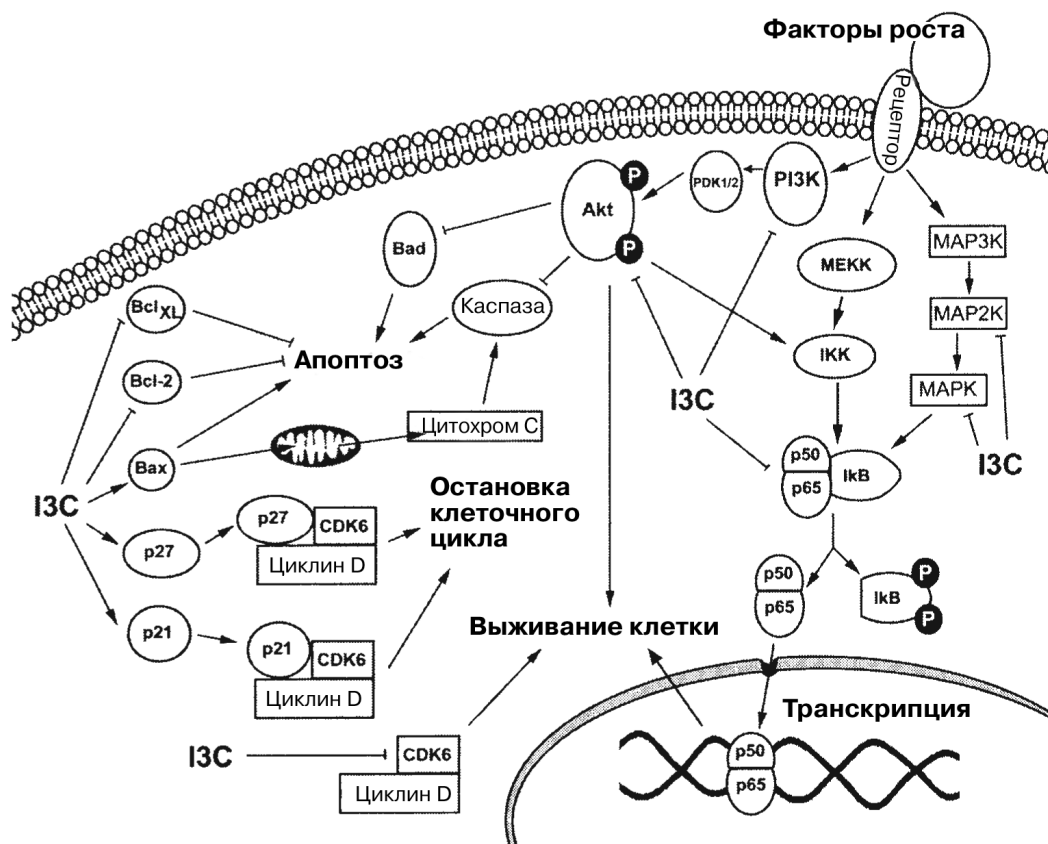


Рис. 2. Влияние I3C на клеточный цикл, апоптоз, NF-κB, Akt и MAPK-пути

I3C вызывает апоптоз в клетках РПЖ

I3C вызывает апоптозную клеточную смерть в патогически измененных клетках репродуктивных органов [27, 34]. Американские ученые провели ДНК-цепную реакцию, исследование поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (ПАРП) и проточную цитометрию с окрашиванием 7-амино актиномицином D (7AAD) для определения апоптоза в РС3-клетках РПЖ, получавших I3C. При помощи различных технологий было определено, что I3C в дозе 60–100 мкмоль/л вызывал апоптоз в этих клетках [29]. Формирование ДНК-цепей и расщепление PARP были изучены в клетках РПЖ, после получения I3C в течение 48 ч. При помощи проточной цитометрии было выявлено, что количество апоптозных клеток выросло до 58,49% после лечения I3C в дозе 100 мкмоль/л в течение 48 ч, и достигло 80% при более длительной терапии [30]. Эти результаты четко продемонстрировали, что I3C вызывает апоптоз в клетках РПЖ, что коррелирует с данными относительно апоптоза в клетках рака молочной железы [27, 34].

Для того чтобы определить молекулярные механизмы, при помощи которых I3C вызывает апоптоз, были исследованы изменения экспрессии протеинов в генах, связанных с путем апоптоза. Bax, Bcl-2 и Bcl_{xL} играют важную роль в определении, подвергнутся ли клетки апоптозу [35, 36]. Bax стимулирует апоптозную клеточную смерть, в то время как Bcl-2 и Bcl_{xL} защищают клетки от апоптоза. Скорее отношение Bax к Bcl-2, чем просто показатель Bcl-2, считается важным фактором для определения того, выживут ли клетки или подвергнутся апоптозу [37]. При помощи Вестерн-блоттирования было определено снижение экспрессии Bcl-2 и Bcl_{xL}-протеинов в РС3-клетках РПЖ, получивших терапию I3C в дозе 60 мкмоль/л в течение 48 ч и дольше [29, 30]. Однако экспрессия Bax повышалась после терапии I3C в течение 24 ч. Отношение Bax к Bcl-2 достоверно уве-

личивалось после 24 ч терапии I3C, что соответствовало достоверному увеличению количества апоптозных клеток после 48-часового влияния I3C. Схожие результаты также наблюдались в исследовании клеток рака молочной железы, получавших I3C [38, 39]. На основании этих результатов можно предположить, что повышение экспрессии Bax и снижение Bcl-2 и Bcl_{xL} может быть одним из молекулярных механизмов, при помощи которого I3C индуцирует апоптоз (см. рис. 2).

Транслокация Bax из цитозоля в митохондрии также играет важную роль в индукции апоптоза [40]. Такая транслокация влияет на митохондриальные межмембранные контакты, вызывая изменение проницаемости митохондрий, потерю митохондриального потенциала, высвобождение цитохрома С с последующей активацией каспаз и фрагментацией ДНК, что приводит к апоптозу [40, 41]. Чтобы более детально изучить механизм I3C-индуцированного апоптоза, были исследованы локализация Bax, митохондриальный потенциал и цитохром С как в MCF10A нетуморогенных клетках, так и в раковых клетках MCF10CA1a, получавших терапию I3C [42]. При помощи методик иммуноокрашивания и конфокальной микроскопии можно было наблюдать транслокацию Bax из цитозоля в митохондрии в обоих типах клеток, получавших I3C. Похожего эффекта или значительного апоптоза не наблюдалось в MCF10A нетуморогенных клетках, что свидетельствует о том, что I3C-индуцированные потери митохондриального потенциала и высвобождение цитохрома С, приводящие к индукции апоптоза, более значимы именно в раковых клетках. Также, было замечено, что DIM селективно вызывает апоптоз в РС3-клетках РПЖ, но не в CRL-2221-нетуморогенных клетках, что свидетельствует о том, что I3C и DIM могут быть идеальными препаратами для профилактики и лечения РПЖ и других видов рака.

ИЗС ингибирует сигнальный путь транскрипционного фактора κB в опухолевых клетках РЖ

Сигнальный путь ядерного фактора κB (НФ- κB) играет важную роль во многих физиологических процессах во внутриклеточной сигнальной системе [43–45]. В человеческих клетках NF- κB изолирован в цитоплазме благодаря прочной связи с ингибирующим протеином, I κB . Активация NF- κB происходит путем локус-специфичного фосфорилирования I κB I κB -киназой (ИКК). I κB в последствии деградирует при помощи 26S протеасомы. NF- κB освобождается от I κB и транслоцируется в ядро, где связывается с НФ- κB -специфическими зонами ДНК, регулируя транскрипцию целевого гена. ИКК- α также фосфорилирует гистон H3 и регулирует активацию экспрессии НФ- κB -ориентированного гена. NF- κB может активироваться многими типами стимуляторов [43–46], включая канцерогены [TNF, 9,10-диметил-1,2-бензантрацен (DMBA), концентрат сигаретного дыма и т.д.], активаторы опухолей (форбол миристан ацетат и др.), стресс (рН, гипоксия, тяжелые металлы, перекись водорода и др.), эндотоксины (бактериальные липополисахариды и др.), индукторы апоптоза (химиотерапевтические препараты, цитокины и т.д.), инфекции (бактериальные, вирусные и др.), и цитокины (ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-18, эпидермальный фактор роста (EGF) и др.). Активированный NF- κB контролирует экспрессию генов, которые принимают участие в пролиферации клеток, дифференциации, апоптозе, воспалении, ответе на стресс, ангиогенезе, активации опухолей и метастазировании, а также других клеточных и физиологических процессах [43–45]. Из-за значительного влияния на развитие и прогрессию опухоли, NF- κB описывается как основной виновник и терапевтическая мишень при раке [43, 46, 47]. В целом, считается, что ингибирование активации NF- κB приводит к подавлению туморогенеза и прогрессии опухолей.

Была использована методика изучения электрофоретической подвижности для определения, ингибирует ли терапия ИЗС NF- κB ДНК-связывающую активность в РС3-клетках РПЖ [29]. РС3-клетки получали ИЗС в концентрации 60 мкмоль/л в течение 48 ч или TNF- α в концентрации 50 мкг/л в течение 15 мин. Из образцов были собраны экстракты ядер, проинкубированы в связывающем буфере с меченым ^{32}P NF- κB и помещены в 8% неденатурированный полиакриламидный гель. Авторадиография высушенного геля показала, что влияние TNF- α стимулировало активацию НФ- κB , как и ожидалось; однако, ИЗС в концентрации 60 мкмоль/л значительно угнетал связывание NF- κB с ДНК, что соответствует ингибированию клеточной пролиферации и индукции апоптоза в РС3 раковых клетках. Эти результаты дают возможность предположить, что ингибирование пути NF- κB при помощи ИЗС может быть еще одним молекулярным механизмом, при помощи которого ИЗС угнетает клеточную пролиферацию и вызывает апоптоз (см. рис. 2).

ИЗС ингибирует путь Akt в клетках РПЖ

Сигнальный путь Akt является еще одним важным путем сигнальной трансдукции в человеческих клетках и играет важную роль в контроле баланса между выживанием клетки и ее апоптозом [48–50]. Этот путь может быть активирован различными факторами роста и выживания, такими, как эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста, инсулин и др., путем активации фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K) (48). Активация PI3K приводит к продукции фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, который взаимодействует с Akt-системой. Это взаимодействие вызывает конформационные изменения Akt, что приводит к экспозиции двух основных фосфорилированных зон в Akt. Затем Akt активируется путем фосфорилирования в локусе

Thr308 фосфоинозитид-зависимой протеинкиназой I (PDK1) или в локусе Ser473 – PDK2 [48]. Активированная Akt стимулирует выживание клетки путем ингибирования при помощи своей способности фосфорилировать и инактивировать несколько мишеней, включая Bad, факторы транскрипции семейства Forkhead и каспазу-9 [50], из которых все оказываются вовлечены в путь апоптоза. Более важным является то, что Akt также активирует путь НФ- κB , фосфорилируя молекулы в этом пути [51], что также свидетельствует о его возможной роли в промоции выживания клетки. Вследствие своей важности в клеточном выживании, Akt тоже считается целью противораковой терапии.

Для того чтобы определить, происходит ли ИЗС-индуцированная ингибирование клеточного роста и стимуляция апоптоза через путь Akt, было изучено состояние Akt в клетках РС3, которые получали ИЗС в дозе 30–100 мкмоль/л при помощи Вестерн-блоттирования [30]. Не было выявлено никаких изменений уровней общей экспрессии протеинов системы Akt после терапии ИЗС. Однако наблюдалось уменьшение фосфорилированных по Ser473 и Thr308 Akt протеинов в РС3-клетках после ИЗС, по сравнению с контрольными клетками, что свидетельствует об инактивации Akt-киназы вследствие терапии ИЗС. При помощи иммунопреципитации и исследования Akt-киназы было показано, что ИЗС уменьшал Akt-киназную активность в РС3-клетках, что совпадало с данными методики Вестерн-блот. Также было исследовано состояние системы Akt в этих клетках после терапии ИЗС, с последующей стимуляцией эпидермальным фактором роста. Ученые определили, что EGF стимулировал Akt-киназную активность; тем не менее, предварительное назначение ИЗС отменяло EGF-индуцированную активацию Akt. Эти данные четко демонстрируют, что ИЗС ингибирует активацию Akt как не стимулированную, так и стимулированную факторами роста. Из профилей экспрессии генов, получавших ИЗС, РС3-клеток было также определено уменьшение экспрессии PI3K (31), что свидетельствует об ИЗС-индуцированной инактивации Akt-киназной активности. Уменьшение активности Akt с уменьшением Bcl-2 и Bcl_{XL} могут приводить к снижению сигналов выживания клетки и к стимуляции апоптозных сигналов. Таким образом, ингибирование путей Akt при помощи ИЗС может быть еще одним молекулярным механизмом, через который ИЗС индуцирует апоптоз в клетках РПЖ (см. рис. 2).

Также было установлено, что форсированная гиперэкспрессия Akt в клетках РПЖ вследствие трансфекции гена Akt, приводит к активации NF- κB [52]. Активация Akt и NF- κB считается ответственной за резистентность к химиотерапевтическим агентам, что является основной причиной неудач при химиотерапии рака. Угнетение индол-3-карбинолом NF- κB или Akt может потенцировать противораковый эффект химиотерапевтических препаратов [53, 54]. Было определено, что ИЗС снижал активацию Akt и NF- κB и вызывал апоптоз, что может свидетельствовать о возможности ИЗС сенсibilизировать раковые клетки к апоптозу, вызванному химиопрепаратами. При помощи исследования с угнетением клеточного роста было определено, что комбинированная терапия ИЗС с цисплатином достоверно больше угнетала рост РС3 раковых клеток РЖ, по сравнению с монотерапией (рис. 3). Эти результаты свидетельствуют о том, что ИЗС и DIM могут потенцировать противоопухолевый эффект химиопрепаратов через инактивацию Akt и НФ- κB .

ИЗС и DIM регулируют профили экспрессии генов факторов роста в клетках предстательной железы

Для определения точных молекулярных механизмов, при помощи которых ИЗС и DIM выражают свой плеiotропный эффект на клетки РПЖ, был использован генный чип с высокопропускной способностью, который содержит 22215 известных генов, для определения нарушения профилей экспрессии

генов РС3 раковых клеток ПЖ, подвергнутых влиянию I3C и DIM [31]. При помощи микроскопического анализа определили, что и I3C и DIM регулируют много генов, связанных с пролиферацией клеток, контролем клеточного цикла, апоптозом, сигнальной трансдукцией, онкогенезом и регуляцией транскрипции. На основании этого можно предположить, что I3C и DIM нарушают биологические процессы и молекулярные функции в РС3-клетках при помощи большого разнообразия клеточных сигнальных путей. Полное профилирование генной экспрессии в клетках РПЖ после терапии I3C и DIM обеспечило нас важной информацией для дальнейших исследований молекулярных механизмов, при помощи которых I3C и DIM ингибируют раковые клетки.

Рецепторы EGF, трансформирующего фактора роста- β и фактора роста фибробластов играют важную роль в стимуляции клеточного роста. При помощи микроскопического анализа было выявлено, что I3C и DIM снижают их экспрессию, что соответствует подавляющему рост эффекту этих препаратов. Циклин E, Bcl-2, активирующий транскрипционный фактор (ATF), и митоген-индуцируемый ген (MIG) стимулируют прохождение клеточного цикла и угнетают апоптоз [55, 56]. Было определено, что I3C и DIM угнетают экспрессию циклина E2, ATF5, MIG-2 и Bcl-2, и индуцируют p57Kip2, что предполагает влияние I3C и DIM на индукцию остановки клеточного цикла и апоптоза.

По данным микроскопического анализа было также установлено, что I3C и DIM регулируют еще и другие сигнальные пути трансдукции в клетке, к примеру, митоген-активируемые протеинкиназные (МАРК) пути, которые состоят из 3-уровневого киназного ядра, в котором МАРК3 активирует МАРК2, который в свою очередь активирует МАРК [57, 58]. Так как он стимулирует активацию NF- κ B выживание клетки, МАРК считается тоже мишенью для профилактики и терапии рака [58]. Наблюдалось снижение экспрессии МАРК3, МАРК4, МАРК3 и МАРК 3 после терапии I3C и DIM, что свидетельствует об их ингибиторном влиянии на сигнальный путь МАРК, что может привести к снижению выживания клеток рака (см. рис. 2).

Pol II транскрипционные факторы [транскрипционный фактор Dp (TFDP), ядерный фактор YC (NF- κ B) и др.] играют важную роль в транскрипции, клеточном цикле и онкогенезе [59, 60]. Кроме того, ядерный связывающий фактор бета (CBFB) и супрессор канцерогенности 16 (ST16) также вовлечены в процессы онкогенеза. CBFB приводит к интеграции протеинов с другими генными продуктами и стимулирует онкогенез, в то время как ST16 подавляет онкогенез [59, 60]. Есть результаты профилирования генной экспрессии, которые свидетельствуют, что I3C и DIM снижают экспрессию TFDP1, NF- κ B и CBFB и стимулируют экспрессию ST16, таким образом, угнетая транскрипцию и онкогенез в РС3-раковых клетках.

Действие эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG)

В многочисленных экспериментальных исследованиях обнаружено, что эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) обладает сильнейшей антиоксидантной активностью, а также противовоспалительным, антиангиогенным, проапоптотическим и противоопухолевым действием [71–73]. Кроме того EGCG рассматривают как возможный ингибитор 5 α -редуктазы (фермент, преобразовывающий тестостерон в более активный андроген, 5-дигидротестостерон) [74], что значительно повышает его значимость как супрессора гиперплазии и неоплазии в ткани предстательной железы.

С момента своего открытия и по настоящее время полифенолы зеленого чая и EGCG как самый активный из них, позиционировались в первую очередь как сильнейшие антиоксидантные соединения. Как антиоксидант EGCG в 100 раз более

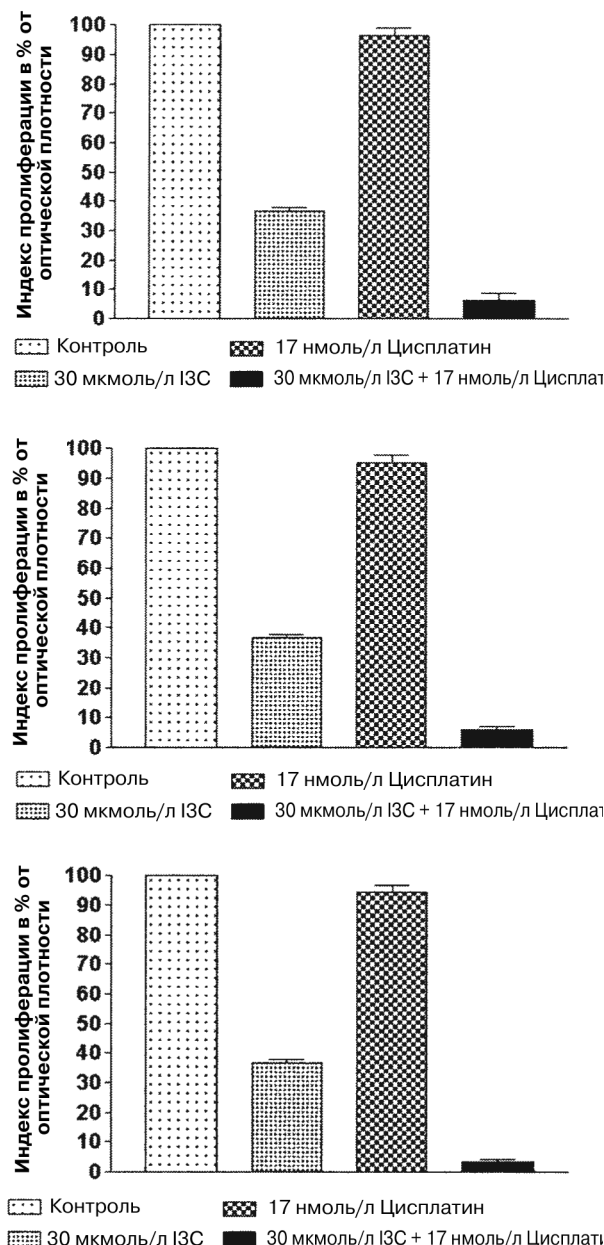


Рис. 3. Угнетение роста РС3-раковых клеток ПЖ после I3C и Цисплатина в течение 72 ч

эффективен, чем витамин С, и в 25 раз более эффективен, чем витамин Е (α -токоферол) [75, 76]. Антиоксидантная природа катехинов обусловлена обилием в их составе гидроксильных групп, превращающих данные соединения в «молекулярные ловушки» для повреждающих клетки свободных радикалов.

EGCG блокирует провоспалительное звено канцерогенеза в клетках предстательной железы

В настоящее время считается достоверным, что хроническое воспаление является одним из факторов канцерогенеза, в том числе и для РПЖ. [77–80]. Полифенолы зеленого чая, наиболее активным из которых является – EGCG, обладают способностью блокировать цитокинзависимые пути стимуляции воспалительного процесса и тем самым проявляют противовоспалительное действие. При проведении внутриклеточных си-



Рис. 4. Спектр основных механизмов противоопухолевого действия I3C и EGCG

гналив, индуцированных фактором некроза опухоли (TNF- α), являющимся одним из основных провоспалительных цитокинов, ключевую роль играет ядерный фактор NF- κ B, активирующий транскрипцию множества генов, ответственных за клеточную выживаемость, канцерогенез и воспалительные функции. В группу генов, экспрессия которых повышается в результате активации данного каскада, входит ген, кодирующий циклооксигеназу-2 (COX-2) – фермент, участвующий в биосинтезе простагландинов (PG) (PGE2 и PGF2 α) – основных медиаторов воспаления. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения удалось показать, что EGCG в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию COX-2 [61, 62]. Помимо этого, имеются данные, свидетельствующие о том, что EGCG напрямую ингибирует TNF α -индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых провоспалительными цитокинами [63, 64], в частности медиатором доиммунного воспаления IL-1 [65].

EGCG угнетает неангиогенез в очаге опухолевой неоплазии

Особую ценность EGCG представляет как средство, блокирующее патологический неангиогенез, инвазию и метастазирование опухолевых клеток. [80–82].

Эпигаллокатехин-3-галлат является эффективным ингибитором фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), кроме того он препятствует процессу взаимодействия фактора VEGF с его рецептором (VEGFR) [83, 84].

EGCG как индуктор апоптоза

Активация апоптоза под воздействием EGCG обусловлена изменением экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл, активации киллерных каспаз и подавления активности транскрипционного фактора NF- κ B [85].

EGCG и эпигенетические изменения при раке предстательной железы

Ключевым механизмом эпигенетической регуляции генов, подавляющих рост и деление опухолевых клеток, является гиперметилирование ДНК (ковалентное присоединение метильной группы по С5-положению цитозина в составе динуклеотида CpG), что переводит их в статус молчащих, то есть происходит инактивация генов-супрессоров опухоли [86]. Процесс гиперметилирования генов катализируется ферментом ДНК-метилтрансферазой (DNMT). Доказано, что при

возникновении и прогрессии злокачественных опухолей человека специфично повышается активность ДНК-метилтрансферазы. Ингибирование DNMT (особенно изоформы DNMT1) блокирует гиперметилирование вновь синтезированных ДНК-цепей, в результате чего происходит снижение общего уровня метилирования генома и ре-экспрессия «молчащих» генов. Внимание исследователей сосредоточено на получении нетоксичных и высокоэффективных природных ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, одним из которых выступает EGCG. Таким образом, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) является конкурентным ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы, реактивирует «молчащие» гиперметилированные опухоль-супрессорные гены, которые отвечают за процессы репарации ДНК и апоптоз в тканях, в том числе и в ткани предстательной железы [87, 88]. Следовательно, с позиции молекулярно-генетической теории канцерогенеза, EGCG обладает уникальной способностью восстанавливать общую стабильность генома, контролируя функциональную активность генов, подавляющих опухолевую прогрессию.

Таким образом, I3C и EGCG дополняют друг друга и проявляют противораковый эффект, который осуществляется через регуляцию клеточного цикла деления, клеточной пролиферации, апоптоза, онкогенеза, транскрипции и клеточной сигнальной трансдукции (рис. 4). Данные экспериментальных исследований нашли свое подтверждение и в практической медицине, хотя необходимы дальнейшие клинические наблюдения, чтобы подтвердить, возложенные на них надежды, как на химиопрофилактические и/или терапевтические препараты, для борьбы с раком предстательной железы.

В двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было включено 60 мужчин с ПИН высокой степени, где основная группа пациентов (30 человек) получала EGCG (600 мг/день) в течение года. По результатам наблюдения в группе пациентов, принимавших катехины зеленого чая диагностирован всего один случай РПЖ (3%), тогда как в группе, принимавших плацебо, были обнаружены девять раковых образований в предстательной железе (30%). Значения показателей PSA (простат-специфического антигена) незначительно различались внутри изучаемых групп, но в группе пациентов, принимавшей EGCG, эти показатели были достоверно ниже, чем в группе плацебо [68].

В открытом мультицентровом исследовании показана эффективность применения I3C и EGCG в комбинации с селективными блокаторами α 1-адренорецепторов для лечения пациентов с ДГПЖ и интраэпителиальной неоплазией I-II сте-

пени. Включение ІЗС и EGCG в стандартную схему лечения способствовало улучшению показателей уродинамики, предупреждению прогрессирования ДГПЖ, стабилизации объема предстательной железы и блокированию роста PSA. [89]

В исследовании О.И. Аполихина и соавторов (2009) также продемонстрирована антипролиферативная активность ІЗС и EGCG у пациентов с ДГПЖ и сопутствующей простатической интраэпителиальной неоплазией, что подтверждено снижением экспрессии факторов роста (IGF и EGF) и повышением экспрессии TGF- β в ткани предстательной железы по сравнению с плацебо. Кроме того в основной группе пациентов, которые принимали ІЗС и EGCG наблюдалось существенное улучшение морфологической структуры ткани предстательной железы и не зафиксировано ни одного случая злокачественного перерождения, в то время как в группе плацебо рак предстательной железы был обнаружен у 25% пациентов [90].

Заклучение и перспективы

Учитывая, что онкопротекторные возможности индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата, которые входят в состав нового на рынке Украины парафармацевтического препарата Эпигалин (ВНИ – Biohealth int. GmbH, Германия), его можно рекомендовать как для химиопрофилактики, так и в дополнение к химиотерапии гормоно-зависимого и гормонорезистентного РПЖ. Также неоспорима эффективность Эпигалина в комплексной терапии ДГПЖ и хронического простатита вследствие его противовоспалительной активности.

И в заключение можно отметить, что участие как гормонозависимых, так и гормон-независимых факторов в генезе гипер- и неопластических процессов в предстательной железе, фармакологические возможности торможения опухолевого роста через блокаду только андрогенных сигналов (аГНрГ, ингибиторы 5 α -редуктазы, селективными блокаторами α 1-адренорецепторов) на сегодняшний день практически исчерпаны. Это подтверждается клинически высокой частотой рецидивов и высоким процентом развития злокачественной неоплазии на фоне гормональной терапии. Будущее вторичной онкопрофилактики и противоопухолевой терапии лежит в области одновременного использования антиандрогенных препаратов и средств, блокирующих иные (негормональные) механизмы выживания трансформированных клеток предстательной железы (ІЗС, EGCG).

Новий погляд на хіміопрофілактику та терапію раку передміхурової залози

I.I. Gorpychenko, M.G. Romaniuk, A.M. Korniyenko, A.V. Sakalo, A.I. Boiko

Епідеміологічні дослідження з вивчення впливу харчування на організм виявили зв'язок між підвищеним споживанням в їжу овочів з сімейства хрестоцвітних, зеленого чаю і зниженням ризику розвитку раку передміхурової залози (РПЗ). Західні дослідження довели,

що індол-3-карбінол (ІЗС), загальний фітохімічний компонент хрестоцвітних овочів, і його димер, що утворюється *in vivo*, 3,3'-дііндоліметан (DIM), підвищують експресію ензимів I і II фази, що припускає великі можливості детоксикації та інгібіції канцерогенів. Дослідження інших лабораторій виявили, що ІЗС може спричинювати зупинку G1-фази клітинного циклу і апоптоз в клітинах РПЗ. До того ж, за допомогою мікроскопічного профілювання експресії генів, було встановлено, що ІЗС і DIM регулюють багато генів, які є важливими для контролю клітинного циклу, клітинної проліферації, сигнальної трансдукції та інших клітинних процесів, що свідчить про плейотропний ефект ІЗС і DIM на клітини РПЗ. Іншою речовиною, що має протираковий ефект, виявився найактивніший катехін зеленого чаю – епігаллокатехин-3-галлат (EGCG). Його можливості протипухлинної дії лежать в межах корекції епігенетичних аберацій генів-супресорів, індукції апоптозу пухлинних клітин, блокуванні прозапальної ланки канцерогенезу і росту судин в пухлинній тканині. Таким чином, препарат Епігалін (ВНИ – BioHealth int. GmbH, Німеччина), що містить ІЗС и EGCG, можна вважати надійним захистом від росту пухлин в репродуктивних органах і ефективно використовувати для профілактики і терапії РПЗ.

Ключові слова: *Епігалін, індол-3-карбінол, 3,3'-індоліметан, епігаллокатехин-3-галлат, хіміопрофілактика раку передміхурової залози.*

A new insight on chemoprevention and therapy of prostate cancer

I.I. Gorpychenko, M.G. Romaniuk, O.M. Korniyenko, A.V. Sakalo, A.I. Boiko

Epidemiological and dietary studies have revealed an association between high dietary intake of cruciferous vegetables, green tea and decreased prostate cancer risk. Western studies have shown that indole-3-carbinol (ІЗС), a common phytochemical in cruciferous vegetables, and its *in vivo* dimeric product 3,3'-diindolylmethane (DIM) upregulate the expression of phase I and phase II enzymes, suggesting increased capacity for detoxification and inhibition of carcinogens. Studies from of some laboratories have found that ІЗС can induce G1 cell-cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. In addition, it was found, by microarray gene expression profiling, that ІЗС and DIM regulate many genes that are important for the control of cell cycle, cell proliferation, signal transduction, and other cellular processes, suggesting the pleiotropic effects of ІЗС and DIM on prostate cancer cells. Another substance, which has anticancerogenic effect was the most active catechine of green tea – epigallocatechin-3-gallate (EGCG). Its possibilities anticancer activities in the correction epigenetic aberrations suppressor genes, induction of apoptosis of tumor cells, blocked proinflammatory of cytokines and neoangiogenesis. Because there is no effective treatment strategy for hormone-dependent and, most importantly, hormone-independent and metastatic prostate cancer, the strategies to sensitize prostate cancer cells to the chemotherapeutic agent by ІЗС and EGCG is a novel breakthrough that could be used for devising novel therapies for prostate cancer. Thus, the drug «Epigalin» (ВНИ – Biohealth int. GmbH, Germany), which consists of ІЗС and EGCG, can be reliable protection from the growth of tumors the reproductive organs and effective in prevention and treatment of prostate cancer.

Key words: *Epigalin, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, epigallocatechin-3-gallate, chemoprevention of prostate cancer.*

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-50-54. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Романюк Максим Григорьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (066) 423-61-40. E-mail: Maxxhole@mail.ru

Корниенко Алексей Михайлович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-51-94. E-mail: androlog.alex@gmail.com

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 450-74-80. E-mail: sryabtseva@bigmar.net

Бойко Андрей Иванович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, 04059, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (050) 529-86-24

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E. & Thun M.J. (2003) Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J. Clin.* 53: 5–26.
2. Dhom G. (1992) Epidemiology of hormone-dependent tumors. In: *Endocrine-Dependent Tumors* (Vukovich M.D. & Knabbe C., eds.), pp. 1–42. Raven Press, New York, NY.
3. American Cancer Society (2003) *Cancer Facts and Figures 2003*, pp. 29–30. American Cancer Society, Atlanta, GA.
4. Le G.M., Gomez S.L., Clarke C.A., Glaser S.L. & West D.W. (2002) Cancer incidence patterns among Vietnamese in the United States and Ha Noi, Vietnam. *Int. J. Cancer* 102: 412–417.
5. Deapen D., Liu L., Perkins C., Bernstein L. & Ross R.K. (2002) Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian-American women. *Int. J. Cancer* 99: 747–750.
6. Lee M.M., Gomez S.L., Chang J.S., Wey M., Wang R.T. & Hsing A.W. (2003) Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12: 665–668.
7. Cohen J.H., Kristal A.R. & Stanford J.L. (2000) Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 61–68.
8. Verhoeven D.T., Goldbohm R.A., van Poppel G., Verhagen H. & van den Brandt P.A. (1996) Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5: 733–748.
9. Nachshon-Kedmi M., Yannai S., Haj A. & Fares F.A. (2003) Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* 41: 745–752.
10. Nwankwo J.O. (2002) Anti-metastatic activities of all-trans retinoic acid, indole-3-carbinol and (-)-catechin in Dunning rat invasive prostate adenocarcinoma cells. *Anticancer Res.* 22: 4129–4135.
11. He Y.H., Friesen M.D., Ruch R.J. & Schut H.A. (2000) Indole-3-carbinol as a chemopreventive agent in 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) carcinogenesis: inhibition of PhIP-DNA adduct formation, acceleration of PhIP metabolism, and induction of cytochrome P450 in female F344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 38: 15–23.
12. Broadbent T.A. & Broadbent H.S. (1998) 1. The chemistry and pharmacology of indole-3-carbinol (indole-3-methanol) and 3-(methoxymethyl)indole. [Part II]. *Curr. Med. Chem.* 5: 469–491.
13. Verhoeven D.T., Verhagen H., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A. & van Poppel G. (1997) A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem. Biol. Interact.* 103: 79–129.
14. Dashwood R.H., Fong A.T., Arbogast D.N., Bjeldanes L.F., Hendricks J.D. & Bailey G.S. (1994) Anticarcinogenic activity of indole-3-carbinol acid products: ultrasensitive bioassay by trout embryo microinjection. *Cancer Res.* 54: 3617–3619.
15. Jin L., Qi M., Chen D.Z., Anderson A., Yang G.Y., Arbeit J.M. & Auburn K.J. (1999) Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res.* 59: 3991–3997.
16. Oganessian A., Hendricks J.D. & Williams D.E. (1997) Long term dietary indole-3-carbinol inhibits diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis in the infant mouse model. *Cancer Lett.* 118: 87–94.
17. Michnovicz J.J. (1996) Plant estrogens and human health. *Ann. Surg. Oncol.* 3: 513–514.
18. Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J. & Osborne M.P. (1997) Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J. Cell Biochem.* 28–29 (suppl.): 111–116.
19. Yuan F., Chen D.Z., Liu K., Sepkovic D.W., Bradlow H.L. & Auburn K. (1999) Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res.* 19: 1673–1680.
20. Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J. & Carter T.H. (2001) Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J. Nutr.* 131: 3294–3302.
21. Hong C., Firestone G.L. & Bjeldanes L.F. (2002) Bcl-2 family mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 63: 1085–1097.
22. Hong C., Kim H.A., Firestone G.L. & Bjeldanes L.F. (2002) 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G1 cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis* 23: 1297–1305.
23. Murillo G. & Mehta R.G. (2001) Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr. Cancer* 41: 17–28.
24. Meng Q., Goldberg I.D., Rosen E.M. & Fan S. (2000) Inhibitory effects of indole-3-carbinol on invasion and migration in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 63: 147–152.
25. Meng Q., Qi M., Chen D.Z., Yuan R., Goldberg I.D., Rosen E.M., Auburn K. & Fan S. (2000) Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J. Mol. Med.* 78: 155–165.
26. Zhang J., Hsu B.A.J., Kinseth B.A.M., Bjeldanes L.F. & Firestone G.L. (2003) Indole-3-carbinol induces a G1 cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells. *Cancer Res.* 63: 2511–2520.
27. Zhang X. & Malejka-Giganti D. (2003) Effects of treatment of rats with indole-3-carbinol on apoptosis in the mammary gland and mammary adenocarcinomas. *Anticancer Res.* 23: 2473–2479.
28. Frydoonfar H.R., McGrath D.R. & Spigelman A.D. (2002) Inhibition of proliferation of a colon cancer cell line by indole-3-carbinol. *Colorectal Dis.* 4: 205–207.
29. Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S., Koppolu P.K. & Sarkar F.H. (2001) Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene* 20: 2927–2936. I3C AND PROSTATE CANCER 3497S Downloaded from jn.nutrition.org by guest on September 2, 2013
30. Chinni S.R. & Sarkar F.H. (2002) Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin. Cancer Res.* 8: 1228–1236.
31. Li Y., Li X. & Sarkar F.H. (2003) Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis. *J. Nutr.* 133: 1011–1019.
32. Cover C.M., Hsieh S.J., Tran S.H., Hallden G., Kim G.S., Bjeldanes L.F. & Firestone G.L. (1998) Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 273: 3838–3847.
33. Cover C.M., Hsieh S.J., Cram E.J., Hong C., Riby J.E., Bjeldanes L.F. & Firestone G.L. (1999) Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res.* 59: 1244–1251.
34. Howells L.M., Gallacher-Horley B., Houghton C.E., Manson M.M. & Hudson E.A. (2002) Indole-3-carbinol inhibits protein kinase B/Akt and induces apoptosis in the human breast tumor cell line MDA MB468 but not in the nontumorigenic HBL100 line. *Mol. Cancer Ther.* 1: 1161–1172.
35. Cory S. & Adams J.M. (2002) The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat. Rev. Cancer* 2: 647–656.
36. Findley H.W., Gu L., Yeager A.M. & Zhou M. (1997) Expression and regulation of Bcl-2, Bcl-x1, and Bax correlate with p53 status and sensitivity to apoptosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 89: 2986–2993.
37. Salomons G.S., Brady H.J., Verwijss-Janssen, M., Van Den Berg, J. D., Hart, A. A., Van Den, B. H., Behrendt, H., Hahlen, K. & Smets, L. A. (1997) The Bax alpha:Bcl-2 ratio modulates the response to dexamethasone in leukaemic cells and is highly variable in childhood acute leukaemia. *Int. J. Cancer* 71: 959–965.
38. Rahman K.M., Aranha O., Glazyrin A., Chinni S.R. & Sarkar F.H. (2000) Translocation of Bax to mitochondria induces apoptotic cell death in indole-3-carbinol (I3C) treated breast cancer cells. *Oncogene* 19: 5764–5771.
39. Rahman K.M., Aranha O. & Sarkar F.H. (2003) Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr. Cancer* 45: 101–112.
40. Bedner E., Li X., Kunicki J. & Darzynkiewicz Z. (2000) Translocation of Bax to mitochondria during apoptosis measured by laser scanning cytometry. *Cytometry* 41: 83–88.
41. Jia L., Patwari Y., Srinivasula S.M., Newland A.C., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S. & Kelsey S.M. (2001) Bax translocation is crucial for the sensitivity of leukaemic cells to etoposide-induced apoptosis. *Oncogene* 20: 4817–4826.
42. Sarkar F.H., Rahman K.M. & Li Y. (2003) Bax translocation to mitochondria is an important event in inducing apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells. *J. Nutr.* 133 (suppl.): 2434S–2439S.
43. Karin M., Cao Y., Greten F. R. & Li Z. W. (2002) NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat. Rev. Cancer* 2: 301–310.
44. Schmitz M. L., Bacher S. & Dienz O. (2003) NF-kappaB activation pathways induced by T cell costimulation. *FASEB J.* 17: 2187–2193.
45. Li X. & Stark G. R. (2002) NFkappaB-dependent signaling pathways. *Exp. Hematol.* 30: 285–296.
46. Bharti A. C. & Aggarwal B. B. (2002) Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.* 64: 883–888.
47. Haefner B. (2004) NF-kappa B: arresting a major culprit in cancer. *Drug Discov. Today* 7: 653–663.
48. Fresno Vara J.A., Casado E., de Castro J., Cejas P., Belda-Iniesta C. & Gonzalez-Baron M. (2004) PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev.* 30: 193–204.
49. Vivanco I. & Sawyers C.L. (2002)

- The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2: 489–501.
50. Scheid M.P. & Woodgett J.R. (2001) PKB/AKT: functional insights from genetic models. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2: 760–768.
51. Romashkova J.A. & Makarov S.S. (1999) NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature* 401: 86–90.
52. Li Y. & Sarkar F.H. (2002) Inhibition of nuclear factor kappaB activation in PC3 cells by genistein is mediated via Akt signaling pathway. *Clin. Cancer Res.* 8: 2369–2377.
53. Chawla-Sarkar M., Bauer J.A., Lupica J.A., Morrison B.H., Tang Z., Oates R.K., Almasan A., DiDonato J.A., Borden E.C. & Lindner D.J. (2003) Suppression of NF-kappa B survival signaling by nitrosylcobalamin sensitizes neoplasms to the anti-tumor effects of Apo2L/TRAIL. *J. Biol. Chem.* 278: 39461–39469.
54. Fahy B.N., Schlieman M.G., Virudachalam S. & Bold R.J. (2004) Inhibition of AKT abrogates chemotherapy-induced NF-kappaB survival mechanisms: implications for therapy in pancreatic cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 198: 591–599.
55. Saarikoski S.T., Rivera S.P. & Hankinson O. (2002) Mitogeninducible gene 6 (MIG-6), adipophilin and tuftelin are inducible by hypoxia. *FEBS Lett.* 530: 186–190.
56. Jean D. & Bar-Eli M. (2001) Targeting the ATF-1/CREB transcription factors by single chain Fv fragment in human melanoma: potential modality for cancer therapy. *Crit. Rev. Immunol.* 21: 275–286.
57. Seger R. & Krebs E.G. (1995) The MAPK signaling cascade. *FASEB J.* 9: 726–735.
58. Sebolt-Leopold J.S. (2000) Development of anticancer drugs targeting the MAP kinase pathway. *Oncogene* 19: 6594–6599.
59. Romier C., Cocchiarella F., Mantovani R. & Moras D. (2003) The NF-YB/NF-YC structure gives insight into DNA binding and transcription regulation by CCAAT factor NF-Y. *J. Biol. Chem.* 278: 1336–1345.
60. Yasui K., Okamoto H., Arai S. & Inazawa J. (2003) Association of over-expressed TFDP1 with progression of hepatocellular carcinomas. *J. Hum. Genet.* 48: 609–613.
61. Hong J, Smith TJ, Ho CT, August DA, Yang CS. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues//*Biochem. Pharmacol.*, 2001, 62(9), 1175–1183.
62. Kundu JK, Na HK, Chun KS, Kim YK, Lee SJ, Lee SS, Lee OS, Sim YC, Surh YJ. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells//*J. Nutr.*, 2003, 133(11 Supl.1), 3805S–3810S.
63. Jeong WS, Kim IW, Hu R, Kong AN. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway//*Pharm. Res.*, 2004, 21(4), 661–670.
64. Vayalil PK, Katiyar SK. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and-9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Prostate*, 2004, 59(1), 33–42.
65. Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K, Denenberg A, Malhotra V, Wong HR. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1-beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells//*J. Nutr.*, 2004, 134(5), 1039–1044.
66. Bumber Y, Issa JP. Epigenetics in cancer: what's the future? *Oncology.* 2011;25:220–6, 228.
67. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against CaP: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004;108:130–5.
68. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66:1234–40.
69. Hsu JC, Zhang J, Dev A, Wing A, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, 2005, 26, 1896–1904.
70. Le H.T., Schaldach C.M., Bjeldanes L.F. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 21136–21145.
71. Ahmad N., Chng P., Mukhtar H. Cell cycle dysregulation by Green Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate // *Biochem. Biophys. research commun.* – 2002. – Vol. 275. – P. 328–334.
72. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.
73. Nakazato T., Ito K., Miyakawa Y. et al. Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemia cells via modulation of reactive oxygen species production in vitro and inhibits tumor growth in vivo // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90. – P.2290–2295.
74. Liao S. Hiipakka RA. Selective inhibition of steroid 5a-reductase isozymes by tea epicatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:833–8.
75. Nakagawa T., Yokozawa T., Sano M. et al. (2004) Activity of (-)-Epigallocatechin 3-gallate against oxidative stress in rats with adenine-induced renal failure. *J Agric Food Chem*, 52(7), 2103–2107.
76. Ramirez-Mares M.V., de Mejia E.G. (2003) Comparative study of the antioxidant effect of ardisin and epigallocatechin gallate in rat hepatocytes exposed to benomyl and 1-nitropyrene. *Food Chem Toxicol*, 41(11), 1527–1535.
77. Balkwill F., Mantovani A. (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 357(9255), 539–5454.
78. Nelson W.G., De Marzo A.M., DeWeese T.L., Isaacs W.B. (2004) The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol*, 172, S6–11.
79. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. (2004) Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis*, 26, 1170–1181.
80. Kojima-Yuasa A., Hua J.J., Kennedy D.O. et al. Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors // *Life Sci.* – 2003. – 73. – P. 1299–313.
81. Kruger E.A., Duray P.H. et al. Approaches to preclinical screening of antiangiogenic agents//*Semin. Oncol.* – 2001. – 28. – P. 570–6.
82. Lai H.C., Chao W.T., Chen Y.T. et al. Effect of EGCG, a major component of green tea, on the expression of Ets-1, cFos, and c-Jun during angiogenesis in vitro // *Cancer Lett.* – 2004. – 213. – 181–8.
83. Tang F.Y., Nguyen N., Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule. *Int J Cancer*, 2003, Oct 10, 106(6), 871–8.
84. Kondo T, Ohta T, Igura K, Hara Y, Kaji K. Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding, 2002, 180(2), 139–144.
85. Butt M.S., Sulton M.T. Green tea: nature's defense against malignancies // *Crit.Rev.Foods and Nutr.* – 2009. – Vol.49. – P. 463–473.
86. Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv Nutr.* 2011 Nov;2(6):497–510.
87. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, Welsh W, Yang CS. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003 Nov 15;63(22):7563–70.
88. Pandey M, Shukla S, Gupta S. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *Int J Cancer.* 2010 Jun 1;126 (11): 2520–33.
89. Pavlov VN, Komiakov BK, Grigor'ev MЙ, Sivkov AV, Bliumberg BI, Kazikhinorov AA, Izmailov AA, Boiarko AV, Abzalilov RA. Results of open multicenter study of the safety of doxazosin in combination with indigal in men with stages I-II prostatic adenoma. *Urologiia.* 2013 Mar-Apr;(2):42–4, 46.
90. Аполихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Киселев В.И., Ощенко В.Н., Кешишев Н.Г., Костин И.Е., Шкабко О.В., Муйжнек Е.Л., Друх В.М. Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при простатической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы//Эффективная фармакотерапия в урологии, №3 сентябрь 2009, С. 2–6.

Статья поступила в редакцию 24.09.2013