

# Вторинна хіміопрофілактика раку передміхурової залози: клінічна ефективність фітохімічних сполук

А.І. Бойко<sup>1,2</sup>, А.О. Губарь<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут урології», м. Київ

<sup>3</sup>Запорізький державний медичний університет

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і рак передміхурової залози (РПЗ) відносяться до основних проблем сучасної урології, що перш за все зумовлено високою поширеністю даних захворювань. Для оцінювання клінічної ефективності, морфологічних ефектів і безпеки онкопротектора Епігалін® у дослідження були включені 68 пацієнтів із ДГПЗ і РПЗ, які були рандомізовані на дві групи: група I (36 пацієнтів) вживала Епігалін® по 2 капсули 2 рази на день, група II (32 пацієнти) – плацебо, також по 2 капсули 2 рази на день. Середній вік пацієнтів I групи склав 63,12±3,76 року, II групи – 64,11±4,89 року. На тлі застосування препарату Епігалін® відзначено зниження частоти розвитку РПЗ в порівнянні з групою плацебо. Отримані дані достовірно свідчать про на можливість досягнення регресії простатичної інтраепітеліальної неоплазії (дисплазії) на тлі застосування препарату Епігалін®. Епігалін® є безпечним засобом у пацієнтів з ДГПЗ і супутньою простатичною дисплазією для хіміопрофілактики РПЗ.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, рак передміхурової залози, хіміопрофілактика, Епігалін®.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і рак передміхурової залози (РПЗ) відносяться до основних проблем сучасної урології, що перш за все зумовлено високою поширеністю даних захворювань. Так, у 60-річному віці ДГПЗ зустрічається більш ніж у половини чоловіків, а після 80 років – вже у 80–90%. Методом лікування пацієнтів з помірно вираженими симптомами розладів сечовипускання, а також тих, кому оперативне лікування протипоказано і є високим ризиком через наявність важких супутніх захворювань, є медикаментозна терапія. Отже, великий інтерес представляє розроблення нових лікарських препаратів, здатних впливати як на ДГПЗ, так і на патологічні процеси, що призводять до раку.

ДГПЗ значно поширений патологічний стан, що вражає переважно чоловіків середнього та похилого віку. Дане захворювання супроводжується обструктивними та іритативними симптомами, що істотно знижують якість життя пацієнтів. Ознаки ДГПЗ зустрічаються більш ніж у 50% пацієнтів у віці 51–60 років, і частота цих ознак збільшується до 85–90% у чоловіків старше 80 років. Незважаючи на те, що справжня етіологія ДГПЗ до теперішнього часу залишається неясною, важливу роль у розвитку даного стану пов'язують зі стромальною і залозистою проліферацією клітин в періуретральній зоні передміхурової залози.

Захворюваність на РПЗ стабільно зростає і в США, і в Європі. РПЗ став другою основною причиною всіх пов'язаних з раком випадків смертності чоловіків у західних країнах, що є великою і прогресивною як медичною, так і соціальною проблемою, причому частота його виявлення

постійно зростає. За даними американської статистики від 17% до 20% чоловіків мають ризик захворіти клінічно значущим РПЗ протягом життя, а від 2,82% до 4,73% – померти від цього захворювання. Несприятливий прогноз розвитку локалізованих і поширених форм пухлин підвищує інтерес до програм ранньої ідентифікації потенційно виліковних стадій злоякісного процесу. Скринінг РПЗ залишається предметом дискусії. У цьому аспекті профілактичним заходом, що, можливо, дозволить знизити смертність від РПЗ, є раннє виявлення простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПН). При цьому в більшості досліджень не вдалося встановити, що скринінг РПЗ знижує смертність чоловіків від цього захворювання. Лише в останні роки стали з'являтися роботи, що свідчать про можливість зниження смертності від РПЗ до 20% у результаті скринінгу. Відомо, що в більшості епітеліальних тканин, включаючи передміхурову залозу, з часом спостерігається низка генетичних порушень, що призводять до втрати контролю за функціями клітини, зміни клітинного і тканинного фенотипу від нормальної тканинної структури до початкової дисплазії (LPIN), потім все більш посилюючи до важкої дисплазії (HPIN), поверхневого і, нарешті, інвазивного раку. Так, за даними світової літератури, при повторній біопсії передміхурової залози у пацієнтів з виявленим ПН низького ступеня (LPIN) в 13–30%, а при ПН високого ступеня (HPIN) – у 27–66% випадків, діагностується рак. При цьому наявність ПН високого ступеня при повторних біопсіях підвищує ризик виявлення РПЗ до 70–73%. Описані тканинні трансформації в передміхуровій залозі перебігають протягом тривалого часу: для розвитку ПН потрібно не менше 20 років. Необхідний термін від виникнення LPIN до HPIN та раннього латентного раку становить 10 і більше років, а клінічно значуща карцинома після цього іноді може не визначитися ще від 3 до 15 років. Зазначені особливості перебігу патологічного процесу в передміхуровій залозі представляють добру можливість для спроб корекції передракових станів. Неважко зробити висновок, що розроблення ефективних методів і лікарських агентів, що сприяють нормалізації функціональних і морфологічних характеристик передміхурової залози, дозволить значно знизити захворюваність і летальність від РПЗ.

Хіміопрофілактика – це використання засобів, що уповільнюють прогресування неоплазії, спричиняють реверсію або зупинку розвитку процесів канцерогенезу з метою зниження ризику розвитку інвазивного або клінічно значущого раку. Для цієї мети в якості перспективних розглядаються речовини природного походження: індол-3-карбінол (ІЗС), що міститься в овочах сімейства хрестоцвітних, та найбільш активний з катехінів зеленого чаю – епігаллокатехін-3-галат (EGCG), які є двома діючими компонентами препарату Епігалін®.

До теперішнього часу в світі накопичений цікавий експериментальний і практичний матеріал, що свідчить про потенційну значущість протипухлинної активності ІЗС і EGCG відносно пухлин епітеліального походження. Експериментально і клінічно обґрунтована їхня здатність здійснювати множинне блокування молекулярних механізмів, що стимулюють патологічну клітинну проліферацію і наступний канцерогенез. При комбінованому використанні ІЗС і EGCG ефективно блокують основні (у тому числі гормон-незалежні) сигнальні шляхи, що призводять до патологічної клітинної проліферації, стимулюють апоптоз трансформованих клітин, пригнічують патологічний ангіогенез.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що ІЗС і його основне метаболічне похідне – 3,3'-дііндолілметан – проявляють високу протипухлинну ефективність відносно РПЗ. Установлено, що в умовах *in vitro* ІЗС дозо- і часозалежним чином пригнічують ріст андрогензалежних і андрогеннезалежних клітинних культур передміхурової залози. При цьому пригнічується експресія стимуляторів клітинного циклу – циклінів і циклінозалежних кіназ і, навпаки, підвищується рівень білків – інгібіторів клітинного поділу – p21, p27. Найважливішою біологічною властивістю ІЗС є здатність блокувати проведення в клітинах передміхурової залози андрогензалежних проліферативних сигналів на етапах ініціації їх реалізації за допомогою інгібування експресії андрогенових рецепторів. Як і в інших клітинних системах, ІЗС індукують апоптоз простатичних клітин, опосередкованих системою білків Waf/Bcl, а також блокує сигнальні каскади, що активуються факторами росту і здійснюються за допомогою ядерного фактора транскрипції NF-κB і протеїнкінази Akt. Дані сигнальні шляхи регулюють баланс між клітинним виживанням і загибеллю і розглядаються як додаткова можливість реалізації апоптозу в простатичних клітинах.

Другий компонент препарату Епігалін® – EGCG – не поступається ІЗС в антипроліферативних і проапоптотичних властивостях. Достовірно встановлено, що EGCG, так само як і ІЗС, блокує внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, індуковані поліпептидними ростовими факторами. Здатність EGCG блокувати цитокінзалежні шляхи стимуляції пухлинного росту, а отже, придушувати таким чином і патологічні запальні реакції, доведена ще більш переконливо, ніж для ІЗС. На епітеліальних пухлинних клітинах різного походження встановлено, що EGCG у фізіологічних концентраціях ефективно інгібує експресію ключового ферменту циклу арахідонової кислоти – циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), що стимулюється під дією мітогенних форболових ефірів. Крім того, є дані, що EGCG інгібує TNF-індуковану активацію ядерного фактора транскрипції NF-κB, який є кінцевим ефектором сигнальних шляхів, індукованих не тільки ростовими факторами, але й прозапальних цитокінів.

Що стосується проапоптотичних властивостей EGCG, то для нього також, як і для ІЗС, показана здатність до комітування пухлинних клітин до апоптозу.

Селективна проапоптотична активність EGCG (20–100 мкМ) була виявлена на клітинних моделях гормончутливих і гормонрезистентних клітин РПЗ. При цьому ініціювався той самий каскад подій, що і у випадку з ІЗС.

Слід зазначити, що в більшості робіт, що стосуються цієї проблеми, проапоптотичні властивості EGCG відносно пухлинних клітин тісно пов'язувалися з його перекисидантною активністю, а саме зі здатністю EGCG утворювати реактивні кисневі радикали (аніон-супероксид O<sub>2</sub><sup>-</sup> і перекис водню H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), що спричиняють подальшу загибель пухлинних клітин за допомогою активації процесу перекисного окиснення ліпідів, що входять до складу клітинних мембран.

Ще однією важливою складовою протипухлинної активності препарату Епігалін® є здатність його компонентів

пригнічувати патологічний ріст кровеносних судин, що часто супроводжує гіперпластичні клітинні процеси. У низці експериментальних досліджень було встановлено, що EGCG є ефективним інгібітором фактора росту ендотелію судин VEGF – ключового індуктора ангіогенних процесів – і його рецептора VEGFR. Крім того, EGCG перешкоджає власне самому процесу взаємодії фактора VEGF з рецептором VEGFR. З усього наведеного вище можна зробити висновок, що активні діючі компоненти препарату Епігалін® – ІЗС і EGCG – ефективно блокують основні сигнальні механізми патологічної клітинної проліферації, індукують апоптоз трансформованих клітин, а також пригнічують запальні реакції і патологічний ріст судин, тобто здійснюють множинне блокування основних ланок патогенезу гіперпластичних процесів в тканинах передміхурової залози.

У даний час ІЗС і EGCG призначають переважно з профілактичною та загальнозміцнювальною метою, без усвідомлення дійсності онкопротекторних та антипроліферативних можливостей. У світовій літературі можна знайти безліч доклінічних досліджень, зустрічаються також публікації і доведеної клінічної ефективності. Так, у дослідженні російських учених (2009) продемонстрована антипроліферативна активність ІЗС і EGCG у пацієнтів з ДГПЗ і супутньої простатичною інтраепітеліальною неоплазією, що підтверджено значним поліпшенням морфологічної структури тканини передміхурової залози (позитивна динаміка у 90,9% пацієнтів з НРІН, поліпшення – у 57,1% пацієнтів з ЛРІН) і не зафіксовано жодного випадку зляккісного переродження, у той час як у групі плацебо динаміка негативна і РПЗ був виявлений у 25% пацієнтів. Тому є всі підстави розраховувати на ефективне застосування комбінованого препарату Епігалін® як з метою фармакологічної корекції ДГПЗ, так і профілактики РПЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2013 р. в ДУ «Інститут урології» розпочато роботу з вивчення клінічної ефективності, морфологічних ефектів і безпеки онкопротектору Епігалін® у порівнянні з плацебо у хворих на ДГПЗ і ПІН. Оцінювали вплив застосування препарату на динаміку симптомів порушення функції нижніх сечових шляхів, якість життя хворих, основні уродинамічні показники (максимальна швидкість потоку сечі і об'єм залишкової сечі), рівень ПСА, об'єм передміхурової залози і характер морфологічних ефектів препарату Епігалін® у порівнянні з плацебо. Також оцінювали безпеку препарату Епігалін® на підставі аналізу частоти небажаних явищ, побічних ефектів і динаміки основних параметрів сироватки крові.

Для оцінювання клінічної ефективності, морфологічних ефектів і безпеки препарату Епігалін® в дослідження було включено 68 пацієнтів з ДГПЗ і ПІН, які були рандомізовані на дві групи: група I (36 пацієнтів) вживала Епігалін® по 2 капсули 2 рази на день протягом 3 міс, група II (32 пацієнти) – плацебо, також по 2 капсули 2 рази на день протягом 3 міс. Середній вік пацієнтів I групи склав 63,12±3,76 року, II групи – 64,11±4,89 року.

Критеріями включення в дослідження були :

- вік пацієнтів – старше 50 років;
- наявність симптоматичної, клінічно і морфологічно доведеної ДГПЗ;
- морфологічно доведена наявність НРІН або ЛРІН;
- наявність симптомів за шкалою IPSS – більше 7 балів;
- максимальна швидкість току сечі 5<Q<sub>max</sub><15 мл /с;
- об'єм залишкової сечі – не більше 150 мл;
- об'єм передміхурової залози – більше 35 см<sup>3</sup>;
- рівень ПСА – до 10 нг/мл.

Усі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні та дотримувалися рекомендації лікаря щодо

**Динаміка морфологічних характеристик тканин передміхурової залози в групах дослідження**

Група	Вихідна морфологічна характеристика	Морфологічна характеристика через 6 міс лікування
Епігалін®	HPIN (n=22)	HPIN (n=2)
		ДГПЖ (n=20)
	LPIN (n=14)	HPIN (n=4)
		LPIN (n=2)
Плацебо	HPIN (n=22)	ДГПЖ (n=8)
		HPIN (n=14)
		ДГПЖ (n=4)
	LPIN (n=10)	РПЗ (n=4)
		HPIN (n=2)
		LPIN (n=2)
		ДГПЖ (n=2)
		РПЗ (n=4)

призначеної терапії. При цьому були виключені пацієнти, які раніше піддавалися хірургічним втручанням на органах малого таза, термотерапії, променевої терапії органів таза, мають склероз шийки сечового міхура, збільшення середньої частки передміхурової залози, стриктуру сечівника, ускладнений перебіг ДГПЗ (у тому числі камені і дивертикули сечового міхура, рецидивну сечову інфекцію, хронічну ниркову недостатність, порушення функції верхніх сечових шляхів), онкологічні захворювання (у тому числі РПЗ), значущі кардіо- або цереброваскулярні порушення, психічні захворювання та ураження ЦНС, діабетичну нейропатію, нейрогенні розлади сечовипускання, ниркову і печінкову недостатність, а також інші загрозлив для життя стани. Також були виключені пацієнти, що вживають препарати, які впливають на якість сечовипускання, до моменту дослідження менш ніж за 2 міс до нього (інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази,  $\alpha_1$ -адреноблокатори, рослинні екстракти, холінолітики, антидепресанти, діуретики).

Первинне обстеження (V-1) включало: збір анамнезу, клінічний огляд, пальцеве ректальне дослідження передміхурової залози, стандартизоване оцінювання симптомів за шкалами IPSS і якості життя (QoL), аналіз крові на ПСА, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (креатинін, білірубін, холестерин, АСТ, ГГТ, глюкоза), урофлоуметрію з визначенням залишкової сечі ультразвуковим методом, трансректальну ультрасонографію з визначенням об'єму передміхурової залози.

Кожному пацієнту проводили мультифокальну біопсію передміхурової залози мінімум з 8 точок. Біопсію виконували не раніше ніж за 2 міс до початку вживання препарату. Були застосовані такі методи морфологічного дослідження біоптатів: світлооптичний, морфометричний, імуногістохімічний, цитоспектрофотометричний.

Якщо пацієнт задовольняв усім критеріям включення і не потрапляв ні під один з критеріїв виключення, то його включали в дослідження, проводили етап рандомізації і видавали досліджуваний препарат на 3 міс. Хворих інформували про необхідність правильного і регулярного вживання препарату.

Через 3 міс після початку застосування препарату призначали другий візит (V-2). Обстеження в цілому відповідали такому при V-1, за винятком аналізу на ПСА, аналізу сечі і біопсії передміхурової залози, які не проводили. Оцінювали небажані явища і побічні реакції. Пацієнту видавали препарат на наступні 3 міс.

Візит 3 (V-3) призначали через 6 міс після початку вживання препарату, що досліджували («ефект післядії»). Обстеження відповідали такому при V-1. Також оцінювали небажані явища і побічні реакції.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Метою проведеного дослідження була спроба довести на клінічному матеріалі онкопротекторну та антипроліферативну дію препарату Епігалін® на розвиток РПЗ у пацієнтів з ДГПЗ і ПІН. При оцінці результатів морфологічних змін важливо відзначити, що розподіл хворих в основній і контрольній групах було випадковим і відбувалося методом рандомізації. Дослідження було подвійним сліпим і плацебо-контрольованим: ні дослідник, ні фахівець-морфолог, ні пацієнт не знали – застосовується Епігалін® або плацебо.

Спочатку в I групу (Епігалін®) було включено 14 пацієнтів з ПІН низького ступеня (LPIN) і 22 пацієнти з простатичною інтраепітальною неоплазією високого ступеня (HPIN). II група (плацебо) включала 10 пацієнтів з LPIN і також 22 пацієнти з HPIN. Міжгрупові відмінності у вихідних частках хворих з LPIN і HPIN були статистично незначущі (p> 0,05, критерій Фішера). Після 6 міс лікування повторна біопсія передміхурової залози виявила такі зміни (таблиця):

- у групі хворих, які вживали Епігалін®, з 14 пацієнтів з LPIN у 2 хворих виявлена знову LPIN, у 4 пацієнтів – HPIN, у 8 пацієнтів – тільки ДГПЗ;

- у групі, що одержувала Епігалін®, з 22 пацієнтів з HPIN у 2 хворих повторно виявлена HPIN, а у 20 – тільки ДГПЗ;

- у групі плацебо з 10 пацієнтів з LPIN в 2 випадках повторно діагностовано LPIN, у 2 – HPIN, ще у 2 – тільки ДГПЗ, а у 4 хворих виявлено РПЗ;

- у групі плацебо з 22 пацієнтів з HPIN у 14 хворих повторно виявлена HPIN, у 4 – ДГПЗ, а ще у 4 – РПЗ.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що на першому візиті в обох групах були зафіксовані дві морфологічні характеристики: LPIN і HPIN. В результаті лікування (Епігалін® або плацебо) морфологічна картина погіршилася, покращилася або залишилася незмінною.

За результатами впливу призначеної терапії групи, що одержували Епігалін® і плацебо, суттєво розрізнялися (p=0,002, критерій Манна-Уїтні).

Окремо вивчали відмінність частоти малігнізації в досліджуваних групах. Характерно, що в основній групі випадків малігнізації не відзначено. У контрольній групі (плацебо) зареєстровано 8 випадків розвитку РПЗ (25%). Відмінності за частотою малігнізації між досліджуваними групами виявилися статистично значущими (p=0,039, критерій Фішера).

Суттєве поліпшення морфологічної структури тканини передміхурової залози в основній групі спостерігалося у 20 з 22 пацієнтів з HPIN (90,9%), а поліпшення – у

57,1% пацієнтів з LPIN. У групі плацебо відзначалася протилежна картина. Отримані дані вірогідно свідчать про можливість досягнення регресії ПІН (дисплазії) у пацієнтів з ДГПЗ в результаті застосування препарату Епігалін®.

При аналізі основних загальноклінічних параметрів (IPSS, QoL, Qmax, об'єм передміхурової залози і залишкової сечі, ПСА) відзначалася деяка позитивна динаміка, однак певних відмінностей, як при порівнянні показників у групах до і після лікування, так і між групами, виявлено не було. На фоні застосування онкопротектора Епігалін® особливо слід зазначити, що рівень ПСА майже без змін з незначною тенденцією до зменшення, у той час як у групі плацебо – навпаки тенденція до зростання за межі 10 нг/мл.

**Вторичная химиопрофилактика рака предстательной железы: клиническая эффективность фитохимических молекул**  
**А.И. Бойко, А.А. Губарь**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) относятся к основным проблемам современной урологии, что прежде всего обусловлено высокой распространенностью данных заболеваний. Для оценки клинической эффективности, морфологических эффектов и безопасности онкопротектора Епігалін® в исследование было включено 68 пациентов с ДГПЖ и РПЖ, которые были рандомизированы на две группы: группа I (36 пациентов) принимала Епігалін по 2 капсулы 2 раза в день, группа II (32 пациента) – плацебо, также по 2 капсулы 2 раза в день. Средний возраст пациентов I группы составил 63,12±3,76 года, II группы – 64,11±4,89 года. На фоне применения препарата Епігалін® отмечено снижение частоты развития РПЖ по сравнению с контрольной группой. Полученные данные достоверно свидетельствуют о возможности достижения регрессии простатической интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) на фоне применения препарата Епігалін®. Епігалін® является безопасным средством у пациентов с ДГПЖ и сопутствующей простатической дисплазией для химиопрофилактики РПЖ.

**Ключевые слова:** ДГПЖ, рак предстательной железы, химиопрофилактика, Епігалін®.

Принципово важливо відзначити, що в ході лікування побічних ефектів і небажаних явищ у пацієнтів як I, так і II груп, зареєстровано не було.

**ВИСНОВКИ**

1. На тлі застосування онкопротектора Епігалін® відзначено відсутність прогресування неоплазії та розвитку раку передміхурової залози (РПЗ) у порівнянні з контрольною групою.

2. Отримані дані достовірно свідчать про можливість досягнення регресії простатичної інтраепітеліальної неоплазії – ПІН (дисплазії) на тлі застосування препарату Епігалін®, що підтверджує його антипроліферативні можливості.

3. Епігалін® є безпечним засобом у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози і супутньою простатичною дисплазією для хіміопрофілактики РПЗ.

**Secondary chemoprevention of prostate cancer: clinical efficiency of phytochemical molecules**  
**A.I. Boyko, A.O. Gubar**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa) are the main problems of modern urology, first of all due to the high prevalence of these diseases. To evaluate the clinical efficacy, safety and morphological effects Epigalin® in the study included 68 patients with BPH and PCa, who were randomized into two groups: group I (36 patients) took Epigalin® 2 capsules 2 times a day, group II (32 patients) – placebo as 2 capsules 2 times a day. The average age of patients in group I was 63,12±3,76 year, II group – 64,11±4,89 years. In the background of Epigalin® a reduction in the incidence of prostate cancer compared with control group. Received data reliably indicate the possibility of achieving regression of prostatic intraepithelial neoplasia (dysplasia) in the background of Epigalin®. Epigalin® is a safe tool in patients with BPH and concomitant prostatic dysplasia related to prostate cancer chemoprevention.

**Key words:** BPH, prostate cancer, chemoprevention, Epigalin®.

**Сведения об авторах**

**Бойко Андрей Иванович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 440-30-56, (044) 440-99-16, (050) 529-86-24. E-mail: Boyko.med@gmail.com, priymalnya@kmaro.edu.ua

**Губарь Андрей Александрович** – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (061) 224-64-69, (061) 233-60-07. E-mail: zsmu@zsmu.zp.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells // J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89:1881–1886.
- Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann. NY Acad. Sci., 1999; 889: 204–213.
- Chang X., Tou J.C., Hong C., Kim H.A., Riby J.E., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Di-indolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice, Carcinogenesis, 2005; 26(4): 771–778.
- Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S. et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells // Oncogene, 2001; 20: 2927–2936.
- Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. Clin. Cancer Res. 2002; 8: 1228–123.
- Fujimoto N., Sueoka N., Sueoka E. et al. Lung cancer prevention with (-)-epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 // Int. J. Oncol., 2002; 20: 1233–1239.
- Gupta S., Hussain T., Mukhtar H. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gal- late-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells, Arch. Biochem. Biophys., 2003; 410 (1): 177–185.
- Hong J., Smith T.J., Ho C.T., August D.A., Yang C.S. 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.
- Hsu J.C., Zhang J., Dev A., Wing A., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells // Carcinogenesis, 2005; 26: 1896–1904.
- Jin L., Qi M., Chen D.Z. et al. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice, Cancer Res., 1999; 59: 3991–3997.
- Jung Y.D., Kim M.S., Shin B.A. et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells // Br. J. Cancer, 2001; 84: 844–850.
- Kazi A., Smith D.M., Zhong Q., Dou Q.P. Inhibition of Bcl-XL Phosphorylation by Tea Polyphenols or Epigallocatechin-3-Gallate Is Associated with Prostate Cancer Cell Apoptosis. Mol. Pharmacol., 2002; 62: 765–771.
- Kondo T., Ohta T., Igura K., Hara Y., Kaji K. Tea catechins inhibit angiogene-

Статья поступила в редакцию 17.06.2014

- sis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding, 2002; 180 (2): 139–144.
14. Kundu J.K., Na H.K., Chun K.S., Kim Y.K., Lee S.J., Lee S.S., Lee O.S., Sim Y.C., Surh Y.J. 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–3810.
15. Lamy S., Gingras D., Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation, *Cancer Res*, 2002; 62:381–385.
16. 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.
17. Lee Y.K., Bone N.D., Strega A.K., Shanafelt T.D., Jelinek D.F., Kay N.E. VEGF receptor phosphorylation status and apoptosis is modulated by a green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), in B-cell chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 2004; 104: 788–794.
18. Li Y., Li X., Sarkar F.H. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis // *J. Nutr.*, 2003; 133: 1011–1019.
19. Li Y., Li X., Sarkar F.H. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolyl-methane through the mitochondrial pathway // *Br. J. Cancer*, 2004; 91: 1358–1363.
20. Masuda M., Suzuki M., Lim J.T.E., Weinstein I.B. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Activation of HER-2/neu and Downstream Signaling Pathways in Human Head and Neck and Breast Carcinoma Cells. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 3486–3491.
21. Nachshon-Kedmi M., Fares F.A., Yannai S. Therapeutic activity of 3,3'-diindolylmethane on prostate cancer in an in vivo model. *Prostate*, 2004; 61 (2): 153–160.
22. Nachshon-Kedmi M., Yannai S., Haj A., Fares F.A. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Food Chem. Toxicol.*, 2003; 41:745–752.
23. Nam S., Smith D.M., Dou Q.P. Ester bound-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity in vitro and in vivo // *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 13322–13330.
24. Sah J.F., Balasubramanian S., Eckert R.L., Rorke E.A. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway // *J. Biol. Chem.*, 2004; 279:12755–12762.
25. Sarkar F.H., Li Y. Indole-3-Carbinol and Prostate Cancer // *J. Nutr.*, 2004; 134: 3493S–3498.
26. Sartippour M.R., Shao Z.M., Heber D. et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells // *J. Nutr.*, 2002; 132: 2307–2311.
27. Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D. et al. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention // *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 1997; 29: 111–116.
28. Zhang J., Hsu B.A.J., Kinseth B.A.M., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol induces a G1 cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells. *Cancer*, 2003; 98: 2511–2520.
29. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *N Engl J Med.* – 2009 Mar 26; 360 (13): 1320–8.
30. Аполихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Киселев В.И., Ощепков 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*, 2009. – № 3. – С. 2–6.