

S.O. Ossikbayeva^{1,2}, Z.S. Orynbayeva², S.T. Tuleukhanov¹

¹Department of Biophysics and Biomedicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan;

²Department of Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, USA

E-mail: omirhanovna86@gmail.com

THE MECHANISM OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS ON PROSTATE CANCER

Abstract. Prostate cancer is the most common type of cancers and the second leading cause of cancer-related deaths among men in the US. In Kazakhstan, prostate cancer is at the 6th place. Despite the successful development of technology treatment of other cancers, the incidence of prostate cancer and mortality from this disease has not decreased over the years. This is due to increased resistance of prostate cancer cells to drugs and radiotherapy. This article presents the literature data on the mechanism of action of polyphenolic compounds on prostate cancer cells, in combination with chemotherapy alone and polyphenols themselves. Recent studies have shown that naturally occurring polyphenols are used against many types of cancer worldwide since they possess anti-cancer properties and are not toxic. Polyphenol compounds act as key modulators of signaling pathways and considered as ideal chemoprevention. Of particular interest is the ability of polyphenolic compounds to selectively inhibit the growth of tumor cells. In this connection, the polyphenols are promising for use as not only a preventive means, but also as adjuvants for enhancing the effectiveness of chemotherapy. Polyphenols present in vegetables and beverage products, and antioxidants are the most common in the human diet, they have antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, antitumor and immunomodulatory effects. This article also examined the mechanisms of action of polyphenolic compounds on prostate cancer cells such as stopping the cell cycle, apoptotic activity of polyphenolic compounds and signaling pathways involved in prostate cancer. We present a systematic review of polyphenolic compounds in prostate cancer, focusing on the types of polyphenols, which have a great impact on the prevention and treatment of prostate cancer.

Keywords: metabolism, biology, prostate cancer, polyphenols, carcinogenic, apoptosis, cell cycle, signaling pathway.

С.О. Осикбаева^{1,2}, З.С. Орынбаева², С.Т. Тулеуханов¹

¹Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби Казахстан, Алматы;

²Университет Дрексель, США, Филадельфия

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РАКОВЫЕ КЛЕТКИ ПРОСТАТЫ

Аннотация: Рак предстательной железы – распространенная злокачественная опухоль у мужчин в мире. В США рак предстательной железы является второй причиной смерти от злокачественных опухолей. В Казахстане опухоль простаты занимает 6-е место. Несмотря на успешное развитие технологий лечения ряда других форм рака, распространенность рака простаты и смертность от этой болезни не уменьшаются в течение многих лет. Это связано с повышенной устойчивостью раковых клеток простаты к лекарственным препаратам и лучевой терапии. В статье представлены литературные данные о механизмах действия полифенольных соединений на раковые клетки простаты, как в комбинации с химиотерапией и в отдельности самих полифенолов. Исследования последних лет показали, что полифенолы природного происхождения актуально используются против многих видов рака во всем мире. Так как они обладают противораковыми свойствами и не токсичны. Полифенольные соединения действуют в качестве ключевых модуляторов сигнальных путей и поэтому считаются идеальными химиопрофилактиками. Особый интерес вызывает способность полифенольных соединений к избирательному ингибированию роста опухолевых клеток. В связи с этим полифенолы перспективны для использования не только в качестве профилактических средств, но и в ка-

честве адьювантов для усиления эффективности химиотерапевтических препаратов. Полифенолы присутствуют в продуктах питания и напитков растительного происхождения и являются наиболее распространенными антиоксидантами в рационе человека, обладают противомикробными, противовоспалительными, противовирусными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими эффектами. Также в статье рассматривались действия полифенольных соединений на раковые клетки простаты такие как: остановка клеточного цикла, апоптогенная активность полифенольных соединений и сигнальных путей участвующих в раке простаты. Приводится систематический обзор полифенольных соединений при раке простаты, ориентируясь на виды полифенолов, которые оказывают большое влияние на профилактику и лечение рака простаты.

Ключевые слова: рак простаты, полифенолы природного происхождения, ингибирование, энергетический метаболизм, апоптоз, клеточный цикл, клеточные сигнальные пути

Введение. Рак является сложным заболеванием с участием многочисленных изменения в клеточной физиологии, которое, в конечном счете, приводит к злокачественным опухолям. Вторжение опухолевых клеток в окружающие ткани и отдаленные органы является основной причиной заболеваемости и смертности большинства раковых больных. Биологический процесс, при котором нормальные клетки превращаются в злокачественные раковые клетки, является предметом больших исследовательских усилий в области биомедицинских наук в течение многих десятилетий. Несмотря на многочисленные научно-исследовательские работы, лечение метастатического рака является, сложным по сей день, как они были 40 лет назад [1,2].

Рак предстательной железы (РЖП) является основной причиной мужской смерти от рака в возрасте от 55-74 и выше 75 лет она является второй по значимости причиной смерти в североамериканских мужчин после рака легких и рака бронха [3,4]. По существу все мужчины с прогрессирующим заболеванием, которые прошли через андроген терапии, в конце умирают из-за развития метастатического андроген-независимого рака простаты [5, 6, 7]. Таким образом, высокий уровень смертности от рака предстательной железы связано с активным распространением аденокарциномы предстательной железы, который распространяет в отдаленные органы с предпочтением к костной ткани [8]. Существует большое количество данных, которое указывает на то, что прогрессирование как первичных, так и метастатических опухолей предстательной железы определяется потерей клетки апоптотической потенциала [9-10]. Заболеваемость рака простаты устойчиво возрастает на 3% в год, за что он был назван эпидемиологами “онкологической бомбой замедленного действия”. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 тыс. новых случаев рака предстательной железы и около 200 тыс. человек умирают каждый год [3].

По прогнозам ВОЗ к 2030 году заболеваемость и смертность от РПЖ во всем мире возрастет в 2 раза. Рак предстательной железы – одна из ведущих причин смерти у мужчин пожилого возраста от злокачественных опухолей в Казахстане. В структуре заболеваемости среди всех злокачественных новообразований РПЖ занимает 6-ое ранговое место (5%).

Причины возникновения рака простаты многообразны и окончательно не выяснены. Однако к настоящему моменту накоплено огромное количество фактического материала, проливающего свет на механизмы патогенеза данного заболевания [11-17].

Главными мишенями таргетных противоопухолевых препаратов, избирательно поражающих трансформированные клетки, являются ключевые белковые молекулы. Данная область медицины, протерпевшая бурное развитие в течение последних 10-15 лет благодаря достижениям современной науки, можно лечить злокачественных новообразований способом терапевтического лечения с достаточно большими возможностями соответствующими лекарственными средствами. Некоторые из них уже сейчас активно используются в клинике, а большинство - проходит II-III фазы клинических испытаний, в том числе при раке простаты. С другой стороны, становится все более очевидно, что терапия направленного действия эффективна только тогда, когда “бьет” одновременно по нескольким, минимум трем-четырем, молекулярным мишеням. Ведь в трансформированной клетке выходит из строя не один, а целая группа регуляторных молекулярных механизмов, позволяющих ей выйти из-под контроля репаративных внутриклеточных и иммунных защитных систем и дать начало зарождающейся опухоли. Это означает, что врач-химиотерапевт должен назначить онкологическому больному минимум три-четыре таких препарата. При этом лучше, если они будут действовать на разные звенья канцерогенеза и блокировать разные биологические мишени, например, подавлять пролиферацию, усиливать апоптоз опухолевых

клеток и блокировать опухолевой неоплазии. Однако, при этом каждый из них будет иметь свои ограничения в применении и свой спектр нежелательных побочных эффектов. Другая возможность заключается в том, чтобы назначить таргетный препарат (препараты) в комбинации с препаратами стандартной противоопухолевой гормональной или химиотерапией эффективностью с полифенольными соединениями. Тем не менее, в литературе описано немало примеров более-или-менее успешного использования подобного подхода (правда, пока в основном только в эксперименте), особенно при попытках снижения метастатического потенциала опухолей, в том числе рака простаты и молочной железы, лейкемии [18-23].

Таким образом, изучение рака простаты является актуальной проблемой современной онкологии и биомедицины. В случае прогрессии заболевания, развития метастазов в опухолях клетках все проводимые лечебные работы становятся неэффективными или токсичными. В связи с этим дальнейшее исследование лечения рака предстательной железы, является поиск новых лекарственных мишеней – полифенольных соединений.

Полифенолы природного происхождения при раке простаты. Полифенольные соединения природного происхождения получают все большее внимание в качестве химиопрофилактики из-за низкой токсичностью и высокой переносимостью.

Полифенолы присутствуют в продуктах питания и напитков растительного происхождения (фрукты, овощи, крупы, зелень, специи, бобовые, орехи, оливки, шоколад, чай, кофе и вино) и являются наиболее распространенными антиоксидантами в рационе человека [24]. Эпидемиологические исследования показали, что диета, богатая полифенолами может предотвратить широкий спектр заболеваний человека. Полифенольные соединения оказывают влияние на здоровье человека, включая противомикробным, противовоспалительным, противовирусным, противоопухолевыми и иммуномодулирующими действиями [25-30].

Несмотря на значительный прогресс в разработке противораковых методов лечения, заболеваемость раком продолжает расти во всем мире. В последнее время, химиопрофилактика с использованием природных пищевых веществ рассматривается в качестве практического подхода к сокращению все возрастающей заболеваемости раком. Было подсчитано, что путем внесения изменений в диете, более чем две трети злокачественных опухолей человека, можно было бы предотвратить [31].

Дефект в механизме апоптоза, признается в качестве важной причиной канцерогенеза. Дисрегуляции пролиферации не является достаточным для развития рака, как также требуется подавление апоптотических сигналов. Раковые клетки приобретают устойчивость к апоптозу сверхэкспрессией антиапоптотических белков и / или подавлением или мутации проапоптотических белков. Более глубокое понимание главных событий, вовлеченных в канцерогенез будет способствовать использованию пищевых составляющих в качестве одной из ключевых стратегий предотвращения развития рака. Различные исследования указывают на то, что пищевые компоненты, в частности, фитохимические, могут модулировать сложный многоступенчатый процесс канцерогенеза [32].

Остановка клеточного цикла. Многие растительные полифенолы ингибируют рост опухолевых клеток, вызывая задержку клеточного цикла. При этом механизмы действия полифенольного соединения в разных линиях опухолевых клеток могут отличаться. [33-35], а в клетках эпидермоидной карциномы A431 он вызывал остановку цикла в фазе G1 [33]. При этом механизмы действия полифенольного соединения в разных линиях опухолевых клеток могут отличаться. Так, ресвератрол приостанавливал переход из фазы S в фазу G2 в лейкемических промиелоцитах HL60, в клетках лимфомы U937, в колоректальных раковых клетках CaCo-2, в клетках аденокарцином молочной железы, кишечника, простаты [37-40], а в клетках эпидермоидной карциномы A431 он вызывал арест цикла в фазе G1 [41].

Эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ) вызывает остановку клеточного цикла в клетках многих опухолей человека [40-42]. В клетках карциномы поджелудочной железы ЭГКГ останавливает клеточный цикл в фазе G1, регулируя уровень циклина D1, киназ CDK4, CDK6, ингибиторов CDK p21 и p27 [45]. Уровень белка p21 возрастает под влиянием ЭГКГ также в клетках рака простаты независимо от их чувствительности к андрогенам и от наличия функционально активного гена p53 [43]. Известно, что белок p53, который называют “главным хранителем генома”, в нормальных

клетках при возникновении повреждений ДНК активируется и обеспечивает приостановку клеточного цикла, а ген p21 является его транскрипционной мишенью. Ген p53 инактивирован во многих опухолях, поэтому способность ЭГКГ к индукции белка p21 и к остановке клеточного цикла независимо от гена p53 особенно важна.

Апигенин (4',5,7-тригидроксифлавонон), обнаруженный в сельдерее, петрушке и других овощах, останавливает пролиферацию раковых клеток и усиливает экспрессию белка p21 также p53-независимым путём [46]. В клетках рака простаты его мишенями помимо белка p21 являются ингибиторные белки p27, INK4a/p16 и INK4c/p18, циклины D1, D2, E и циклин-зависимые киназы (CDK2,4,6) [47,48].

В основе действия куркумина, ингибирующего пролиферацию многих раковых клеток *in vitro* и оказывающего противоопухолевые эффекты *in vivo*, лежит его способность осуществлять негативный контроль активности циклинов и циклин зависимых киназ и усиливать экспрессию ингибиторных белков CDKI [49-51].

Апоптогенная активность полифенолов. Многие растительные полифенолы оказывают на предраковые и раковые клетки наряду с цитостатическим действием (арест клеточного цикла) и цитотоксические эффекты, индуцируя их апоптоз. Известно два основных пути апоптоза. В первом случае апоптоз активируется при взаимодействии на поверхности клетки специфических лигандов с рецепторными белками, содержащими “домены смерти” [52]. В частности, после связывания с лигандом, рецептор Fas/APO1/CD95 подвергается тримеризации и рекрутирует белок FADD; это ведёт к образованию надмолекулярного комплекса с прокаспазой-8, что ведёт к её активации; каспаза-8 в свою очередь активирует каспазу-3, центральную “экзекуторную” каспазу клетки [52].

Роль митохондрий в апоптозе является сложным и широко рассмотренным процессом. Поскольку активация митохондрий рассматривалась как “точку возврата” в процесс апоптоза, манипулирование митохондриальной активации с проапоптотическими намерениями было предусмотрено в качестве потенциального терапевтического подхода. Митохондриальный путь апоптоза начинается с коллапса мембранного потенциала митохондрий и сопровождается высвобождением цитохрома C из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки. Кроме того, из митохондрий освобождаются другие индуцирующие апоптоз факторы, например Araf-1. Цитохром c, Araf-1, АТФ и прокаспазы-9 формируют надмолекулярный комплекс (апоптосому), в котором посредством автокатализа активируется каспаза-9. Каспаза-9, как и каспаза-8, активирует центральную каспазу-3, которая запускает процесс разрушения ДНК и цитоскелета клетки ДНКазами и другими каспазами [51]. В процессе апоптоза, ингибирующие эффекты IAPs нейтрализуются второй митохондрией производных активатора каспазы (Smac), прямой IAP-связывающий белок с низкой изоэлектрической точкой (DIABLO) и / или требование к высокой температуре белка-A2, которые высвобождаются из митохондрий [53].

Раковые клетки, как правило, развивают устойчивость к апоптозу за счёт сверхпродукции антиапоптогенных белков и снижения уровня апоптогенных белков. Растительные полифенолы запускают апоптоз опухолевых клеток, воздействуя на разные стадии этого процесса. Важно, что, вызывая гибель раковых клеток, полифенолы (например, куркумин, ЭГКГ, апигенин) не проявляют цитотоксичности в отношении нормальных клеток, т.е. действуют избирательно [54-56].

Полученный к настоящему времени громадный экспериментальный материал, обобщенный в ряде обзоров [57-58], свидетельствует, что некоторые полифенолы оказывают апоптогенное действие, используя множество клеточных мишеней. Благодаря такому плеiotропному эффекту спектр раковых клеточных линий, апоптоз которых индуцируют полифенолы, очень широк. Куркумин вызывает задержку в цитоплазме клеток белка BRCA1, напрямую не участвующего в апоптозе, а отвечающего за репарацию ДНК. Невозможность репарации и служит сигналом к апоптозу. Важно, что, вызывая гибель раковых клеток, полифенолы (например, куркумин, ЭГКГ, апигенин) не проявляют цитотоксичности в отношении нормальных клеток, т.е. действуют избирательно [40-42]. Способность к индукции апоптоза обнаружена у апигенина на модели ксенографтов рака простаты с помощью иммуноферментного метода и Вестерн-блотт анализа [33]. Существуют и различия в действии полифенолов *in vitro* и *in vivo*. Так, ресвератрол, индуцируя апоптоз андроген-чувствительных клеток рака простаты LNCaP *in vitro*, на модели ксенографтов

ингибировал его и усиливал ангиогенез опухолей [58]. При этом в обоих случаях ресвератрол модулировал сигнальные пути, зависимые от андрогеновых рецепторов, и снижал экспрессию активируемых андрогенами генов. По-видимому, активация этого сигнального каскада происходит при низкой концентрации ресвератрола, в то время как активация р53-зависимого сигнального пути, индуцирующего апоптоз, требует значительно более высокой концентрации, не достижимой *in vivo* [58].

Действие полифенолов на сигнальные клеточные пути. Факторы, отвечающие за остановку клеточного цикла, участвующие в апоптозе или способствующие ангиогенезу и метастазированию опухоли, контролируются сигнальными путями, которые входят в существующую в клетке сеть. Одним из факторов, который активирует экспрессию генов, кодирующих COX-2, iNOS, антиапоптотические белки и белки, отвечающие за пролиферацию, является ядерный фактор активации транскрипции NF-κB (NF-kB). В обычных условиях он присутствует в цитоплазме клеток в виде неактивных тримерных комплексов, состоящих из субъединиц p50 и p65 и ингибиторного белка I-κB [58]. В нормальных клетках активация фактора NF-kB происходит в ответ на митогенные и другие стимулы, однако в клетках многих типов опухолей его экспрессия, а значит и экспрессия факторов опухолевого роста в силу разных причин становится основой. В связи с этим фактор NF-kB рассматривается как возможная мишень при поиске противораковых терапевтических и профилактических средств [59]. Обнаружено, что многие полифенольные соединения оказывают на него модулирующее действие. Ресвератрол, например, ингибирует фосфорилирование субъединиц IκBα и p65 фактора NF-kB и снижает его активность в клетках миеломы, в которых фактор NF-kB активен конститутивно [60]. Сходным образом действует куркумин [59-60]. ЭГКГ препятствует деградации субъединицы IκBα и тем самым ингибирует индуцированную TNFα активацию фактора NF-kB [61], а флавоноиды силимарина снижают как индуцированную TNFα, так и конститутивную активацию NF-kB [63]. Следовательно, действие полифенолов в качестве модуляторов пролиферации, апоптоза, воспаления, ангиогенеза и метастазирования может быть опосредовано их эффектами на фактор NF-kB. Полифенолы могут воздействовать на компоненты сигнальных путей, стоящие в их начале, прежде всего на рецепторные тирозинкиназы (RTK) [63]. К ним относятся, в частности, рецепторы васкулярных эндотелиальных ростовых факторов VEGFR, которые включают сигнальный каскад, приводящий к пролиферации эндотелиальных клеток, к их миграции и дифференциации с образованием капиллярных трубок. Показано, что катехины чая ингибируют рецепторы VEGFR [64]. Другой класс RTK включает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), лигандами которого являются трансформирующий фактор роста α (TGF-α) и EGF, рецептор HER2 (лиганд не идентифицирован), а также рецепторы HER3 и HER4. RTK ассоциированы с клеточной мембраной. В нормальных клетках после взаимодействия RTK со специфическими лигандами происходит их автофосфорилирование, результатом которого является активация протеинкиназ соответствующих сигнальных каскадов (Ras/MAPK и PI3K/Akt). Путем последовательного фосфорилирования других протеинкиназ каскада сигнал к активации передается транскрипционным факторам (c-jun, c-fos, ELK, AP-1, NF-kB). В раковых клетках очень часто наблюдается сверхэкспрессия различных RTK и активирующий транскрипцию сигнал становится постоянным. RTK являются мишенями растительных полифенолов. ЭГКГ, например, ингибирует автофосфорилирование рецепторов EGFR, HER2 и HER3 [52]. В результате происходит ингибирование ERK, c-fos, транскрипции циклина D1 и антиапоптотических белков Bcl-X, что становится причиной, соответственно, остановки клеточного цикла на стадии G1 и индукции апоптоза. Ингибитором активации рецептора EGFR является куркумин [37]. Модулирующий эффект растительных полифенолов на экспрессию генов в раковых клетках опосредуется также их воздействием на протеинкиназы сигнальных путей. Так, ресвератрол вызывает снижение уровня металлопротеиназы-9 благодаря ингибированию протеинкиназ JNK и PKC [65]. Антоцианы уменьшают экспрессию фактора VEGF за счет ингибирования каскада PI3K/Akt [66]. Действие катехинов чая на ангиогенез также связано с ингибированием протеинкиназы Akt [67]. ЭГКГ, кроме того, негативно регулирует протеинкиназы NIK, PI3K, PKC, IKK, ERK1/2, p38, JNK [30]. Ингибирование компонентов одного из сигнальных путей, безусловно, влияет и на другие пути, поскольку они взаимосвязаны, а многообразие мишеней полифенолов, по-видимому, не уступает многообразию существующих феноти-

пов опухолей. Так, в клетках опухоли с аномально активированным транскрипционным фактором Stat3 ресвератрол ингибирует каскад сигналов, в котором участвуют Stat3 и протеинкиназа Src [68].

Таким образом, полифенолы действуют как генераторы активных форм кислорода, выполняющих роль вторичных мессенджеров в клеточной сигнальной трансдукции. В клетках рака простаты существует множество мишеней, на которые могут воздействовать полифенольные соединения. Фактор NF- κ B, тем не менее, можно считать центральной мишенью, поскольку он контролирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию, апоптоз, метастазирование опухолей.

Заключение. На основании приведенных литературных данных о механизмах действия полифенольных соединений на раковые клетки можно заключить, что полифенолы природного происхождения обладают большим потенциалом предотвратить риск рака простаты, а также использовать их комбинации с химиотерапией. Подходящая комбинация полифенолов с существующими химиотерапевтическими средствами приведет к уменьшению побочных эффектов, не уменьшая химиотерапевтических эффектов. Кроме того, полифенольные соединения являются перспективными молекулами для химиопрофилактики рака простаты, поскольку они являются безопасными и недорогими.

Развитие рака простаты в основном происходит за счет путей передачи сигналов; следовательно, должны использоваться мульти-целевые подходы, чтобы избежать и предотвратить развитие лекарственной устойчивости. Кроме того многочисленные исследования необходимы, чтобы найти конкретную цель каждого полифенола с тем чтобы разработать комбинированную терапию. Таким образом, объединение диетических полифенолов природного происхождения и их влияние на риск рака простаты и лечения в комбинации с химиопрепаратами являются весьма перспективными средствами для профилактики и лечения рака простаты.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Anand R., Kunnumakkara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmacology Research*. Sep;25(9): 2008. P.2097-116.
- [2] Bailar J.C., Gornik H.L. Cancer undefeated. *New England Journal Medicine*. - May 29; 336(22): 1997. P.1569-74
- [3] Parker S.L., Tong T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 1966. *CA Cancer J Clin* 65: 5-27.
- [4] Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer Journal Clinicians* 60: P.277-300.
- [5] Attar R.M., Takimoto C.H., Gottardis M.M. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clin Cancer Res* 15:2009.P.3251-3255.
- [6] Shen M.M., Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 24:2010. P.1967-2000.
- [7] Trounce I.A., Kim Y.L., Jun A.S., Wallace D.C. Assessment of mitochondrial oxidative phosphorylation in patient muscle biopsies, lymphoblasts, and transmittochondrial cell lines. *Methods Enzymol* 264:1996. P.484-509.
- [8] Bruchovsky N., Snoek R., Rennie P.S., Akakura K., Goldenberg S.L., Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate* 28:1996 (Suppl. 6) P.13-21.
- [9] Koivisto P., Visakorpi T., Rantala I., Isola J. Increased cell proliferation activity and decreased cell death are associated with the emergence of hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 183:1997. P.51-56.
- [10] Palmberg C., Rantala I., Tammela T.L., Helin H., Koivisto P.A. Low apoptotic activity in primary prostate carcinomas without response to hormonal therapy. *Oncol Rep* 7:2000. P.1141-1144.
- [11] Hsing A.W., Chokkalingam A.P. "Prostate cancer epidemiology". *Frontiers in Bioscience*. 11:2006. P.1388–413.
- [12] Hankey B.F., Feuer E.J., Clegg L.X., Hayes R.B., Legler J.M., Prorok P.C., Ries L.A., Merrill R.M., Kaplan R.S. "Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates". *J Natl Cancer Inst*. 91 (12):1999. P.1017–24.
- [13] Breslow N., Chan C.W., Dhom G., Drury R.A., Franks L.M., Gellei B., Lee Y.S., Lundberg S., Sparke B., Stemby N.H., Tulinius H. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *Int J Cancer*. 20 (5):1977. P.680–8.
- [14] Zeegers M.P., Jellema A., Ostrer H. "Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis". *Cancer*. 97 (8):2003. 1894–903.
- [15] Martin R.M., Vatten L., Gunnell D., Romundstad P. "Blood pressure and risk of prostate cancer: cohort Norway (CONOR)". *Cancer Causes Control*. 21 (3):2010. P.463–72.
- [16] Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. "State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention". *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 46 (14):2010. P.2593–604.
- [17] Struwing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M., Timmerman M.M., Brody L.C., Tucker M.A. "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews". *N. Engl. J. Med*. 336 (20):1997. P.1401–8

- [18] De Clercq E. Potential clinical applications of the CXCR4 antagonist bicyclam AMD3100. *Mini Rev Med Chem*, 5:2005. P.805–824.
- [19] Mann J.R., Backlund M.G., DuBois R.N. Mechanisms of disease: Inflammatory mediators and cancer prevention. *Nat Clinical Practice Oncology*, 2:2005. P.202–210.
- [20] K. Neiva, Y.-X. Su and R.S. The Role of Osteoblasts in Regulating Hematopoietic Stem Cell Activity and Tumor Metastasis *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 38 (10): 2005. P.1449-1454.
- [21] Жаманбаева Г.Т., Мурзахметова М.К., Тулеуханов С.Т., Даниленко М.П. Противораковое действие этанольного экстракта листьев облепихи на клетки острой миелоидной лейкемии человека *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2014.-N 8.-С.221-224.
- [22] Sartor C.I. Mechanisms of disease: Radiosensitization by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Nat Clin Pract Oncol*, 1:2004. P.80–87.
- [23] Sun Y.X., Schneider A., Jung Y. et al. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/ CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites *in vivo*. *J Bone Miner Res*, 20:2005. P.318–329.
- [24] Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45: 2005. P.287–306.
- [25] Benvenuto M., Fantini M., Masuelli L., de Smaele E., Zazzeroni F., Tresoldi I., Calabrese G., Galvano F., Modesti A., Bei R. Inhibition of ErbB receptors, Hedgehog and NF-kappaB signaling by polyphenols in cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 18: 2013. P.1290–1310.
- [26] Marzocchella L., Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. Dietary flavonoids: Molecular mechanisms of action as anti- inflammatory agents. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 5:2011. P.200–220.
- [27] Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I., Sacchetti P., Modesti A., Galvano F., Bei R. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Frontiers Bioscience*.17:2012. P.2396–2418.
- [28] Vallianou N.G., Evangelopoulos A., Schizas N., Kazazis C. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Res.*35: 2015.P.645–651.
- [29] Lall R.K., Syed D.N., Adhami V.M., Khan M.I., Mukhtar H. Dietary polyphenols in prevention and treatment of prostate cancer. *International Journal Molecular Science*.16:2015. P.3350–3376.
- [30] Chiurchiu V., Maccarrone M. Chronic inflammatory disorders and their redox control: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal* 15: 2011. P.2605–2641.
- [31] Sarkar F.H. et al. Cell signaling pathways altered by natural chemopreventive agents. *Mutation Research*. 555:2004. P.53–64.
- [32] Mukhtar H. et al. Cancer chemoprevention: future holds in multiple agents. *Toxicology Applied Pharmacology*.158:1999.P:207–210.
- [33] Bode A.M. et al. Targeting signal transduction pathways by chemopreventive agents. *Mutation Research*. 555:2004. P.33–51.
- [34] Ragione F.D., Cucciolla V., Borriello A., Pietra V.D., Racioppi L., Soldati G., Manna C., Galletti P., Zappia V. Resveratrol arrest the cell division cycle at S/G2 phase transition *Biochemical Biophysical Research Communications*. 250:1998. P.53-58.
- [35] Park J.W., Choi Y.J., Jang M.A., Lee Y.S., Jun D.Y., Suh S.I., Baek W.K., Suh M.H., Jin I.N., Kwon T.K. Chemopreventive agent resveratrol a natural product derived from grapes, reversibly inhibits progression through S and G2 phase of the cell cycle in U937 cells *Cancer Letters*. 2001. P.43-49.
- [36] Schneider Y., Vincent F., Duranton B., Badolo L., Gosse F., Bergmann C., Seiler N., Raul F. Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine on human colonic cancer cells *Cancer Lett.*, 158:2000. P:85-91.
- [37] Sgambato A., Ardito R., Faraglia B., Boninsegna A., Wolf F.I., Cittadini A. Resveratrol, a natural phenolic compound, inhibits cell proliferation and prevents oxidative DNA damage *Mutation Research*. 496:2001. P.171-180.
- [38] Ahmad N., Adhami V.M., Afaq F., Feyes D.K., Mukhtar H. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clinical Cancer Research*. V.7: 2001. P.1466 – 1473.
- [39] Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *Jnl of National Cancer Institute* 1997.-Volume 89, Issue 24. P.1881-1886
- [40] Gupta S., Ahmad N., Nieminen A.L., Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells.- *Toxicol Appl Pharmacology*. Apr 1;164(1):2001. P:82-90.
- [41] Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H. Targetting multiple signaling pathway by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate *Cancer Research*, 66:2006. P:2500-2505.
- [42] Shankar S., Suthakar G., Srivastava R.K. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer *Frontiers Bioscience.*, 12:2007. P:5039-5051.
- [43] Takagaki N., Sowa Y., Oki T., Nakanishi R., Yogosawa S., Sakai T. Iron Overload Pattern in Multiple Myeloma at Diagnosis its Important Clinical Associations.-*International Journal Oncology*, 26:2005.P.185-189.
- [44] Shukla S., Gupta S. Molecular targets for apigenin-induced cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell xenograft *Molecular Cancer Therapeutics*.5:2006. P.843-852.
- [45] Shukla S., Gupta S. Apigenin-induced Cell Cycle Arrest is Mediated by Modulation of MAPK, PI3K-Akt, and Loss of Cyclin D1 Associated Retinoblastoma Dephosphorylation in Human Prostate Cancer Cells.-*Cell Cycle*, 6:2007. P.1102-1114.
- [46] Meeran S.M., Katiyar S.K. Cell cycle control as a basic for cancer chemoprevention through dietary agents *Frontiers Bioscience.*, 13:2008. P.2191-2202.

- [47]Salvioli S., Sikora E., Cooper E.L., Franceschi C. Curcumin in Cell Death Processes: A Challenge for CAM of Age-Related Pathologies.-Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 4(2):2007. P.181-190.
- [48]Sa G., Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death.-Cell Division, 3:2008. P.1-14.
- [49]Ujiki M.B., Ding X.Z., Salabat M.R., Bentrem D.J., Golkar L., Milam B., Talamonti M.S., Bell R.H. Jr., Iwamura T., Adrian T.E. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest.- Molecular Cancer, 5:2006. P.1-8.
- [50]Green,D.R. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. Cell, 102, 1-4.
- [51]Choudhuri T., Pal S., Das T., Sa G. (2005) J. Biol. Chem., 280:2000. P.20059-20068.
- [52]Chen C., Shen G., Hebbar V., Hu R., Owuor E.D., Kong A-N.T. Epigallocatechin-3-gallate-induced stress signals in HT-29 human colon adenocarcinoma cells.-Carcinogenesis, 24(8):2003. P.1369-1378.
- [53]Gupta S., Afaq F., Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell cycle deregulatory and apoptosis response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells.-Biochemical Biophys. Res. Commun., 287:2001. P.914-920.
- [54]Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth.-Carcinogenesis, 28(2):2007. P.233-239.
- [55]D'Archivio M., Santangelo C., Scazzocchio B., Vari R., Filesi C., Masella R., Giovannini C. Modulatory Effects of Polyphenols on Apoptosis Induction: Relevance for Cancer Prevention.-International Journal. Mol. Sci., 9:2008. P.213-228.
- [56]Wang T.T.Y., Hudson T.S., Wang T-C., Remsberg C.M., Davies N.M., Takahashi Y., Kim Y.S., Seifried H., Vinyard B.T., Perkins S.N., Hursting S.D. Differential effects of resveratrol on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells in vitro and in vivo.-Carcinogenesis, 29(10):2008. P.2001-2010.
- [57]Brown M., Cohen J., Arun P., Chen Z., Van Waes C. NF- κ B in Carcinoma Therapy and Prevention.-Expert. Opin. Ther. Targets, 12(9):2008. P.1109-1122.
- [58]Bhardwaj A., Sethi G., Vadhan-Raj S., Bueso-Ramos C., Takada Y., Gaur U., Nair A., Shishodia S., Aggarwal B. Resveratrol Inhibits Proliferation, Induces Apoptosis, and Overcomes Chemoresistance Through Down-Regulation of STAT3 and Nuclear Factor-kappaB-Regulated Antiapoptotic and Cell Survival Gene Products in Human Multiple Myeloma Cells.-Blood, 109:2007. P.2293-2302.
- [59]Aggarwal S., Takada Y., Singh S., Myers J.N., Aggarwal B.B. Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling.-International Journal Cancer, 111(5):2004. P.679-692.
- [60]Bharti A.C., Donato N., Singh S., Aggarwal B.B. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor- κ B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis.-Blood, 101:2003. P.1053-1062.
- [61]Ahmad N., Gupta S., Mukhtar H. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor kappaB in cancer cells versus normal cells.- Archives of Biochemistry and Biophysics, 376(2):2000. P.338-346.
- [62]Dhanalakshmi S., Singh R.P., Agarwal C., Agarwal R. Silibinin inhibits constitutive and TNF α -induced activation of NF-kappa B and sensitizes human prostate carcinoma Du145 cells to TNF α -induced apoptosis.- Oncogene, 21(11):2002. P.1759-1767.
- [63]Shimizu M., Shirakami Y., Moriwaki H. Targeting Receptor Tyrosine Kinases for Chemoprevention by Green Tea Catechin, EGCG.-International Journal of Molecular Sciences. 9:2008. P.1034-1049.
- [64]Kojima-Yuasa A., Hua J.J., Kennedy D.O., Matsui-Yuasa I. Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors.-Life Science.73:2003. P.1299-1313.
- [65]Woo J.H., Lim J.H., Kim Y.H., Suh S.I., Min D.S., Chang J.S., Lee Y.H., Park J.W., Kwon T.K. Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC and signal transduction.-Oncogene, 23:2004. P.1845-1853.
- [66]Huang C., Li J., Song L., Zhang D., Tong Q., Ding M., Bowman L., Aziz R., Stoner G.D. Black raspberry extracts inhibit banzo(a) pyrene diol-epoxide-induced activator protein 1 activation and VEGF transcription by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway.- Cancer Research, 66:2006. P.581-587.
- [67]Tang F., 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. Journal Cancer, 106:2003. P.871-878.
- [68]Kotha A., Sekharam M., Cilenti L., Siddiquee K., Khaled A., Zervos A.S., Carter B., Turkson J., Jove R. Resveratrol inhibits Src and Stat3 signaling and induces the apoptosis of malignant cells containing activated Stat3 protein.-Molecular Cancer Ther., 5:2006. P.621-629.

REFERENCES

- [1] Anand R., Kunnumakkara A.B., Sundaram S., Harikumar K.B., Tharakan S.T. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmacology Research.Sep;25(9): 2008. P.2097-116.
- [2] Bailar J.C., Gornik H.L. Cancer undefeated. New England Journal Medicine. - May 29; 336(22): 1997. P.1569-74
- [3] Parker S.L., Tong T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 1966. CA Cancer J Clin 65: 5-27.
- [4] Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer Journal Clinicians 60: P.277-300.
- [5] Attar R.M., Takimoto C.H., Gottardis M.M. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. Clin Cancer Res 15:2009.P.3251-3255.
- [6] Shen M.M., Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. Genes Dev 24:2010. P.1967-2000.
- [7] Trounce I.A., Kim Y.L., Jun A.S., Wallace D.C. Assessment of mitochondrial oxidative phosphorylation in patient muscle biopsies, lymphoblasts, and transmittochondrial cell lines. Methods Enzymol 264:1996. P.484-509.

- [8] Bruchovsky N., Snoek R., Rennie P.S., Akakura K., Goldenberg S.L., Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate* 28:1996 (Suppl. 6) P.13-21.
- [9] Koivisto P., Visakorpi T., Rantala I., Isola J. Increased cell proliferation activity and decreased cell death are associated with the emergence of hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 183:1997. P.51-56.
- [10] Palmberg C., Rantala I., Tammela T.L., Helin H., Koivisto P.A. Low apoptotic activity in primary prostate carcinomas without response to hormonal therapy. *Oncol Rep* 7:2000. P.1141-1144.
- [11] Hsing A.W., Chokkalingam A.P. "Prostate cancer epidemiology". *Frontiers in Bioscience*. 11:2006. P.1388-413.
- [12] Hankey B.F., Feuer E.J., Clegg L.X., Hayes R.B., Legler J.M., Prorok P.C., Ries L.A., Merrill R.M., Kaplan R.S. "Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates". *J Natl Cancer Inst*. 91 (12):1999. P.1017-24.
- [13] Breslow N., Chan C.W., Dhom G., Drury R.A., Franks L.M., Gellei B., Lee Y.S., Lundberg S., Sparke B., Sternby N.H., Tulinius H. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *Int J Cancer*. 20 (5):1977. P.680-8.
- [14] Zeegers M.P., Jellema A., Ostrer H. "Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis". *Cancer*. 97 (8):2003. 1894-903.
- [15] Martin R.M., Vatten L., Gunnell D., Romundstad P. "Blood pressure and risk of prostate cancer: cohort Norway (CONOR)". *Cancer Causes Control*. 21 (3):2010. P.463-72.
- [16] Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. "State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention". *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 46 (14):2010. P.2593-604.
- [17] Struwing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M., Timmerman M.M., Brody L.C., Tucker M.A. "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews". *N. Engl. J. Med.* 336 (20):1997. P.1401-8
- [18] De Clercq E. Potential clinical applications of the CXCR4 antagonist bicyclam AMD3100. *Mini Rev Med Chem*, 5:2005. P.805-824.
- [19] Mann J.R., Backlund M.G., DuBois R.N. Mechanisms of disease: Inflammatory mediators and cancer prevention. *Nat Clinical Practice Oncology*, 2:2005. P.202-210.
- [20] K. Neiva, Y.-X. Su and R.S. The Role of Osteoblasts in Regulating Hematopoietic Stem Cell Activity and Tumor Metastasis *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 38 (10): 2005. P.1449-1454.
- [21] Zhamanbaeva G.T., Murzahmetova M.K., Tuleuhanov S.T., Danilenko M.P. Protivorakovoe dejstvie jetanol'nogo jekstrakta list'ev oblepihi na kletki ostroj mieloidnoj lejkemii cheloveka in vitro // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* 2014.-N 8.-S.221-224.
- [22] Sartor C.I. Mechanisms of disease: Radiosensitization by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Nat Clin Pract Oncol*, 1:2004. P.80-87.
- [23] Sun Y.X., Schneider A., Jung Y. et al. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/ CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. *J Bone Miner Res*, 20:2005. P.318-329.
- [24] Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 45: 2005. P.287-306.
- [25] Benvenuto M., Fantini M., Masuelli L., de Smaele E., Zazzeroni F., Tresoldi I., Calabrese G., Galvano F., Modesti A., Bei R. Inhibition of ErbB receptors, Hedgehog and NF-kappaB signaling by polyphenols in cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 18: 2013. P.1290-1310.
- [26] Marzocchella L., Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. Dietary flavonoids: Molecular mechanisms of action as anti-inflammatory agents. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 5:2011. P.200-220.
- [27] Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I., Sacchetti P., Modesti A., Galvano F., Bei R. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Frontiers Bioscience*. 17:2012. P.2396-2418.
- [28] Vallianou N.G., Evangelopoulos A., Schizas N., Kazazis C. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Res*. 35: 2015. P.645-651.
- [29] Lall R.K., Syed D.N., Adhami V.M., Khan M.I., Mukhtar H. Dietary polyphenols in prevention and treatment of prostate cancer. *International Journal Molecular Science*. 16:2015. P.3350-3376.
- [30] Chiurciu V., Maccarrone M. Chronic inflammatory disorders and their redox control: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal* 15: 2011. P.2605-2641.
- [31] Sarkar F.H. et al. Cell signaling pathways altered by natural chemopreventive agents. *Mutation Research*. 555:2004. P.53-64.
- [32] Mukhtar H. et al. Cancer chemoprevention: future holds in multiple agents. *Toxicology Applied Pharmacology*. 158:1999. P.207-210.
- [33] Bode A.M. et al. Targeting signal transduction pathways by chemopreventive agents. *Mutation Research*. 555:2004. P.33-51.
- [34] Ragione F.D., Cucciolla V., Borriello A., Pietra V.D., Racioppi L., Soldati G., Manna C., Galletti P., Zappia V. Resveratrol arrest the cell division cycle at S/G2 phase transition *Biochemical Biophysical Research Communications*. 250:1998. P.53-58.
- [35] Park J.W., Choi Y.J., Jang M.A., Lee Y.S., Jun D.Y., Suh S.I., Baek W.K., Suh M.H., Jin I.N., Kwon T.K. Chemopreventive agent resveratrol a natural product derived from grapes, reversibly inhibits progression through S and G2 phase of the cell cycle in U937 cells *Cancer Letters*. 2001. P.43-49.
- [36] Schneider Y., Vincent F., Duranton B., Badolo L., Gosse F., Bergmann C., Seiler N., Raul F. Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine on human colonic cancer cells *Cancer Lett.*, 158:2000. P.85-91.

- [37] Sgambato A., Ardito R., Faraglia B., Boninsegna A., Wolf F.I., Cittadini A. Resveratrol, a natural phenolic compound, inhibits cell proliferation and prevents oxidative DNA damage *Mutation Research*, 496:2001. P.171-180.
- [38] Ahmad N., Adhami V.M., Afaq F., Feyes D.K., Mukhtar H. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clinical Cancer Research*.V.7: 2001. P.1466 – 1473.
- [39] Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells . *Jnl of National Cancer Institute* 1997.-Volume 89, Issue 24. P.1881-1886
- [40] Gupta S., Ahmad N., Nieminen A.L., Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells.- *Toxicol Appl Pharmacology*. Apr 1;164(1):2001. P:82-90.
- [41] Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H. Targetting multiple signaling pathway by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate *Cancer Research*, 66:2006. P:2500-2505.
- [42] Shankar S., Suthakar G., Srivastava R.K. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer *Frontiers Bioscience.*, 12:2007. P:5039-5051.
- [43] Takagaki N., Sowa Y., Oki T., Nakanishi R., Yogosawa S., Sakai T. Iron Overload Pattern in Multiple Myeloma at Diagnosis its Important Clinical Associations.-*International Journal Oncology*, 26:2005.P.185-189.
- [44] Shukla S., Gupta S. Molecular targets for apigenin-induced cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell xenograft *Molecular Cancer Therapeutics*.5:2006. P.843-852.
- [45] Shukla S., Gupta S. Apigenin-induced Cell Cycle Arrest is Mediated by Modulation of MAPK, PI3K-Akt, and Loss of Cyclin D1 Associated Retinoblastoma Dephosphorylation in Human Prostate Cancer Cells.-*Cell Cycle*, 6:2007. P.1102-1114.
- [46] Meeran S.M., Katiyar S.K. Cell cycle control as a basic for cancer chemoprevention through dietary agents *Frontiers Bioscience.*, 13:2008. P.2191-2202.
- [47] Salvioli S., Sikora E., Cooper E.L., Franceschi C. Curcumin in Cell Death Processes: A Challenge for CAM of Age-Related Pathologies.-*Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 4(2):2007. P.181-190.
- [48] Sa G., Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death.-*Cell Division*, 3:2008. P.1-14.
- [49] Ujiki M.B., Ding X.Z., Salabat M.R., Bentrem D.J., Golkar L., Milam B., Talamonti M.S., Bell R.H. Jr., Iwamura T., Adrian T.E. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest.- *Molecular Cancer*, 5:2006. P.1-8.
- [50] Green,D.R. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell*, 102, 1–4.
- [51] Choudhuri T., Pal S., Das T., Sa G. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280:2000. P.20059-20068.
- [52] Chen C., Shen G., Hebbar V., Hu R., Owuor E.D., Kong A-N.T. Epigallocatechin-3-gallate-induced stress signals in HT-29 human colon adenocarcinoma cells.-*Carcinogenesis*, 24(8):2003. P.1369-1378.
- [53] Gupta S., Afaq F., Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell cycle deregulatory and apoptosis response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells.-*Biochemical Biophys. Res. Commun.*, 287:2001. P.914-920.
- [54] Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth.-*Carcinogenesis*, 28(2):2007. P.233-239.
- [55] D'Archivio M., Santangelo C., Scazzocchio B., Vari R., Filesi C., Masella R., Giovannini C. Modulatory Effects of Polyphenols on Apoptosis Induction: Relevance for Cancer Prevention.-*International Journal. Mol. Sci.*, 9:2008. P.213-228.
- [56] Wang T.T.Y., Hudson T.S., Wang T-C., Remsberg C.M., Davies N.M., Takahashi Y., Kim Y.S., Seifried H., Vinyard B.T., Perkins S.N., Hursting S.D. Differential effects of resveratrol on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells in vitro and in vivo.-*Carcinogenesis*, 29(10):2008. P.2001-2010.
- [57] Brown N., Cohen J., Arun P., Chen Z., Van Waes C. NF- κ B in Carcinoma Therapy and Prevention.-*Expert. Opin. Ther. Targets*, 12(9):2008. P.1109-1122.
- [58] Bhardwaj A., Sethi G., Vadhan-Raj S., Bueso-Ramos C., Takada Y., Gaur U., Nair A., Shishodia S., Aggarwal B. Resveratrol Inhibits Proliferation, Induces Apoptosis, and Overcomes Chemoresistance Through Down-Regulation of STAT3 and Nuclear Factor-kappaB-Regulated Antiapoptotic and Cell Survival Gene Products in Human Multiple Myeloma Cells.-*Blood*, 109:2007. P.2293-2302.
- [59] Aggarwal S., Takada Y., Singh S., Myers J.N., Aggarwal B.B. Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling.-*International Journal Cancer*, 111(5):2004. P.679-692.
- [60] Bharti A.C., Donato N., Singh S., Aggarwal B.B. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor- κ B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis.-*Blood*, 101:2003. P.1053-1062.
- [61] Ahmad N., Gupta S., Mukhtar H. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor kappaB in cancer cells versus normal cells.- *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 376(2):2000. P.338-346.
- [62] Dhanalakshmi S., Singh R.P., Agarwal C., Agarwal R. Silibinin inhibits constitutive and TNF α -induced activation of NF-kappa B and sensitizes human prostate carcinoma Du145 cells to TNF α -induced apoptosis.- *Oncogene*, 21(11):2002. P.1759-1767.
- [63] Shimizu M., Shirakami Y., Moriwaki H. Targeting Receptor Tyrosine Kinases for Chemoprevention by Green Tea Catechin, EGCG.-*International Journal of Molecular Sciences*. 9:2008. P.1034-1049.
- [64] Kojima-Yuasa A., Hua J.J., Kennedy D.O., Matsui-Yuasa I. Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors.-*Life Science*.73:2003. P.1299-1313.
- [65] Woo J.H., Lim J.H., Kim Y.H., Suh S.I., Min D.S., Chang J.S., Lee Y.H., Park J.W., Kwon T.K. Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC and signal transduction.-*Oncogene*, 23:2004. P.1845-1853.

[66] Huang C., Li J., Song L., Zhang D., Tong Q., Ding M., Bowman L., Aziz R., Stoner G.D. Black raspberry extracts inhibit benzo(a) pyrene diol-epoxide-induced activator protein 1 activation and VEGF transcription by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway.- *Cancer Research*, 66:2006. P.581-587.

[67] Tang F., 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. Journal Cancer*, 106:2003. P.871-878.

[68] Kotha A., Sekharam M., Cilenti L., Siddiquee K., Khaled A., Zervos A.S., Carter B., Turkson J., Jove R. Resveratrol inhibits Src and Stat3 signaling and induces the apoptosis of malignant cells containing activated Stat3 protein.-*Molecular Cancer Ther.*, 5:2006. P.621-629.

С.Ө. Өсікбаева^{1,2}, З.С. Орынбаева², С.Т. Төлеуханов¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы;

²Дрексел университеті, АҚШ, Филадельфия

ҚАТЕРЛІ ҚУЫҚ АСТЫ ІСІГІНЕ ТАБИҒИ ПОЛИФЕНОЛДАР ҚОСЫЛЫСТАРЫНЫҢ ӘСЕР ЕТУ МЕХАНИЗМДЕРІ

Аннотация. Қуық асты безі - әлем бойынша ер адамдарда жиі кездесетін сырқаттың кең таралған түрі. АҚШ-та аталған сырқат қатерлі ісік себептерінен екінші бірін өлімге әкелетін жағдайлар бойынша екінші орында болса, өз елімізде қуық асты безі бойынша өмірден өту қаупі 6-шы орында. Қатерлі ісіктің қай түрі болмасын алдын алу және емдеу жолдары жағынан ғылыми технологиялардың кеңінен дамуына қарамастан аталған сырқаттан қайтыс болу салдары азаймай отыр. Бұл қатерлі ісік клеткаларының емдік препараттар мен сәулелі терапияға төзімділігі ерекшеліктеріне де байланысты. Мақалада полифенолдардың бөлек, сонымен қатар химиотерапиямен үйлескен қосылыстардың қуық асты безіне әсер етуіне әдеби деректері ұсынылған. Соңғы жылдардағы зерттеу жұмыстарының көрсеткіштері табиғи тектес полифенолдар токсинді емес және ісіктің алдын алатын қасиеті болғандықтан антиканцерогендік әсер көрсетеді. Полифенолдық қосылыстар сигналдық жолдарының негізгі модуляторы ретінде әрекет ететін болғандықтан жақсы химио-профилактика болып саналады. Әсіресе қызығушылық тудырып отырғандардың бірі полифенолдық қосылыстар қатерлі қуық асты безінің өсуінің баяулауына арнайы әсер етуі.

Сонымен қатар полифенолдар әсері профилактикалық қана емес химиятерапиялық препараттардың тиімділігін арттыратын адыванттар болып табылады. Полифенолдар тағамдық заттардың, өсімдіктестес сусындардың құрамында болатын антиоксиданттар ретінде кең таралған. Сонымен бірге адамның ағзасына микробқа, қабынуға, вирусқа, қатерлі ісікке қарсы және иммуномодуляторлық әсері бар.

Полифенолдарды қоспа түрінде және қатерлі ісікке қарсы препараттармен бірге қолдану, қатерлі ісіктерді тоқтату, жою барысында тиімді әсер береді.

Төмендегі мақалада полифенолдар қосындыларының немесе полифенолдар мен ісікке қарсы препараттардың қуық асты безі ісігіне: клеткалардың өсуінің тежелуі, сигналдық жолдарға әсері және апоптоз механизмдері туралы айтылған. Қуық асты ісігінің алдын алатын және емдейтін полифенолдың қоспалар түрлеріне назар аудару отырып, қуық асты қатерлі ісігі бойынша полифенол қосылыстарына шолу жасалынды.

Түйін сөздер: қуық асты безі, табиғи полифенолдар, тежелу, энергетикалық метаболизм, апоптоз, клеткалық цикл, клеткалық сигналдық жолдар.

Сведения об авторах:

Осікбаева Сания Омירхановна – PhD студент. Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби,

Орынбаева Зульфия Сейфуллаевна – PhD профессор, Университет Дрексель, США;

Тулеуханов Султан Тулеуханович – доктор биологических наук, профессор. Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби