

О.И. АПОЛИХИН,  
А.В. СИВКОВ,  
Ю.В. КУДРЯВЦЕВ,  
В.И. КИСЕЛЕВ,  
В.Н. ОЩЕПКОВ,  
Н.Г. КЕШИШЕВ,  
И.Е. КОСТИН,  
О.В. ШКАБКО,  
Е.Л. МУЙЖНЕК,  
В.М. ДРУХ

НИИ Урологии  
Росмедтехнологий,  
НИИ Молекулярной  
медицины ММА  
им. И.М. Сеченова,  
Москва

# Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при простатической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы

*Доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) относятся к основным проблемам современной урологии, что прежде всего обусловлено высокой распространенностью данных заболеваний. В этой связи большой интерес представляет разработка новых лекарственных препаратов, способных воздействовать как на ДГПЖ, так и на патологические процессы, приводящие к раку.*

**З**аболеваемость РПЖ стабильно растет и в США, и в Европе. РПЖ стал второй основной причиной всех связанных с раком случаев смертности мужчин в западных странах, что представляет большую и прогрессирующую медицинскую и социальную проблему. Неблагоприятный прогноз развития локализованных и распространенных опухолей повышает интерес к программам ранней идентификации потенциально излечимых стадий злокачественного процесса. Скрининг РПЖ остается предметом дискуссии. При этом в большинстве исследований не удалось показать, что скрининг РПЖ снижает смертность мужчин от этого заболевания. Лишь в последние годы стали появляться работы, указывающие на возможность снижения смертности от РПЖ до 20% в результате скрининга (29).

Известно, что в большинстве эпителиальных тканей, включая предстательную железу, со временем наблюдается ряд генетических нарушений, приводящих к потере

контроля за функциями клетки, изменению клеточного и тканевого фенотипа от нормальной тканевой структуры до начальной дисплазии (LPIN), затем все более усугубляясь до тяжелой дисплазии (HPIN), поверхностного и, наконец, инвазивного рака. Простатическая интраэпителиальная неоплазия, или PIN, – доказанный гистологический предшественник РПЖ. PIN сопутствует ДГПЖ в 43% случаев. У больных с PIN при повторной биопсии через 6 месяцев инвазивный РПЖ выявляется в 35%. При наличии дисплазии высокой степени риск обнаружения РПЖ в течение ближайших 3-5 лет достигает 30-50%, а риск выявления инвазивного РПЖ в течение 10 лет – 80%.

Описанные тканевые трансформации в предстательной железе протекают в течение длительного времени: для развития PIN требуется не менее 20 лет. Необходимый срок от возникновения LPIN до HPIN и раннего латентного рака составляет 10 и более лет, а клинически значимая карцинома после этого иногда может не определяться еще от 3 до 15 лет. Указанные особенности течения патологического процесса в предстательной железе представляют хорошую возможность для попыток коррекции предраковых состояний.

Химиопрофилактика – это использование средств, замедляющих прогрессирование, вызывающих реверсию или ингибирование процессов канцерогенеза с целью снижения риска развития инвазивного или клинически значимого рака. Для этой цели в качестве перспек-

тивных рассматриваются вещества природного происхождения: содержащийся в овощах семейства крестоцветных индол-3-карбинол (I3C) и наиболее активный из катехинов зеленого чая – эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые являются двумя действующими компонентами препарата Индигал.

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности I3C и EGCG в отношении опухолей эпителиального происхождения (2, 4, 6, 10, 16, 27). Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез.

При комбинированном использовании I3C и EGCG эффективно блокируют основные (в том числе гормон-независимые) сигнальные пути, приводящие к патологической клеточной пролиферации, стимулируют апоптоз трансформированных клеток, подавляют патологический ангиогенез. К настоящему моменту идентифицировано большое число молекулярных мишеней, опосредующих неопластические процессы в эпителиальных тканях и ингибируемых I3C и EGCG. Экспериментальными исследованиями показано, что I3C и его основное метаболитическое производное – 3,3'-дииндоллилметан – проявляют высокую противоопухолевую эффективность в отношении

РПЖ (18, 21, 22). Установлено, что в условиях *in vitro* I3C дозо- и времязависимым образом ингибирует рост андроген-зависимых и андроген-независимых клеточных культур предстательной железы. При этом подавляется экспрессия стимуляторов клеточного цикла – циклинов и циклин-зависимых киназ и, напротив, повышается уровень белков-ингибиторов клеточного деления – p21, p27 (4, 28). Важнейшим биологическим свойством I3C является способность блокировать проведение в клетках предстательной железы андроген-зависимых пролиферативных сигналов на самых первых этапах их реализации посредством ингибирования экспрессии андрогеновых рецепторов (9). Как и в других клеточных системах, I3C индуцирует апоптоз простатических клеток (18, 19, 22), опосредованный системой белков Bax/Bcl, а также блокирует сигнальные каскады, активируемые факторами роста и осуществляемые посредством ядерного фактора транскрипции NF-κB (4) и протеинкиназы Akt (5). Данные сигнальные пути регулируют баланс между клеточной выживаемостью и гибелью и рассматриваются как дополнительная возможность реализации апоптоза в простатических клетках (25).

Второй компонент препарата Индигал – эпигаллокатехин-3-галлат – не уступает индол-3-карбинолу в антипролиферативных и проапоптотических свойствах. Достоверно установлено, что EGCG, так же как и I3C, блокирует внутриклеточные сигнальные пути, индуцируемые полипептидными ростовыми факторами (20, 24). Способность EGCG блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции опухолевого роста, а следовательно, подавлять таким образом и патологические воспалительные реакции, доказана еще более убедительно, чем для I3C. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения установлено, что EGCG в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию ключевого фермента цикла арахидоновой кислоты – циклооксигеназы 2 (COX-2), стимулируемого под действием митогенных

форболовых эфиров (8, 14). Кроме того, есть данные, что EGCG ингибирует TNF-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF-κB, который является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых не только ростовыми факторами, но и провоспалительными цитокинами.

Что касается проапоптотических свойств EGCG, то для него так же, как и для I3C, показана способность к коммитированию опухолевых клеток к апоптозу.

Селективная проапоптотическая активность EGCG (20–100 мкМ) была показана на клеточных моделях гормон-чувствительных и гормон-резистентных клеток РПЖ (7, 12). При этом инициировался тот же каскад событий, что и в случае с индол-3-карбинолом.

Следует отметить, что в большинстве работ, касающихся этой проблемы, проапоптотические свойства EGCG в отношении опухолевых клеток тесно увязывались с его прооксидантной активностью, а именно со способностью EGCG образовывать реактивные кислородные радикалы (анион-супероксид  $O_2^-$  и перекись водорода  $H_2O_2$ ), вызывающие последующую гибель опухолевых клеток посредством активации процесса перекисного окисления липидов, входящих в состав клеточных мембран (1, 23).

Еще одной важной составляющей противоопухолевой активности препарата Индигал является способность входящих в его состав компонентов подавлять патологический рост кровеносных сосудов, часто сопровождающий гиперпластические клеточные процессы. В ряде экспериментальных исследований было показано, что эпигаллокатехин-3-галлат является эффективным ингибитором фактора роста эндотелия сосудов VEGF – ключевого индуктора ангиогенных процессов (11, 26) – и его рецептора VEGFR (15, 17). Кроме того, EGCG препятствует собственно самому процессу взаимодействия фактора VEGF с рецептором VEGFR (13).

Из всего вышесказанного можно заключить, что активные действующие компоненты препарата Индигал – I3C и EGCG – эффективно бло-

кируют основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, индуцируют апоптоз трансформированных клеток, а также подавляют воспалительные реакции и патологический рост кровеносных сосудов, т.е. осуществляют множественное блокирование основных звеньев патогенеза гиперпластических процессов в тканях предстательной железы.

В настоящее время I3C и EGCG разрешены к применению в России в качестве биологически активных добавок (БАД). Однако, несмотря на доказанную в преclinical исследованиях эффективность данных соединений в отношении неопластических образований предстательной железы, клинических исследований в этом направлении до настоящего времени проведено не было. Есть все основания рассчитывать на успешное применение комбинированного препарата Индигал с целью фармакологической коррекции ДГПЖ и профилактики РПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008 г. в НИИ Урологии начата работа по изучению клинической эффективности, морфологических эффектов и безопасности Индигала в сравнении с плацебо у больных ДГПЖ и PIN. Оценивали влияние приема препарата на динамику симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, качество жизни больных, основные уродинамические показатели (максимальную скорость потока мочи и объем остаточной мочи), уровень ПСА, объем предстательной железы и характер морфологических эффектов Индигала в сравнении с плацебо. Также оценивали безопасность Индигала на основании анализа частоты нежелательных явлений, побочных эффектов и динамики основных параметров сыворотки крови.

Для оценки клинической эффективности, морфологических эффектов и безопасности Индигала в исследование было включено 34 пациента с ДГПЖ и PIN, которые были рандомизированы на две группы: группа I (18 пациентов) принимала Индигал по 2 капсулы 2 раза в день,

группа II (16 пациентов) – плацебо также по 2 капсулы 2 раза в день. Средний возраст пациентов I группы составил  $64,11 \pm 4,96$  года, II группы –  $62,13 \pm 5,20$  года.

Критериями включения в иссле-

дование были:

- возраст пациентов – старше 50 лет;
- наличие симптоматической, клинически и морфологически доказанной ДГПЖ;
- морфологически доказанное наличие HPIN или LPIN;
- выраженность симптомов по шкале I-PSS – более 7 баллов;
- максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) – более 5 и менее 15 мл/с;
- объем остаточной мочи – не более 200 мл;
- объем простаты – более 25 см<sup>3</sup>;
- уровень ПСА – до 10 нг/мл.

Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании и соблюдали указания врача относительно назначенной терапии. При этом были исключены пациенты, ранее подвергавшиеся хирургическим вмешательствам на органах малого таза, термотерапии, лучевой терапии органов таза, имеющие склероз шейки мочевого пузыря, увеличение средней доли простаты, стриктуру уретры, осложненное течение ДГПЖ (в том числе камни и дивертикулы мочевого пузыря, рецидивирующая мочевиная инфекция, ХПН, нарушение функции верхних мочевых путей), онкологические заболевания (в том числе рак простаты), значимые кардио- или цереброваскулярные нарушения, психические заболевания и поражения ЦНС, диабетическую нейропатию, нейрогенные расстройства мочеиспускания, почечную и печеночную недостаточность, а также другие угрожающие жизни состояния. Также были исключены пациенты, принимающие препараты, влияющие на качество мочеиспускания, к моменту исследования или менее чем за 2 месяца до него (ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы,  $\alpha$ 1-адреноблокаторы, растительные экстракты, холинолитики, антидепрессанты, диуретики).

Первичное обследование (V1) включало: сбор анамнеза, клинический осмотр, пальцевое ректальное исследование предстательной железы, стандартизированную оценку симптомов по шкалам I-PSS и качества жизни (QOL), анализ крови на ПСА, общий анализ крови, об-

щий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, холестерин, АСТ, ГГТ, глюкоза), урофлоуметрию с определением остаточной мочи ультразвуковым методом, трансректальную ультразвусонографию с определением объема предстательной железы.

Каждому пациенту производилась мультифокальная биопсия предстательной железы минимум из 6 точек. Биопсия выполнялась не ранее чем за 3 месяца до начала приема препарата. Были применены следующие методы морфологического исследования биоптатов: светооптический, морфометрический, иммуногистохимический, цитоспектрофотометрический.

Если пациент удовлетворял всем критериям включения и не попадал ни под один из критериев исключения, то его включали в исследование, проводили этап рандомизации и выдавали исследуемый препарат на 3 месяца. Больные информировались о необходимости правильного и регулярного приема препарата.

Через 3 месяца после начала приема препарата назначался второй визит (V2). Обследование в целом соответствовало таковому при V1, за исключением анализа на ПСА, анализа мочи и биопсии предстательной железы, которые не проводились. Оценивали нежелательные явления и побочные реакции. Пациенту выдавался препарат на последующие 3 месяца.

Визит 3 (V3) назначался через 6 месяцев после начала приема исследуемого препарата. Обследование соответствовало таковому при V1. Также оценивали нежелательные явления и побочные реакции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью проведенного исследования была попытка доказать на клиническом материале профилактическое действие Индигала на развитие РПЖ у пациентов с ДГПЖ и PIN. При оценке результатов морфологических изменений важно отметить, что распределение больных в основной и контрольной группах было случайным и происходило методом рандомизации. Исследование было двойным слепым и плацебо-контролируемым:

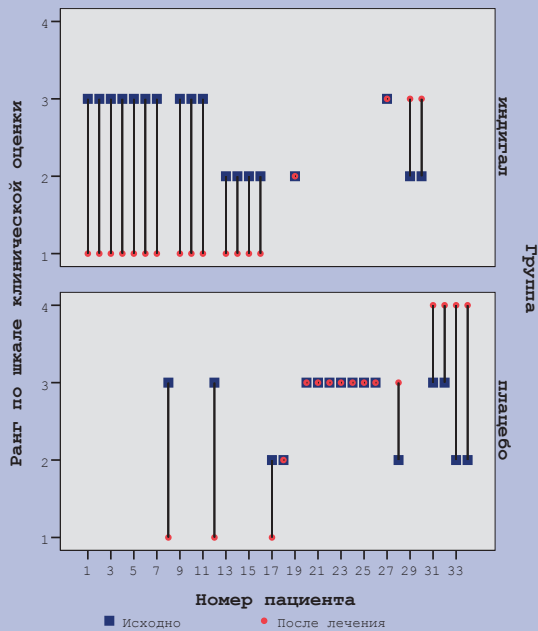


Рисунок 1. Изменение морфологической характеристики в группах Индигала и плацебо в ходе лечения

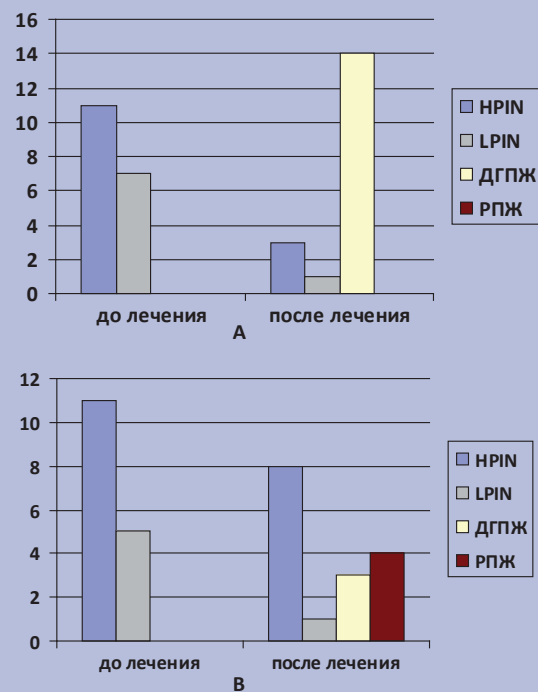


Рисунок 2. Изменение состава групп до и после лечения, в зависимости от морфологической структуры ткани простаты (А – Индигал, В – плацебо)

# Индигал®



- Блокирует гормон-зависимые и гормон-независимые пролиферативные процессы в ткани предстательной железы при ДГПЖ
- Стимулирует апоптоз в ткани предстательной железы
- Тормозит патологический неоангиогенез
- Предупреждает развитие рака предстательной железы в составе комплексной терапии

Телефон горячей линии **8-800-555-05-03**



ЗАО «МираксФарма»  
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5  
Тел.: +7 (495) 721 20 58  
[www.mirax-pharma.ru](http://www.mirax-pharma.ru)  
[www.indigal.ru](http://www.indigal.ru)



**Таблица 1. Варианты клинического ответа в ходе лечения**

№	Изменение клинического состояния	Описание	Оценка клинического изменения
1	H-PIN → ДГПЖ	Существенное улучшение	-2
2	L-PIN → ДГПЖ	Улучшение	-1
3	H-PIN → L-PIN	Улучшение	
4	H-PIN → H-PIN или L-PIN → L-PIN	Стабильное течение заболевания	0
5	L-PIN → H-PIN	Ухудшение	+1
6	H-PIN → Рак простаты	Ухудшение	
7	L-PIN → Рак простаты	Существенное ухудшение	+2

**Таблица 2. Динамика морфологических характеристик ткани предстательной железы в исследуемых группах**

Группа	Исходная морфологическая характеристика	Морфологическая характеристика через 6 мес. лечения
Индигал	HPIN (n = 11)	HPIN (n = 1)
		ДГПЖ (n = 10)
	LPIN (n = 7)	HPIN (n = 2)
		ДГПЖ (n = 4)
Плацебо	HPIN (n = 11)	HPIN (n = 7)
		ДГПЖ (n = 2)
		<b>Рак простаты (n = 2)</b>
	LPIN (n = 5)	HPIN (n = 1)
		ДГПЖ (n = 1)
		<b>Рак простаты (n = 2)</b>

ни исследователь, ни специалист-морфолог, ни пациент не знали – принимается Индигал или плацебо.

Изначально в I группу (Индигал) было включено 7 пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой степени (LPIN) и 11 пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (HPIN). II группа (плацебо) включала 5 пациентов с LPIN и также 11 пациентов с HPIN. Межгрупповые отличия в исходных долях больных с LPIN и HPIN были статистически незначимы ( $p > 0,05$ , критерий Фишера). После 6 месяцев лечения повторная биопсия простаты выявила следующие изменения:

- в группе больных, которые принимали Индигал, из 7 пациентов с

LPIN у 1 больного выявлена повторно LPIN, у 2 пациентов – HPIN, у 4 пациентов – только ДГПЖ;

- в группе, получавшей Индигал, из 11 пациентов с HPIN у 1 больного повторно выявлена HPIN, а у 10 – только ДГПЖ;

- в группе плацебо из 5 пациентов с LPIN в 1 случае повторно диагностирована LPIN, в 1 – HPIN, еще в 1 – только ДГПЖ, а у 2 больных выявлен РПЖ;

- в группе плацебо из 11 пациентов с HPIN у 7 больных повторно выявлена HPIN, у 2 – ДГПЖ, а еще у 2 – РПЖ.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что на первом визите в обеих группах были зафиксированы две морфологические характеристики: LPIN и HPIN. В результате лечения (Индигал или плацебо) морфологическая картина ухудшилась, улучшилась или осталась неизменной. Для более детального анализа каждому из четырех возможных морфологических диагнозов по результатам биопсии простаты был присвоен свой ранг: 1 – ДГПЖ, 2 – LPIN, 3 – HPIN, 4 – РПЖ. Всего возможно было 7 вариантов клинического ответа в интервале времени между первым и третьим визитами (см. таблицу 1).

Таким образом, используя данную порядковую шкалу, можно провести оценку и наглядно представить динамику морфологических изменений между первым и третьим визитами (рисунок 1).

По результатам воздействия назначенной терапии группы, получавшие Индигал и плацебо, значительно различались ( $p = 0,002$ , критерий Манн-Уитни).

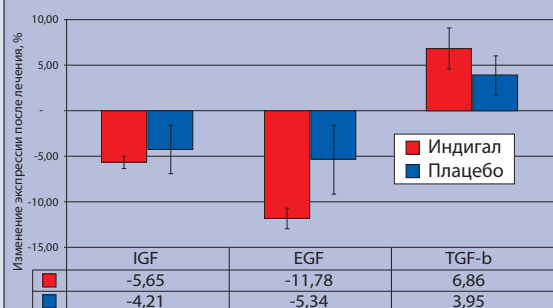
Отдельно изучалось различие частоты малигнизации в исследуемых группах. Характерно, что в основной группе случаев малигнизации не отмечено. В контрольной группе (плацебо) зарегистрировано 4 случая развития РПЖ (25,0%). Различия по частоте малигнизации между исследуемыми группами оказались статистически значимыми ( $p = 0,039$ , критерий Фишера).

Как видно из рисунка 1 и таблицы 2, существенное улучшение морфологической структуры ткани предстательной железы в основной группе наблюдалось у 10 из 11 пациентов с HPIN (90,9%), а улучшение – у 57,1% пациентов с LPIN. В группе плацебо отмечалась обратная картина. Полученные данные достоверно указывают на возможность достижения регрессии простатической интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) у пациентов с ДГПЖ в результате применения Индигала.

В целом изменение распределения пациентов в группах, в зависимости от морфологической структуры ткани предстательной железы, наглядно демонстрирует рисунок 2.

С целью уточнения механизмов влияния Индигала на процесс пролиферации нами проведены иммуногистохимические исследования биопсийных образцов, полученных до и после лечения (у четырех пациентов из каждой группы). Оценивались следующие показатели: фактор IGF (инсулиноподобный фактор роста); фактор EGF (эпидермальный фактор роста); регулирующий фактор TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета).

Уровень экспрессии изучаемого фактора определялся в процентах, вычислялись его изменения между визитами 1 и 3 (рисунок 3).


**Рисунок 3. Результаты иммуногистохимического анализа до и после лечения в группах Индигал и плацебо**

При статистически однородных исходных значениях уровня экспрессии IGF, EGF и TGF- $\beta$  выявлено статистически значимое снижение факторов роста IGF ( $p = 0,004$ , критерий Фишера) и EGF ( $p = 0,002$ , критерий Фишера), а также повышение уровня TGF- $\beta$  ( $p = 0,047$ , критерий Фишера) в группе пациентов, принимавших Индигал. В контрольной группе статистически значимых изменений экспрессии факторов роста не выявлено.

Таким образом, применение Индигала способствует снижению экспрессии факторов IGF и EGF, стимулирующих пролиферативные процессы в ткани предстательной железы. В то же время происходит увеличение экспрессии TGF- $\beta$  (трансформирующего ростового фактора бета), усиливающего апоптоз. Полученные данные достоверного снижения экспрессии факторов роста IGF и EGF и повышения уровня TGF- $\beta$  на фоне при-

ема Индигала говорят о влиянии действующих веществ препарата на основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, а также на индукцию апоптоза трансформированных клеток. Данные изменения, по-видимому, являются одним из механизмов антипролиферативного воздействия Индигала у больных с простатической интраэпителиальной неоплазией.

При анализе основных общеклинических параметров (I-PSS, QOL,  $Q_{max}$ ) объемы простаты и остаточной мочи, (ПСА) отмечалась некоторая положительная динамика, однако достоверных различий, как при сравнении показателей в группах до и после лечения, так и между группами, выявлено не было.


Принципиально важно отметить, что в ходе лечения побочных эффектов и нежелательных явлений у пациентов как I, так и II групп зарегистрировано не было.

## ВЫВОДЫ

- Достоверно продемонстрирована антипролиферативная активность Индигала у больных ДГПЖ и сопутствующей простатической интраэпителиальной неоплазией, что подтверждено снижением экспрессии IGF и EGF и повышением экспрессии TGF- $\beta$  в ткани предстательной железы по сравнению с плацебо.

- На фоне применения Индигала отмечено снижение частоты развития РПЖ по сравнению с контрольной группой.

- Полученные данные достоверно указывают на возможность достижения регрессии простатической интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) на фоне применения Индигала.

- Индигал является безопасным средством у пациентов с ДГПЖ и сопутствующей простатической дисплазией ввиду отсутствия побочных эффектов и нежелательных явлений в ходе лечения. 

## Литература

- 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'-Diindolylmethane 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: 1228-1233.
- 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-gallate-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 angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding. *Oncogene*, 2002; 21(2): 139-144.
- 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 Suppl.1), 3805S-3810.
- Lamy S., Gingras D., Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res.*, 2002; 62: 381-385.
- 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.
- 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.
- 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.
- Li Y., Li X., Sarkar F.H. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolylmethane through the mitochondrial pathway // *Br. J. Cancer*, 2004; 91: 1358-1363.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nam S., Smith D.M., Dou Q.P. Ester bound-containing tea polyphenols potentially inhibit proteasome activity in vitro and in vivo // *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 13322-13330.
- 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.
- Sarkar F.H., Li Y. Indole-3-Carbinol and Prostate Cancer // *J. Nutr.*, 2004; 134: 3493S-3498.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.