

Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов

Г.А. Белицкий, К.И. Кирсанов, Е.А. Лесовая, М.Г. Якубовская

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Марианна Геннадиевна Якубовская tyakubovskaya@mail.ru

Целью представленного обзора является анализ механизмов антиканцерогенного действия флавоноидов и изоцианатов на примере ряда соединений, широко употребляемых в средней полосе. В обзоре приведены данные исследований антиканцерогенного действия этих соединений в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, рассмотрены мишени ингибирования действия химических канцерогенов в цепи их метаболизма, антиоксидантные эффекты флавоноидов, влияние пищевых полифенолов на метаболизм канцерогенных соединений, процессы промоции канцерогенеза и прогрессии опухоли, регуляцию клеточного цикла, цитоскелет и подвижность трансформированных клеток, индукцию апоптоза и неоангиогенез.

Ключевые слова: флавоноиды, изоцианаты, антиканцерогенез, БАДы, токсичность, антиоксиданты, Ah-рецептор

Mechanisms of carcinogenesis prevention by flavonoids

G.A. Belitsky, K.I. Kirsanov, E.A. Lesovaya, M.G. Yakubovskaya

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The mechanisms of anticarcinogenic effects of flavanoids and isocyanates from the plants widely consumed in the midland belt of Russia were reviewed. Data of studies both *in vitro* and *in vivo* were analyzed. Special attention was paid to inhibition of targets responsible for carcinogen metabolic activation, carcinogenesis promotion and tumor progression as well as neoangiogenesis. Besides that the antioxidant properties of flavonoids and their effects on cell cycle regulation, apoptosis initiation and cell mobility were considered.

Key words: flavonoids, isocyanates, carcinogenesis prevention, nutritional supplements, toxicity, antioxidants, Ah-receptor

Генетическое разнообразие человечества определяет, в числе других условий, существование разной степени резистентности отдельных представителей популяции к факторам, вызывающим злокачественный рост. В то же время разная частота и спектр злокачественных опухолей в регионах с различным образом жизни, населенных смешанной популяцией, дает основание считать условия жизни одним из основных факторов канцерогенеза. Это подтверждают и данные об изменении профиля онкологической заболеваемости у мигрантов. Рак желудка, занимающий первое место по частоте заболеваемости в Китае, редко встречается у китайцев, адаптировавшихся в США. При этом у них растет заболеваемость раком толстого кишечника, предстательной железы и опухолями некоторых других органов, характерными для американцев, но редкими в Китае [1]. Такого рода данные являются реальной основой профилактики канцерогенеза путем изменения условий жизни. Решение задачи требует выявления канцерогенных факторов и, при невозможности предотвращения контакта с ними, поиска воздействий, ингибирующих канцерогенез.

С точки зрения профилактики все факторы, вовлеченные в патогенез онкологических заболеваний, можно условно разделить на следующие категории.

1. Известные экзогенные факторы:
 - а) устранимые;
 - б) неустраиваемые.
2. Неизвестные экзогенные факторы.

3. Эндогенные факторы.

К устранимым экзогенным факторам наряду с вредными привычками, обычаями и условиями жизни относятся все профессиональные канцерогенные воздействия. Неустраиваемыми являются природные факторы типа УФ излучения, радиационного фона и канцерогенного загрязнения биосферы.

Выявление неизвестных экзогенных факторов входит в круг задач эпидемиологов и экспериментаторов, за которыми должны следовать профилактические рекомендации. Круг эндогенных факторов известен не полностью и не исчерпывается рецессивными мутациями в онкогенах или супрессорах, генетическим полиморфизмом систем метаболизма ксенобиотиков, свободнорадикальными реакциями, гипо- и гиперметилированием ДНК или aberrантным ацетилированием гистонов.

В случае известных экзогенных факторов типа курения превентивные меры сводятся к его прекращению, в случае профзаболеваний к улучшению условий труда, а при инфицировании желудка *Helicobacter pylori* — к лечению этой инфекции и изменению характера питания, в первую очередь к ограничению потребления поваренной соли.

Более сложно избежать воздействия неустраиваемых природных и антропогенных факторов. Одежда может укрыть от солнечных лучей, но не от космической радиации и загрязнения биосферы промышленными выбросами. То же относится, например, и к эндогенным

факторам типа высокореакционноспособных мутагенных радикалов, образуемых в процессе жизнедеятельности клетки. Состояние проблемы сейчас таково, что мы больше знаем о сильных канцерогенных факторах и об их профилактике, нежели о слабых, составляющих комплекс бытовых воздействий.

Питание и рак: данные эпидемиологии

Несмотря на то, что общий характер питания коррелирует с профилем онкологической заболеваемости, оценка влияния его растительной составляющей, а тем более отдельных ее компонентов, затруднительна. В одних эпидемиологических исследованиях потребление растительной пищи коррелирует с низким уровнем онкологической заболеваемости, в других эта связь отсутствует или сомнительна [1–9].

По-видимому, многофакторность процесса не позволяет эпидемиологам выявлять отдельные компоненты сложной пищевой смеси с относительно слабыми антиканцерогенными свойствами из-за постоянного действия таких же слабых стимуляторов. В связи с этим на данном этапе представляется более конструктивным экспериментальное изучение действия отдельных пищевых компонентов, у которых предполагается наличие антиканцерогенных свойств. Эксперимент обеспечивает более точные результаты за счет исследований на генетически однородных животных, возможности варьировать дозу препарата вплоть до сублетальной и испытывать любые его производные.

В идеале антиканцерогенные препараты длительного приема должны быть нетоксичными, иметь четко установленный механизм действия, предупреждать возникновение опухолей многих локализаций, иметь лекарственную форму, удобную для перорального приема, и невысокую стоимость. Такими свойствами обладают природные полифенолы (флавоноиды и изофлавоноиды), а также изоцианаты, входящие в растительные продукты, которые человечество потребляло на всех стадиях эволюции.

К настоящему времени известно около 6000 флавоноидов. По химическому строению флавоноиды подразделяются на халконы, флавоны, флаваноны, флаванолы, антоцианины и изофлавоны (таблица). Пищевые изоцианаты также представлены широким спектром (большим количеством) соединений растительного происхождения, наибольший интерес из которых представляют индол-3-карбинол и сульфорофан, содержащиеся в крестоцветных растениях.

Целью представленного обзора является анализ механизмов антиканцерогенного действия флавоноидов и изоцианатов на примере ряда соединений, широко употребляемых в средней полосе.

Данные экспериментов *in vivo*

Антиканцерогенные свойства многих флавоноидов и изоцианатов были изучены в эксперименте на животных на моделях индуцированных опухолей лег-

кого, кишечника и молочной железы — наиболее частых онкологических заболеваний в индустриально развитых странах.

Несмотря на наличие ряда противоречивых данных, связанных с условиями эксперимента, все авторы отмечают их антиканцерогенные свойства. Эти соединения ингибировали все фазы канцерогенеза — инициацию, промоцию и прогрессию опухолей [10–12].

У самок крыс сок цитрусовых, а также выделенные из него нарингенин и его гликозид нарингин значительно снижали частоту возникновения и размеры опухолей молочной железы, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом [13, 14]. Защитное действие изофлавонов сои — генестеина и даидзеина на этой модели у взрослых крыс было относительно слабым. Скармливание же генестеина беременным животным значительно повышало резистентность их потомства к 7,12-диметилбенз(а)антрацену. Такой же эффект наблюдался, если генестеин давали крысятам на 2–4-й дни после рождения. В то же время на уже развившуюся гормонзависимую опухоль молочной железы генестеин, который является фитоэстрогеном, оказывал стимулирующее действие [15–17].

Многие данные свидетельствуют о способности флавоноидов ингибировать возникновение рака кожи у мышей после смазывания раствором бенз(а)пирена или 7,12-диметилбензантрацена, опухолей печени у радужной форели, вызванных афлатоксином В1, рака ротовой полости у крыс от 4-хинолин-1-оксида, опухолей легких от бенз(а)пирена и др. [18–21]. На модели опухолей кишечника, вызываемых азоксиметаном, активными ингибиторами оказались кверцетин, диосмин, гесперидин, генестеин, флавоноид красного клевера изорамнетин, а также комплексные продукты из сои и кожи цитрусовых [22–26].

Помимо этого в ряде клинических наблюдений была отмечена способность изорамнетина предотвращать рецидивы и прогрессирование аденом толстого кишечника.

Таким образом, эксперименты на адекватных моделях представляются реальным подходом к созданию эффективных и малотоксичных профилактических препаратов на основе пищевых флавоноидов.

Мишени ингибирования действия химических канцерогенов в цепи их метаболизма

В случае химического канцерогенеза его ингибиторы формально можно разделить на две основные группы. В первую входят агенты, препятствующие эндогенному образованию канцерогенов или предотвращающие их активацию. Во вторую — антипромоторы, препятствующие проявлению потенциальной злокачественности трансформированной клетки и ингибирующие прогрессию опухоли (рис. 1) [12].

К агентам первой группы относятся, например, ингибиторы образования канцерогенных нитрозаминов из пищевых нитратов и нитритов в кислой среде желудочного сока. Из них наиболее исследованы ас-

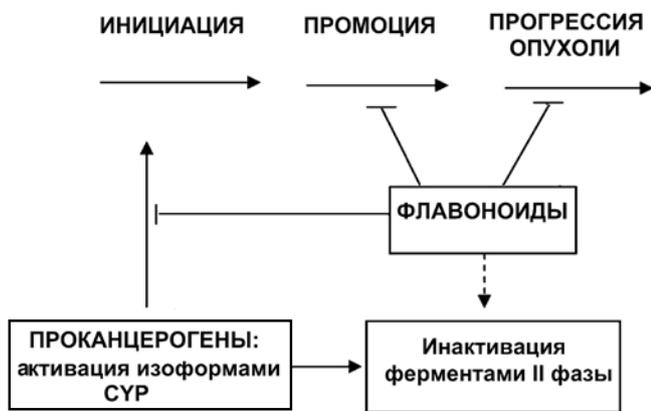


Рис. 1. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов

корбиновая кислота, каротиноиды, ретинол и α -токоферол [27–30].

Среди неустрашимых канцерогенных факторов внешней среды основную массу составляют химические соединения, как природные, так и антропогенные. Одни из них активны в своей первоначальной форме и обозначаются как агенты прямого действия, другие, известные как проканцерогены, инертны и активируются только после метаболической активации ферментами клетки. В силу своей химической инертности эти соединения накапливаются в биосфере и представляют основную опасность для организмов, обладающих развитой системой таких ферментов, в первую очередь млекопитающих.

Метаболические превращения проканцерогенных соединений происходят в несколько стадий, которые подразделяются на активирующие реакции первой

фазы и детоксицирующие второй. Экспрессия активирующих и детоксицирующих ферментов определяется геном рецепторного белка AhR, который является лиганд-активируемым транскрипционным фактором. Белок рецептора имеет многофункциональный домен взаимодействия с лигандами (PAS-домен), и по структуре относится к семейству bHLH (спираль-петля-спираль). С ним связаны две аминокислотные последовательности, одна из которых необходима для переноса комплекса в ядро (nuclear localization sequence NLS), а вторая – для его удаления из ядра (nuclear export sequence NES). Кроме того, рецептор содержит два PAS-домена, которые опосредуют взаимодействие различных факторов транскрипции, и TAD – с-концевой трансактивационный домен (рис. 2) [31].

В неактивной форме AhR находится в комплексе с белком теплового шока HSP90, X-ассоциированным белком 2 (XAP2, AIP) и белком кошаперона p23 (рис. 2). После связывания с лигандом AhR высвобождается из комплекса, димеризуется с ARNT и перемещается в ядро, где образует комплекс, способный связываться с респонсивными элементами (XREs) генов-мишеней, имеющих в промоторной области последовательность 5-TNGCGTG-3. В результате начинается экспрессия каскада ферментных белков, которые среди многих других функций превращают проканцерогенные соединения в реактивные метаболиты. Механизм обратной связи замыкается на репрессоре AhRR, который ингибирует транскрипционную активность AhR, конкурируя с ARNT.

Реакции первой фазы метаболизма, как правило, осуществляются гидроксилирующими ферментами

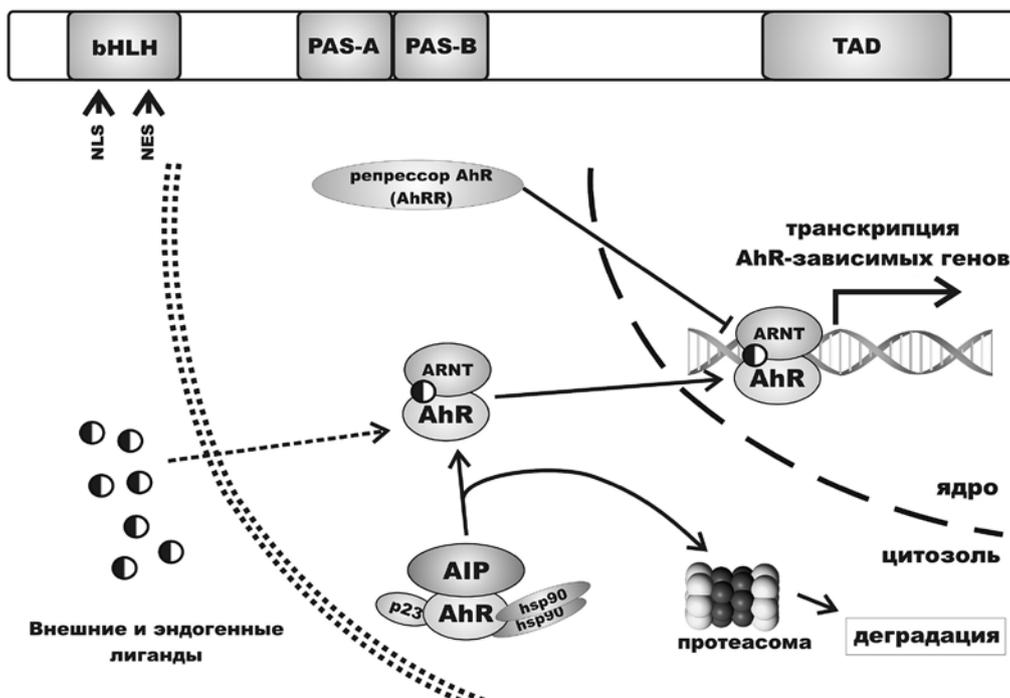


Рис. 2. Структура и схема функционирования рецепторного белка AhR

семейства цитохрома P450 (CYP). Общим для всех этих ферментов является наличие у C-конца консервативного пептидного мотива Phe – X (6–9) – Cys – X – Gly, где X – определенная аминокислота. В типичной монооксигеназной реакции, которую катализируют изоформы CYP, один атом молекулы кислорода взаимодействует с субстратом (RH), а другой восстанавливается до H_2O .

По характеру катализируемых реакций цитохром P450 является оксидазой со смешанной функцией, поскольку в широкий круг катализируемых им процессов входят не только монооксигеназные, но и оксидазные реакции. К первым, наиболее частым, относится окислительное деалкилирование ксенобиотиков с окислением алкильной группы при N-, O- или S-атомах, гидроксילирование циклических соединений, в том числе ароматических, предельных и нитросоединений (рис. 3) [32]. Все это делает цитохром P450 основным инструментом метаболизма гидрофобных ксенобиотиков в клетке. В качестве оксидазы P450 может также генерировать активные формы кислорода, в том числе перекись водорода, супероксидный и гидроксильный радикалы.

Реакции второй фазы метаболизма сводятся в основном к образованию из активных метаболитов гидрофильных конъюгатов, легко выводимых из организма. Они выполняются ферментами, находящимися

в основном в цитоплазме. Эпоксидгидролазы превращают эпоксиды в трансдигидродиолы, которые соединяются затем с глюкуроновой кислотой, глутатионом или сульфатом и экскретируются в виде нейтральных комплексов. Глутатион-S-трансферазы и УДФ-глюкуронилтрансферазы нейтрализуют электрофильные формы канцерогенов соответственно путем образования комплексов с глутатионом или образования глюкуронидов. Аналогичные реакции выполняют ацетилтрансферазы и сульфотрансферазы.

В соответствии с этим, тактика антиканцерогенных воздействий на уровне метаболизма канцерогенов сводится к подавлению реакции метаболической активации проканцерогенов и к стимулированию реакций детоксикации активных метаболитов и прямых канцерогенов. Этой способностью обладают многие флавоноиды – лиганды AhR, эффективно конкурирующие с ксенобиотиками за рецептор и изменяющие процесс их метаболизма в направлении детоксикации.

В течение последних десятилетий накопились данные о роли AhR в промоции канцерогенеза и прогрессии трансформированных клеток, основанные на его способности регулировать многие процессы жизнедеятельности клетки (рис. 4) [31]. Эффекты AhR могут быть прямо противоположными в зависимости от связывания либо с канцерогенными лигандами, либо с ингибиторами канцерогенеза типа пищевых флавоноидов.

неполярный субстрат

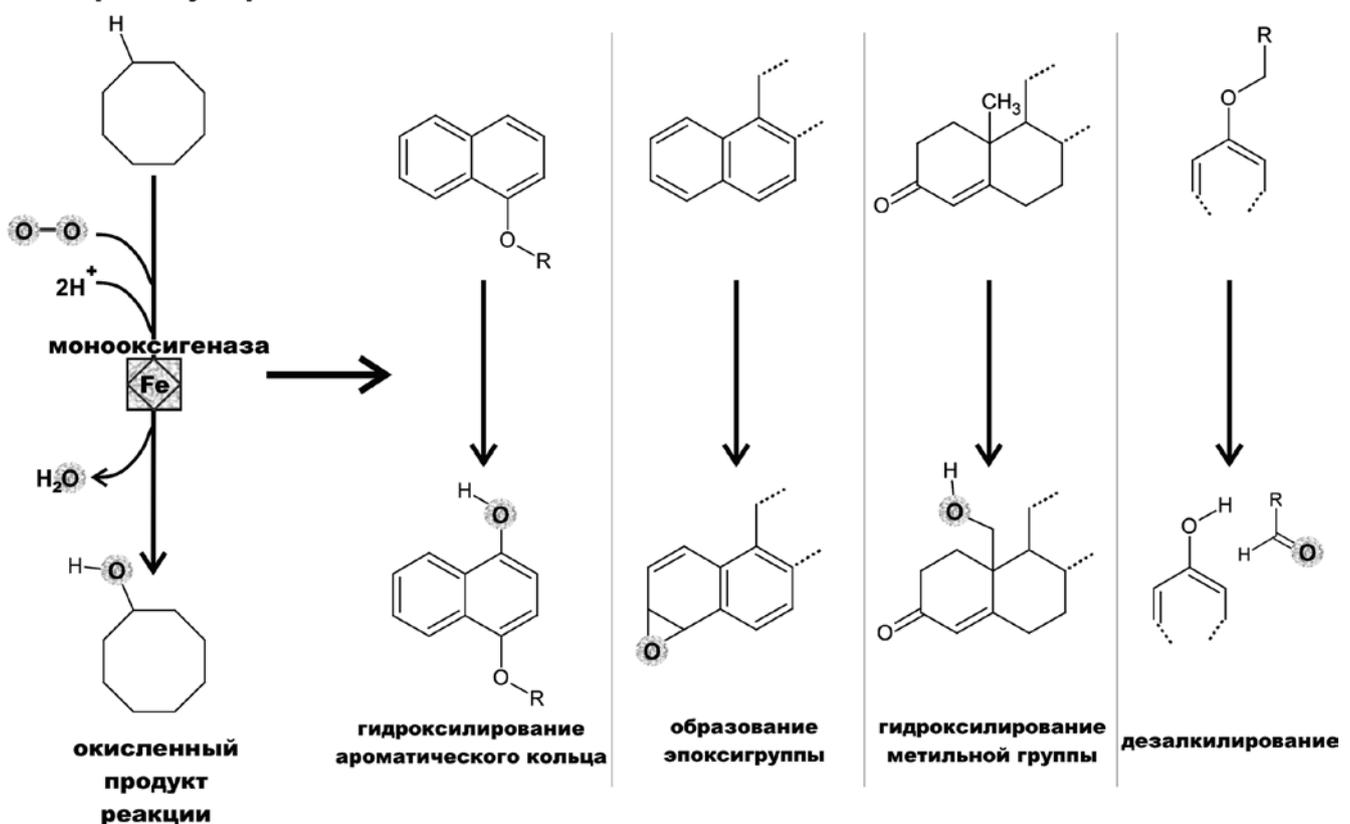


Рис. 3. Реакции, катализируемые системой цитохрома P450

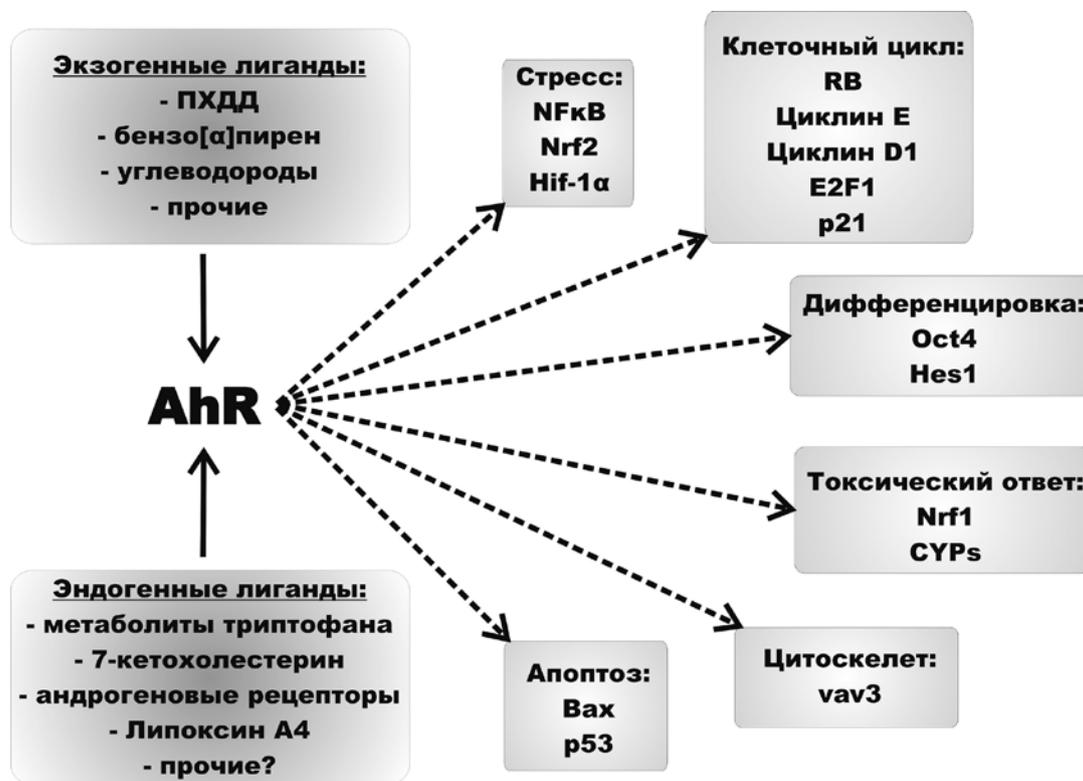


Рис. 4. Диапазон реакций, вызываемых в клетке лигандами AhR

Влияние пищевых полифенолов на метаболизм канцерогенных соединений

Механизм действия флавоноидов многообразен. Как высокоаффинные лиганды AhR, они избирательно ингибируют экспрессию изоформ, активирующих проканцерогены. Тот же механизм лежит и в основе стимуляции экспрессии детоксицирующих ферментов второй фазы метаболизма ксенобиотиков. Возможны и другие варианты. В частности, один из синтетических флавоноидов α -нафтофлавоны (7,8-бензофлавоны) взаимодействует с активным центром P450 и разобщает контакт железа каталитического гема с проканцерогеном, предотвращая таким образом его окислительную активацию [33, 34].

В экспериментах *in vivo* α -нафтофлавоны ингибировали канцерогенное действие всех убиквитарных загрязнителей биосферы — полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), диоксиноподобных и многих других соединений. К сожалению, этот мощный агент не может быть использован для профилактики химического канцерогенеза у человека, поскольку полное ингибирование изоформ P450 сделает невозможным метаболизм половых гормонов, кортикостероидов, холестерина, желчных кислот, ретиноевой кислоты и других необходимых соединений.

Природные флавоноиды обладают более избирательным и мягким действием. В пище наиболее высоко содержание кверцетина, который находится в листовой капусте, брокколи, а также многих других продуктах. Этот полифенол в качестве лиганда AhR может

модифицировать как активирующую, так и детоксицирующую фазы метаболизма проканцерогенов. Конкурируя с ПАУ, кверцетин таким же образом связывается в цитоплазме с AhR-рецептором, проходит в ядро, гетеродимеризуется с AhR-ядерным переносчиком, после чего этот комплекс связывается с респонсивным элементом на ДНК и запускает альтернативную транскрипцию генов, экспрессирующих ферменты обеих фаз метаболизма. Показано, что в клетках, обработанных кверцетином, изменяется профиль метаболизма бенз(а)пирена в результате подавления экспрессии генов семейства P450 и повышенной экспрессии детоксицирующих — GSTM1, GSTM2, GSTT2 и GSTP1, что резко уменьшает повреждение ДНК. Кверцетин обладает также способностью улавливать свободные радикалы и образовывать хелаты железа. По данным отдельных авторов пища, богатая кверцетином, снижает у курильщиков риск заболевания раком легкого [12, 35].

Некоторые флавоноиды избирательно ингибируют экспрессию изоформ CYP, активирующих проканцерогены. В частности, флавоноид нарингенин из цитрусовых в комплексе с AhR связывается с респонсивным элементом изоформы CYP1B1 в его промоторной области. В результате предотвращается действие канцерогенных ПАУ, в том числе и сильнейшего из них — 7,12-диметилбенз(а)антрацена [36]. Относительно гесперитина, флавоноида, находящегося также в цитрусовых, известно, что он по такому же механизму ингибирует кишечный канцерогенез, индуцируемый у крыс 1,2-диметилгидразином [37].

Флавоноиды могут оказывать свое действие и трансплацентарно. Показано, что диета матери влияет на активность ферментных систем вынашиваемого плода и этот эффект сохраняется у потомков. Скармливание беременным мышам кверцетина привело к тому, что у потомков изменился профиль СYP. В печени плодов повысился уровень Cyp1a1, Cyp1b1 и ряда детоксицирующих ферментов. У взрослых мышей активность СYP также была повышена, но в зависимости от пола и типа ткани. У самок в ткани печени сохранился высокий уровень активирующих ферментов Cyp1a1 и Cyp1b1, в то время как в их легких активировались только ферменты детоксикации. По-видимому, трансплацентарное действие кверцетина изменяет еще какие-то механизмы поскольку, несмотря на то, что микросомы печени и легких этих крыс катализировали образование активных метаболитов бенз(а)пирена одинаково с контролем, количество аддуктов ДНК в печени обработанных трансплацентарно кверцетином животных было значительно ниже [38–41].

Ряд канцерогенов, таких как аминифлуорены и ариламины, после активации ферментами СYP образуют с помощью сульфотрансферазы 1A1 (P-PST) нестабильные сульфатные комплексы, разрушающиеся в органах-мишенях с высвобождением активных электрофильных радикалов. Показано, что экспрессия этого фермента ингибируется физетином, галангином, кверцетином, кемпферолом и генистеином, что ослабляет канцерогенный эффект. Некоторые из упомяну-

тых флавоноидов являются также сильными антиоксидантами. Одним из механизмов этого является способность комплекса «AhR+ флавоноид» активировать транскрипционный фактор NRF2, который входит в систему адаптации клеток к окислительному стрессу и связан с большой группой генов – цитопротекторов. При этом AhR непосредственно связывается с промоторной областью NRF2 и стимулирует биосинтез антиоксидантов – гемоксигеназы-1, каталитической регуляторной субъединицы γ -глутамилцистеинсинтетазы, а также НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы, глутатион-трансферазы и других ферментов, участвующих в инактивации окислительных радикалов [42–45].

Ингибирование флавоноидами промоции канцерогенеза и прогрессии опухоли

Флавоноиды взаимодействуют одновременно с несколькими звеньями различных сигнальных путей (рис. 5). Это модулирует сигнальные каскады как на транскрипционном, так и на белковом уровне, и в их действии часто прослеживаются все антиканцерогенные эффекты – от предотвращения инициации канцерогенеза и его промоции до ингибирования прогрессии трансформированных клеток и угнетения роста сформировавшейся опухоли. Одним из механизмов антипромоторного действия флавоноидов является подавление воспаления, которое в случае химического канцерогенеза является одной из наиболее ранних реакций организма. Активированный флавоноидами

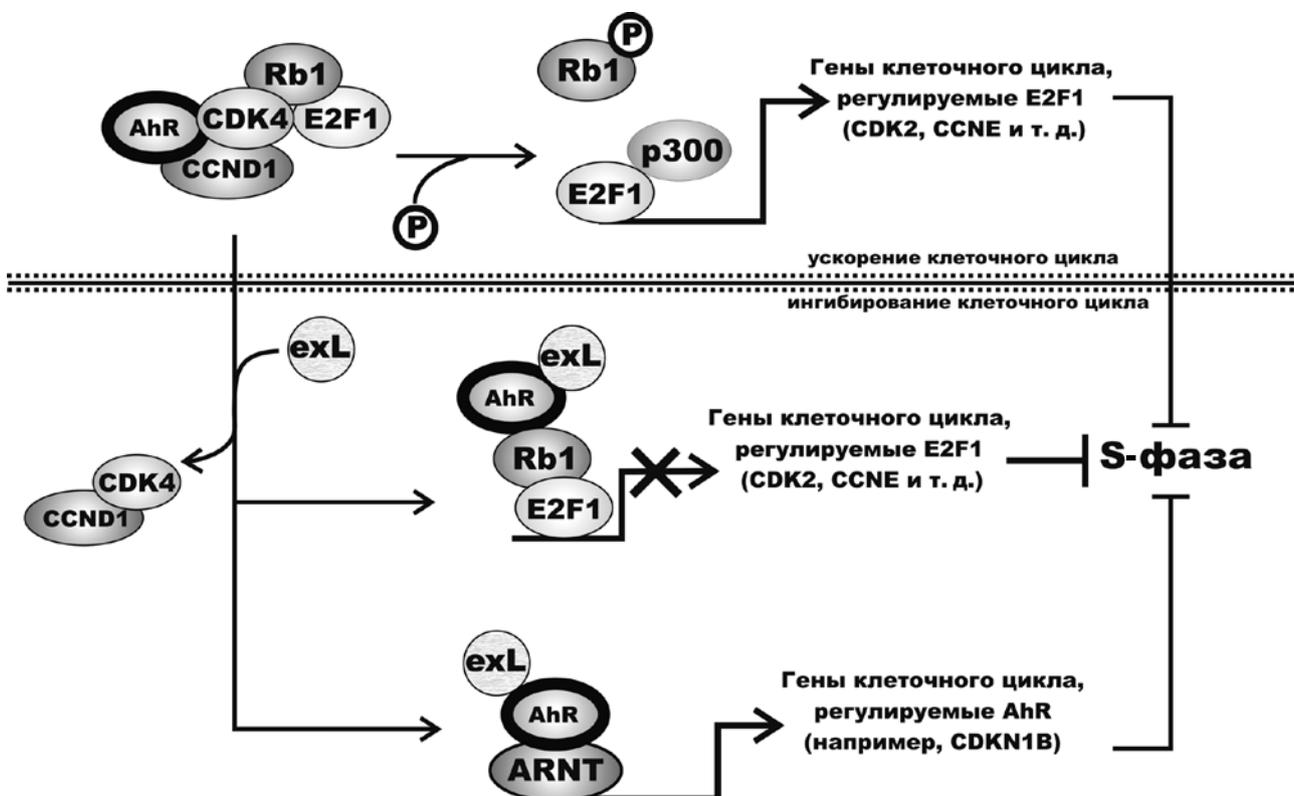


Рис. 5. Участие рецептора AhR в регуляции цикла клеточной пролиферации

AhR ингибирует транскрипционный фактор NF- κ B путем отключения IRAK-киназы — одной из ключевых киназ провоспалительных каскадов, а также непосредственно сигналов медиаторов воспаления, таких как интерлейкины 6, 8 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Ингибируется также экспрессия и активность ферментов, продуцирующих воспалительные медиаторы, в частности, циклооксигеназы-2. Таким действием в наибольшей степени обладают катехины зеленого чая, индол-3-карбинол и сульфорафан [46–48].

Изменяются также пути превращения арахидоновой кислоты в простагландины и лейкотриены, метаболизм стероидных гормонов, холестерина и других эндогенных субстратов, производные которых способствуют выживанию и пролиферации трансформированных клеток [49–51]. Эпигаллокатехин-3-галлат модифицирует также и эпигенетическую составляющую канцерогенеза путем изменения активности ДНК-метилтрансферазы, определяющей процессы гипометилирования ДНК.

Изоцианаты крестоцветных обладают, помимо антиканцерогенных свойств, выражающихся в детоксикации канцерогенных метаболитов, также и противоопухолевым химиотерапевтическим действием. Наиболее интенсивно в этом направлении исследуется сульфорафан, который ингибирует рост опухолей через блокирование клеточного цикла и апоптоз. Этот изоцианат известен также как противовоспалительный агент и антиоксидант [42].

Антиоксидантные эффекты флавоноидов

В ходе окислительных реакций кислород в клетках превращается в гидроксильные радикалы, супероксид-анионы и перекись водорода, которые в физиологических условиях играют роль вторичных мессенджеров, активируя некоторые транскрипционные процессы. При выраженном окислительном стрессе избыток активных радикалов, способных повредить клетку и инициировать ее злокачественное превращение, нейтрализуется системой супероксиддисмутаз, каталазой, глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой. Эти антиоксидантные ферменты экспрессируются в ответ на активацию ядерного эритроид-связанного транскрипционного фактора Nrf2 не только оксидативным стрессом, но и рядом флавоноидов. В результате значительно повышается резистентность клеток к окислительному стрессу и действию многих негеноотоксических канцерогенов, вызывающих такой стресс.

Способность большинства флавоноидов, и в первую очередь чайных катехинов и кверцетина, ослаблять оксидативный стресс в нормальных клетках достаточно высока и сравнима со способностью мощного естественного антиоксиданта — витамина E (альфа-токоферола). К тому же ряд данных свидетельствует о том, что эта защита избирательна в отношении нормальных клеток, тогда как в трансформированных флавоноиды стимулируют окисление липидов мембран с последую-

ющим апоптозом. Очень важно, что флавоноиды из ягод (облепихи, черники, винограда, клюквы, рябины, черноплодной рябины, смородины, гранатов), а также кофе, какао, красного вина и зеленого чая способны проходить через плацентарный барьер и повышать резистентность плодов к окислительному стрессу, причем это свойство сохраняется у потомков во взрослом состоянии [52–54].

Влияние флавоноидов на регуляцию клеточного цикла

Пищевые флавоноиды и изоцианаты из крестоцветных способны ингибировать любую патологическую гиперплазию вне зависимости от вызвавших ее стимулов. Прерывание пролиферативных сигналов происходит по многим путям и в первую очередь по пути, связанному с AhR. В последние годы получено много данных о роли этого рецептора в регуляции клеточного цикла.

Не связанный с экзогенным лигандом AhR стимулирует клеточный цикл путем образования комплекса с CDK4/CCND1/RB1, последующего гиперфосфорилирования RB1 и освобождения связанного с ним фактора транскрипции E2F. В результате соединения с лигандом меняется конформация рецептора, он выходит из комплекса с CDK4/CCND1 и связывается с гипометилированным RB1 [55]. Этот новый комплекс предотвращает вхождение клетки в S-фазу, ингибируя экспрессию белков E2F1-зависимых генов CDK2 и CCNE. Кроме того, AhR, связанный с флавоноидным лигандом, образует комплекс с ARNT и стимулирует транскрипцию ингибитора клеточного цикла CDKNB1 (рис. 5) [56].

Помимо профилактического действия, многие флавоны (хризин, байкалеин, галангин), флавононы (нарингенин) и изофлавоны (генестеин, биоханин A) обладают способностью ингибировать рост малигнизированных клеток. Некоторые из них, в том числе синтетический β -нафтофлавоны, способны ингибировать сигнальный путь PI3K/AKT, активировать MAPK/ERK, прерывая клеточный цикл в фазе G0/G1, и стимулировать старение опухолевых клеток (рис. 6) [57]. Он же вызывает убиквитинирование и деградацию рецептора эстрогенов ER α , а также ингибирует ароматазу (CYP19), что важно для терапии эстрогензависимых опухолей.

Антиканцерогенное и противоопухолевое действие флавоноидов в значительной степени определяется их способностью связываться помимо AhR со многими другими клеточными компонентами. Например, кверцетин непосредственно взаимодействует с протеинкиназами Raf и MEK, что существенно влияет на проведение митотических сигналов [56].

Эпигаллокатехин-3-галлат связывается с ламининами — гетеродимерными гликопротеинами внеклеточного матрикса, играющими существенную роль в пролиферации клеток. Его мишенями являются также виментин и некоторые шапероны. Это приводит

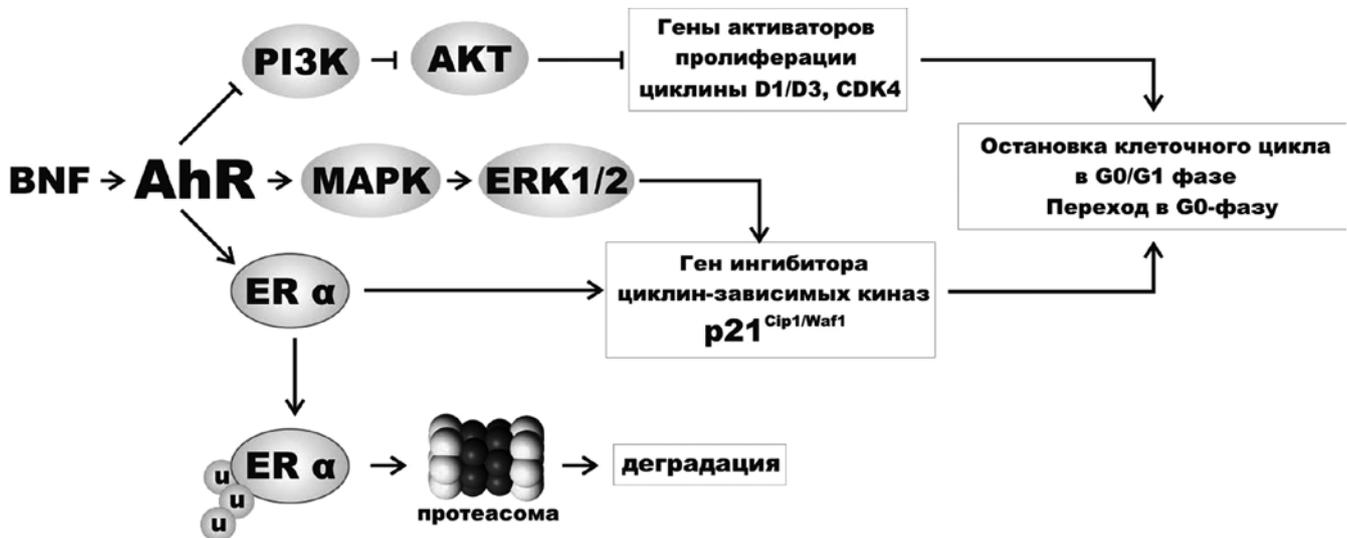


Рис. 6. Механизмы блокирования клеточного цикла β -нафтофлавоном

к блокированию лиганд-рецепторных взаимодействий и сигнальных путей ростовых факторов (рис. 7).

Рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR1, соматомедин), который при помощи эндокринных, аутокринных и паракринных механизмов влияет на размножение и дифференцировку нормальных и опухолевых клеток подобно соматотропному гормону, также является одной из мишеней флавоноидов [58, 59].

Влияние флавоноидов на цитоскелет и подвижность трансформированных клеток

Одним из механизмов инвазии опухолевых клеток является разрушение базальной мембраны с помощью экспрессируемых ими металлопротеиназ. Показано, что этот процесс ингибируется флавоноидами зеленого чая, как в культуре ткани, так и в перевиваемых опухолях. Весьма вероятно, что этот эффект может играть роль в профилактике канцерогенеза путем локализации возникшего трансформированного клона и предотвращении его прогрессии [60–62].

Высокие дозы эпигаллокатехин-3-галлата блокируют также каталитическую активность урокиназы — другого фермента, участвующего в разрушении внеклеточного матрикса. Механизм этого эффекта, по одним данным, определяется его связыванием с каталитической триадой этой гидролазы — гистидином 57, серином 195 и аргинином 35, по другим — более зависит от взаимодействия с транскрипционными факторами AP-1 и NF- κ B, которые подавляют секрецию урокиназы [63, 64].

Индукция апоптоза флавоноидами

Избирательная чувствительность опухолевых и предопухолевых клеток к цитотоксическому действию флавоноидов отмечена многими исследователями. Одно из объяснений состоит в том, что изначально размножение этих клеток связано с изменением немно-

гих систем, например активации отдельных онкогенов или ингибирования супрессоров. Если пути передачи сигналов в этих системах ингибируются флавоноидами, это не должно существенно сказываться на размножении нормальных клеток. В этом плане представляет интерес избирательное цитостатическое действие катехинов зеленого чая на опухолевые клетки, которое связано с их способностью вызывать убиквитинзависимую деградацию циклина D1 и одновременно активировать промотор p21. Кроме того, на ряде моделей в клеточных культурах и в экспериментах *in vivo* продемонстрирована их способность вызывать апоптоз опухолевых клеток через ингибирование антиапоптогенных белков MCL1 и BCL-XL. Галлат эпигаллокатехина ингибирует также фосфорилирование инсулиноподобного фактора роста IGFR1, активация которого наряду с другими процессами ингибирует апоптоз.

Помимо этого, в клинике начинается использование флавоноидов как адъювантных препаратов для усиления эффекта цитостатиков и снижения их побочных токсических эффектов [46, 65, 66].

Ингибирование неоангиогенеза с помощью флавоноидов

Флавоноиды ингибируют ангиогенез в опухолях по нескольким путям. Один связан с их способностью блокировать VEGF и его рецепторы (VEGFR, VEGFR-1 и VEGFR-2). Механизм этого явления изучали на примере действия галлата эпигаллокатехина, который связывает транскрипционный фактор AP-1, после чего тот не может активировать VEGF. Мишенями катехинов зеленого чая являются также дистальные белки этого каскада — VE-кадгерин и Akt. В отсутствие активации эндотелий сосудов опухоли не только прекращает пролиферацию, но и подвергается апоптозу. Существенно, что эти соединения избирательно действуют на эндотелиальные клетки сосудов опухоли

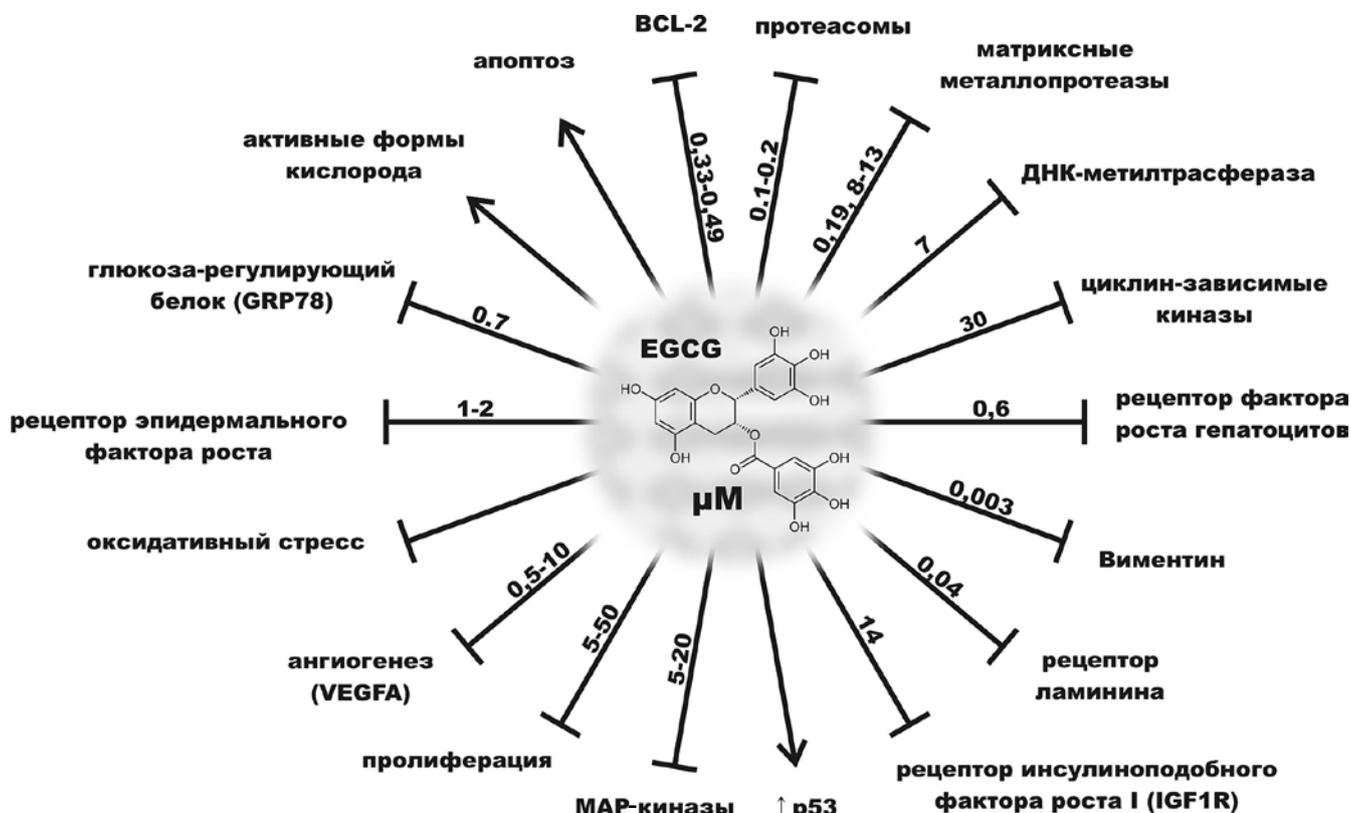


Рис. 7. Мишени эпигаллокатехин-3-галлата и его активные концентрации для ингибирования различных систем и функций клетки: 67LR – 67kDa рецептор ламинина; CDK – циклинзависимая киназа; DNMT – ДНК-метилтрансфераза; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; GRP78 – глюкоза-регулирующий белок, 78kDa; HGFR – рецептор фактора роста гепатоцитов; IGF1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста I; MMP – матриксная металлопротеаза; ROS – активные формы кислорода; VEGFA – A-фактор роста эндотелия сосудов; BCL-2 ингибитор апоптоза. Одиночные цифры означают ингибирующие концентрации *in vitro*. Если даны две величины через тире, то вторая получена в экспериментах на клеточных линиях

и их предшественники, но не на эндотелий нормальных тканей [66–71]. Помимо этого, флавоноиды, связанные с рецептором AhR, могут влиять на естественную противоопухолевую резистентность, повышая активность натуральных киллеров [72].

Токсикология флавоноидов

В количествах, которые содержатся в пищевых продуктах, флавоноиды не вызывают побочных эффектов. В то же время широкое распространение пищевых добавок со сверхвысоким содержанием флавоноидов потребовало тщательного изучения их безопасности. Ранее таких исследований не проводили, так как биологически активные добавки (БАДы) не относятся к лекарственным препаратам. В настоящее время Европейское медицинское агентство совместно с другими регламентирующими службами инициировало исследования в этой области и выяснило, что наряду с описанными выше антиоксидантными, антиканцерогенными и противовоспалительными свойствами некоторые флавоноиды в высоких дозах могут проявлять прооксидантную активность и повреждать не только злокачественные, но и нормальные клетки. При взаимодействии редокс-активных металлов – меди и железа с флавоноидами, возникают реактивные

формы кислорода и феноксильные радикалы. Наиболее чувствительны к перекисному окислению мембраны митохондрий, из которых при этом выходит в цитоплазму цитохром С и инициирует апоптоз. Способность катехинов чая в присутствии переходных металлов стимулировать образование перекиси водорода четко продемонстрирована на модельных системах, тогда как в условиях организма этот эффект выражен значительно слабее. Тем не менее в одном из экспериментов высокие дозы катехинов зеленого чая усилили канцерогенное действие 1,2-диметилгидразина и одного из производных пропилнитрозамина на кишечник крыс, что было отнесено за счет промотирующего действия активных форм кислорода, индуцированных катехинами чая.

Как результат неконтролируемого приема флавоноидов, отмечены случаи печеночной недостаточности, гемолитической анемии, контактного дерматита и осложнений, также связанных с наличием у некоторых флавоноидов эстрогенных свойств. У мужчин могут возникать репродуктивные проблемы, у женщин – опухоли молочной железы.

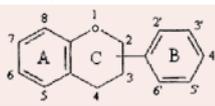
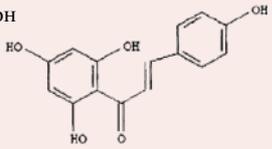
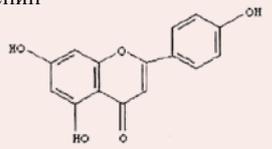
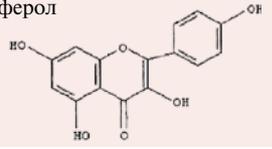
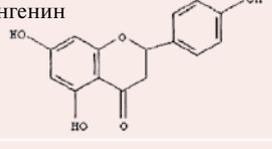
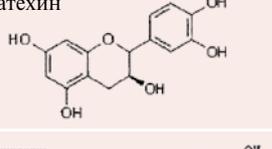
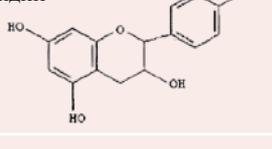
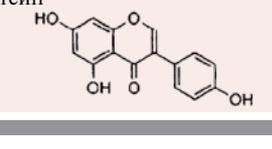
Применение БАДов со сверхвысоким содержанием флавоноидов или изоцианатов не всегда оправданно, поскольку их защитное действие достигается от-

носителем низкими концентрациями (рис. 7). Например, эффективная антиканцерогенная доза эпигаллокатехин-3-галлата составляет у грызунов 4 мг/кг, между тем как в ряде экспериментов используются гепатотоксичные дозы – более 100 мг/кг [73, 74]. В связи с этим для решения вопроса о рациональном содержании антиканцерогенных флавоноидов в БАДах необходимо знать их фармакодинамику и фармакокинетику, чтобы иметь четкое представление о количестве, которое доходит до клеток-мишеней. На рис. 7 показано, что в бесклеточной системе ингибирующий эффект эпигаллокатехин-3-галлата достигается с помощью значительно меньших концентраций, чем в кле-

точной культуре. Очевидно, что при введении в организм она должна быть еще более высокой, но в то же время не избыточной.

Представляет опасность также взаимодействие флавоноидов с лекарственными препаратами, эффективность которых они могут изменять путем вмешательства в метаболизм. В частности, противоопухолевое действие бортезомиба ослабляется аскорбиновой кислотой и катехинами чая (чай с лимоном!), нарингенин из сока грейпфрутов ингибирует действие блокаторов кальциевых каналов, которые применяются в кардиологии, а кверцетин изменяет эффект широко используемого тилола и т. д. [75–79].

Структура и источники флавоноидов [12]

Подгруппа	Структура	Примеры	Пищевые источники
	Скелет флавоноидов 		
Халконы	Халкон 	Халконы хмеля	Хмель, пиво
Флавоны	Апигенин 	Акацетин Апигенин Байкалеин Хризин Диосметин Лютеолин Тангеретин	Петрушка, чабрец, сельдерей, красный сладкий перец, медицинский прополис
Флавонолы	Кемпферол 	Галантин Кемпферол Морин Мирицетин Кверцетин	Лук, капуста листовая, брокколи, яблоки, вишни, сливы, ягоды, чай, красное вино
Флаваноны	Нарингенин 	Эриодиктиол Гесперидин Гомоэриодиктиол Нарингенин	Цитрусовые
Флаванолы	Эпикатехин 	Катехин Эпикатехин Проантоцианидины	Какао, зеленый чай, красное вино, боярышник, черника, пустырник и ряд других трав
Антоцианы	Цианидин 	Цианидины Пигментированные продукты	Вишня, слива, плоды черемухи, красная капуста
Изофлавоны	Генистеин 	Биоханин А Генистеин Даидзеин Эквиол Формононетин	Красный клевер, люцерна, горох, соя и другие бобовые

По-видимому, баланс положительных и отрицательных эффектов взаимодействия флавоноидов с лекарственными препаратами зависит от конкретных условий, и этот вопрос требует дальнейшего внимательного изучения.

В целом, растительные флавоноиды и их производные, как агенты, способные ингибировать все стадии канцерогенеза и оптимизировать действие противоопухолевых препаратов, представляют собой обширное поле для поисков и изучения малотоксичных естественных ингибиторов канцерогенеза и адьювантных препаратов для химиотерапии.

Приложение

Примеры флавоноидов и изоцианатов, способных ингибировать метаболическую активацию проканцерогенов: **Кверцетин** – в растениях красного и багрового цвета, луке (особенно красном), яблоках, перце, чесноке, красном винограде, чае, цитрусовых, темной вишне, бруснике, томатах, брокколи, малине, чернике, клюкве, рябине, облепихе, водянике, некоторых сортах

меда, орехах, цветной и кочанной капусте, красном вине, оливковом масле, гречневой крупе, **Эпигаллокатехин-3-галлат** – в чае; **Индол-3-карбинол** и **Сульфорофан** – в крестоцветных (листовая капуста, брокколи и др.); **Кемпферол** – в чае, листьях дерева Гинкго Билоба; **Диосметин** – в цитрусовых; **Хризин** – в плодах пассифлоры (*Passiflora caerulea*) – древовидной лианы семейства страстоцветных; **Гидроксиалконы** – в корице; **Хризин** – в пассифлоре; **Галангин** – в калгане; **Байкалин** (превращается в байкалеин) – в корнях шлемника байкальского; **Биоханин А** и **Изорамнетин** – в красном луговом клевере; **Генестеин** – в люпине, бобах, сое и др.

Флавоноиды и изоцианаты – стимуляторы II фазы метаболизма канцерогенов: **Кверцетин**, **Эпигаллокатехин-3-галлат**, **Индол-3-карбинол** и **Сульфорофан**, **Генестеин**, **Биоханин А** и **Изорамнетин** (источники см. выше); **Галангин** – в меде и прополисе; **Нарингенин** и **Тангеретин** – в цитрусовых, особенно много в кожуре грейпфрута; **Апигенин** – в сельдерее, артишоках и других овощах; **Халконы** – в желтых цветках различных растений; **Силимарин** – в расторопше пятнистой.

ЛИТЕРАТУРА

- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of cancer: a Global Perspective. AICR, Washington, DC, 2007.
- Panico S., Mattiello A., Panico C. et al. Mediterranean dietary pattern and chronic diseases. *Cancer Treat Res* 2014;159:69–81.
- Riboli E., Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78:559–69.
- Gonzalez C.A., Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010;46:2555–62.
- Buckland G., Agudo A., Lujan L. et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381–90.
- Lam T.K., Gallicchio L., Lindsley K. et al. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:184–95.
- Gonzalez C.A., Lujan-Barroso L., Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer* 2012;131(12):2910–9.
- Grosso G., Buscemi S., Galvano F. et al. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC Surg* 2013;13(Suppl 2):S14.
- Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br J Nutr* 2006;96:609–19.
- Hecht S.S. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2000;32:395–411.
- Lampe J.W. Diet, genetic polymorphisms, detoxification, and health risks. *Altern Ther Health Med* 2007;13:108–11.
- Moon Y.J., Wang X., Morris M.E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro* 2006;20(2):187–210.
- So F.V., Guthrie N., Chambers A.F. et al. Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr Cancer* 1996;26:167–81.
- Guthrie N., Carroll K.K. Inhibition of mammary cancer by citrus flavonoids. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:227–36.
- Constantinou A.I., Mehta R.G., Vaughan A. Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumors in rats by the soybean isoflavones. *Anticancer Res* 1996;16:3293–8.
- Lamartiniere C.A., Zhang J.X., Cotroneo M.S. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1400–5.
- Hsieh C.Y., Santell R.C., Haslam S.Z. et al. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58:3833–8.
- Wei H.C., Bowen R., Zhang X.S. et al. Isoflavone genistein inhibits the initiation and promotion of two-stage skin carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 1998;19:1509–14.
- Tanaka T., Makita H., Ohnishi M. et al. Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis in rats by flavonoids diosmin and hesperidin, each alone and in combination. *Cancer Res* 1997;57:246–52.
- Nixon J.E., Hendricks J.D., Pawlowski N.E. et al. Inhibition of aflatoxin B1 carcinogenesis in rainbow trout by flavone and indole compounds. *Carcinogenesis* 1984;5:615–9.
- Devadoss D., Ramar M., Chinnasamy A. Galangin, a dietary flavonol inhibits tumor initiation during experimental pulmonary tumorigenesis by modulating xenobiotic enzymes and antioxidant status. *Arch Pharm Res* 2014;doi:10.1007/s12272-014-0330-8.
- Deschner E.E., Rupert, J., Wong G. et al. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991;12:1193–6.
- Tanaka T., Makita H., Kawabata K. et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by the naturally occurring flavonoids, diosmin and hesperidin. *Carcinogenesis* 1997;18:957–65.

24. Thiagarajan D.G., Bennink M.R., Bourquin L.D. et al. Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein, and calcium. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1394–9.
25. Saud S.M., Young M.R., Jones-Hall Y.L. et al. Chemopreventive activity of plant flavonoid isorhamnetin in colorectal cancer is mediated by oncogenic Src and β -catenin. *Cancer Res* 2013;73(17):5473–84.
26. Lai C.S., Li S., Liu C.B. et al. Effective suppression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in mice with citrus peel flavonoids. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(3):551–5.
27. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007;10:75–83.
28. Park B., Shin A., Park S.K. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22:1497–502.
29. D'Elia L., Rossi G., Ippolito R. et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A metaanalysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2012;31(4):489–98.
30. Tsugane S., Sasazuki S., Kobayashi M. et al. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004;90:128–34.
31. Lindsey S., Papoutsakis E.T. The evolving role of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in the normophysiology of hematopoiesis. *Stem Cell Rev* 2012;8(4):1223–35.
32. Кольман Я., Рем К. Г., Вирт Ю. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000; с. 302.
33. Walsh A.A., Szklarz G.D., Scott E.E. Human cytochrome P450 1A1 structure and utility in understanding drug and xenobiotic metabolism. *J Biol Chem* 2013;288(18):12932–43.
34. Wang B., Zhou S.F. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr Med Chem* 2009;16(31):4066–218.
35. Lam T.K., Rotunno M., Lubin J.H. et al. Dietary quercetin, quercetin-gene interaction, metabolic gene expression in lung tissue, and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2010;31(4):634–42.
36. Poon C.H., Wong T.Y., Wang Y. et al. The citrus flavanone naringenin suppresses CYP1B1 transactivation through antagonising xenobiotic-responsive element binding. *Br J Nutr* 2013;109(9):1598–605.
37. Aranganathan S., Selvam J.P., Sangeetha N. et al. Modulatory efficacy of hesperetin (citrus flavanone) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact* 2009;180(2):254–61.
38. Vanhees K., van Schooten F.J., Moonen E.J. et al. Maternal intake of quercetin during gestation alters ex vivo benzo[a]pyrene metabolism and DNA adduct formation in adult offspring. *Mutagenesis* 2012;27(4):445–51.
39. Makaji E., Ho S.H., Holloway A.C. et al. Effects in rats of maternal exposure to raspberry leaf and its constituents on the activity of cytochrome p450 enzymes in the offspring. *Int J Toxicol* 2011;30:216–24.
40. Vanhees K., Coort S., Ruijters E.J. et al. Epigenetics: prenatal exposure to genistein leaves a permanent signature on the hematopoietic lineage. *FASEB J* 2011;25:797–807.
41. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Waterland R.A. et al. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect* 2006;114:567–72.
42. de Figueiredo S.M., Filho S.A., Nogueira-Machado J.A. et al. The antioxidant properties of isothiocyanates: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2013;7(3):213–25.
43. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002;13(10):572–84.
44. Singh B., Bhat N.K., Bhat H.K. Induction of NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 by antioxidants in female ACI rats is associated with decrease in oxidative DNA damage and inhibition of estrogen-induced breast cancer. *Carcinogenesis* 2012;33(1):156–63.
45. Hu R., Xu C., Shen G. et al. Identification of Nrf2-regulated genes induced by chemopreventive isothiocyanate PEITC by oligonucleotide microarray. *Life Sci* 2006; 79(20):1944–55.
46. Yang C.S., Wang X., Lu G. et al. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009;9(6):429–39.
47. Vondracek J., Umannova L., Machala M. Interactions of the aryl hydrocarbon receptor with inflammatory mediators: beyond CYP1A regulation. *Drug Metab* 2011;12(2):89–103.
48. During A., Larondelle Y. The O-methylation of chrysin markedly improves its intestinal anti-inflammatory properties: Structure-activity relationships of flavones. *Biochem Pharmacol* 2013;86(12):1739–46.
49. Luqman S., Pezzuto J.M. NF κ B: a promising target for natural products in cancer chemoprevention. *Phytother Res* 2010;24:949–63.
50. Ahmad N., Gupta S., Mukhtar H. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor κ B in cancer cells versus normal cells. *Arch Biochem Biophys* 2000;376:338–46.
51. Wheeler D.S., Catravas J.D., Odoms K. et al. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1 beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells. *J Nutr* 2004;134(5):1039–44.
52. Vanhees K., van Schooten F.J., van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B. et al. Intrauterine exposure to flavonoids modifies antioxidant status at adulthood and decreases oxidative stress-induced DNA damage. *Free Radic Biol Med* 2013;57:154–61.
53. Bonacasa B., Siow R.C., Mann G.E. Impact of dietary soy isoflavones in pregnancy on fetal programming of endothelial function in offspring. *Microcirculation* 2011;18:270–85.
54. Boots A.W., Drent M., de Boer V.C. et al. Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clin Nutr* 2011;30:506–12.
55. Barhoover M.A., Hall J.M., Greenlee W.F. et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates cell cycle progression in human breast cancer cells via a functional interaction with cyclin-dependent kinase 4. *Mol. Pharmacol* 2010;77(2):195–201.
56. Lee K.W., Kang N.J., Heo Y.S. et al. Raf and MEK protein kinases are direct molecular targets for the chemopreventive effect of quercetin, a major flavonol in red wine. *Cancer Res* 2008;68:946–55.
57. Wang C., Xu C.X., Bu Y. et al. Beta-naphthoflavone (DB06732) mediates estrogen receptor-positive breast cancer cell cycle arrest through AhR-dependent regulation of PI3K/AKT and MAPK/ERK signaling. *Carcinogenesis* 2014;35(3):703–13.
58. Ermakova S., Choi B.Y., Choi H.S. et al. The intermediate filament protein vimentin is a new target for epigallocatechin gallate. *J Biol Chem* 2005;280:16882–90.
59. Ermakova S.P., Kang B.S., Choi B.Y. et al. (-)-Epigallocatechin gallate overcomes resistance to etoposide-induced cell death by targeting the molecular chaperone glucose-regulated protein 78. *Cancer Res* 2006;66:9260–9.
60. Deng Y.T., Lin J.K. EGCG inhibits the invasion of highly invasive CL1-5 lung cancer cells through suppressing MMP-2 expression via JNK signaling and induces G2/M arrest. *J Agric Food Chem* 2011;59(24):13318–27.
61. Roomi M.W., Monterrey J.C., Kalinsky T. et al. Comparative effects of EGCG, green tea and a nutrient mixture on the patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in cancer cell lines. *Oncol Rep* 2010;24(3):747–57.
62. Garbisa S., Sartor L., Biggin S. et al. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer* 2001;91:822–32.
63. Jankun J., Selman S.H., Swiercz R. et al. Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature* 1997;387(6633):561.
64. Slivova V., Zaloga G., DeMichele S.J. et al. Green tea polyphenols modulate secretion of urokinase plasminogen activator (uPA) and inhibit invasive behavior of breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2005;52(1):66–73.
65. Zhang X., Min K.W., Wimalasena J. et al. Cyclin D1 degradation and p21 induction contribute to growth inhibition of colorectal

- cancer cells induced by epigallocatechin-3-gallate. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(12):2051–60.
66. Parajuli B., Shin S.J., Kwon S.H. et al. The synergistic apoptotic interaction of Indole-3-Carbinol and Genistein with TRAIL on endometrial cancer cells. *J Korean Med Sci* 2013;28(4):527–33.
67. Bertolini F., Fusetti L., Rabascio C. et al. Inhibition of angiogenesis and induction of endothelial and tumor cell apoptosis by green tea in animal models of human high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2000;14:1477–82.
68. Tang F.Y., Nguyen N., Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule. *Int J Cancer* 2003;106(6):871–8.
69. Sagara Y., Miyata Y., Nomata K. et al. Green tea polyphenol suppresses tumor invasion and angiogenesis in N-butyl-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder cancer. *Cancer Epidemiol* 2010;34(3):350–4.
70. Ohga N., Hida K., Hida Y. et al. Inhibitory effects of epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol in green tea, on tumor-associated endothelial cells and endothelial progenitor cells. *Cancer Sci* 2009;100(10):1963–70.
71. Leong H., Mathur P.S., Greene G.L. Green tea catechins inhibit angiogenesis through suppression of STAT3 activation. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3):505–15.
72. Shin J.H., Zhang L., Murillo-Sauca O. et al. Modulation of natural killer cell antitumor activity by the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(30):12391–6.
73. Uckun F.M., Narla R.K., Zeren T. et al. In vivo toxicity, pharmacokinetics, and anticancer activity of Genistein linked to recombinant human epidermal growth factor. *Clin Cancer Res* 1998;4(5):1125–34.
74. Galati G., O'Brien P.J. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004;37(3):287–303.
75. Hirose M., Hoshiya T., Mizoguchi Y. et al. Green tea catechins enhance tumor development in the colon without effects in the lung or thyroid after pre-treatment with 1,2-dimethylhydrazine or 2,2V-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in male F344 rats. *Cancer Lett* 2001; 168:23–9.
76. Skibola C. F., Smith M. T. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med* 2000;29:375–83.
77. Kyselova Z. Toxicological aspects of the use of phenolic compounds in disease prevention. *Interdiscip Toxicol* 2011;4(4):173–83.
78. Jia L., Liu F.T. Why bortezomib cannot go with 'green'? *Cancer Biol Med* 2013;10(4):206–13.
79. Nguyen M.A., Staubach P., Wolfram S. et al. Effect of single-dose and short-term administration of quercetin on the pharmacokinetics of talinolol in humans - Implications for the evaluation of transporter-mediated flavonoid-drug interactions. *Eur J Pharm Sci* 2014;61:54–60.