

# Механизмы химиопрофилактического действия и эффективность препаратов Индигал, Индигалплус и Инфемин в отношении рака предстательной железы

**А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский**

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*

## Сведения об авторах:

*А.В. Сивков – к.м.н., заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru*

*A.V. Sivkov – PhD., Deputy Director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru*

*В.И. Кирпатовский – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru*

*V.I. Kirpatovskiy – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) относится к числу прогрессирующих заболеваний. По данным отечественных источников [1,2] за последние 5 лет в РФ он вышел на шестое место среди онкологических заболеваний и тенденция к дальнейшему росту заболеваемости сохраняется [3-5]. Заболеваемость РПЖ стабильно растет и в США, и в Европе.

По современным представлениям в этиологии РПЖ важную роль играют активация клеточных механизмов пролиферации и хроническое воспаление. Известно, что в большинстве эпителиальных тканей, включая предстательную железу (ПЖ), со временем происходит 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 боль-

ных с PIN при повторной биопсии через 6 месяцев инвазивный РПЖ выявляют в 35% случаев. 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% [6].

РПЖ является второй по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин, причем основной вклад в смертность вносит кастрационно-резистентный рак (КРРПЖ), не поддающийся антиандрогенной терапии [7]. Прогрессирование андроген-нечувствительного рака связано с нарушением сигнальных путей, опосредованных андрогенными рецепторами [8,9].

В последние годы появились новые препараты, мишенью которых являются сигнальные пути, связанные с рецепторами андрогенов – абиратерон и энзалутамид [10,11]. Однако многие больные оказываются или становятся резистентны к ним [12,13]. Резистентность формируется, в том числе, путем нарушения экспрессии микроРНК, таких как miR-34a, miR-124, miR-27b, miR-320 и let-7, которые играют важную роль в регуляции рецепторов андрогенов и экспрессии маркеров стволовых клеток [14].

КРРПЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом и более частым метастазированием из-за меньшей эффективности лечебных мероприятий, в связи с чем в последние годы интенсивно изучают биологические и молекулярные механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию РПЖ [15]. По мнению ряда авторов, возможности терапии этого вида рака через блокаду андрогенной стимуляции практически исчерпаны и необходимо искать пути воздействия на другие звенья патогенеза РПЖ [16,17].

**Химиопрофилактика** – это использование средств, замедляющих прогрессирование, вызывающих реверсию или ингибицию процессов канцерогенеза с целью снижения риска развития инвазивного или клинически значимого рака. Изучают ряд препаратов для химиопрофилактики РПЖ, включая стратегии его предотвращения с использованием веществ растительного происхождения: изофлавоноидов, куркумина, эпигаллокатехин-3-галлата, индол-3-карбинола, ресвератрола [15,18]. Потенциальная противоопухолевая эффективность этих соединений связана с их влиянием на сигнальные пути пролиферации кле-

ток, таких как AR, Akt, NF-κB и др., регуляцию клеточного цикла, апоптоза, ангиогенеза, метастазирование раковых клеток [19]. Имеются также данные, что комбинация нутрицевтиков с традиционной терапией повышает эффективность лечения больных РПЖ, тормозя прогрессирование заболевания [20].

К одним из наиболее перспективных нутрицевтиков относят индол-3-карбинол (ИЗК), содержащийся в овощах семейства крестоцветных (цветная капуста, брокколи, кольраби и др.) и эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ) – катехин зеленого чая. Оба эти компонента входят в состав препарата *Индигал*, а также в состав препарата *Индигалплус*, дополнительно содержащего экстракт вееролистной пальмы *Serenoa repens* (*Sabal Serrulata*), для усиления противовоспалительного действия и влияния на симптомы и параметры уродинамики больных с хроническими заболеваниями ПЖ.

*Инфемин* представляет собой лекарственное средство нового поколения, содержащее 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) – биологически активный метаболит ИЗК. В качестве дополнительных компонентов помимо ДИМ в состав Инфемина входят рыбий жир, α-токоферола ацетат и полисорбат для повышения биодоступности активного компонента.

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности ИЗК и ЭГКГ в отношении опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. При комбинированном использовании ИЗК и ЭГКГ эффективно блокируют основные (в том числе гормон-независимые) сигнальные пути, приводящие к патоло-

гической 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 ИЗК, ЭГКГ и экстрактом *Serenoa Repens*.

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА РПЖ**

Канцерогенез РПЖ является мультифакторным процессом. Установлено, что развитие РПЖ сопровождается дисфункцией андрогенных рецепторов, сигнальных путей, связанных с Akt, NF-κB, Wnt, Hedgehog (Hh) и Notch (рис. 1). Их нарушения наблюдают на разных стадиях злокачественного процесса: от начальных – до запущенных [15].

Роль рецепторов андрогенов (AR) в канцерогенезе связана с тем, что их активация инициирует транскрипцию генов, связанных с пролиферацией эпителиальных клеток. При трансформации РПЖ из андрогенчувствительной в андроген-резистентную форму экспрессия AR сохраняется в большинстве клеток. При этом они подвергаются фосфо-

рилированию через Akt-зависимый путь, что повышает их чувствительность к низким дозам андрогенов, даже ниже уровня максимальной андрогенной блокады [21].

В настоящее время общепринято, что активация сигнальных путей Akt и NF-κB играет важную роль в контроле клеточного роста, апоптоза, воспаления, стрессовой реакции и многих других физиологических процессов. Их активацию часто выявляют при развитии РПЖ и, особенно, при метастазах рака в лимфоузлы, с вовлечением ряда других путей передачи сигнала, включая тирозинкиназа-NF-κB индуцируемую киназу (NIK). Блокада этого пути подавляет ангиогенез, инвазию раковых клеток и метастазирование РПЖ [22]. Более того, активацию PI3K/Akt and NF-κB часто наблюдают при прогрессировании РПЖ в аутохтонных моделях РПЖ у трансгенных мышей, подтверждая, что эти пути являются потенциальными мишенями для профилактики и лечения РПЖ [15].

Исследования последних лет показывают, что в канцерогенезе важную роль могут играть микроРНК, которые способны ингибировать экспрессию генов-мишеней, [15]

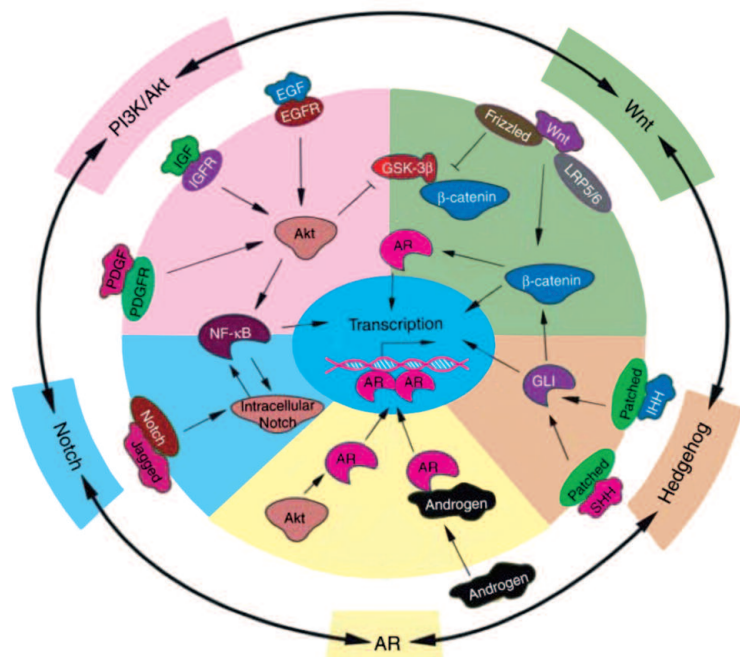


Рис. 1. Схема взаимосвязи андрогенных рецепторов и сигнальных путей, связанных с развитием РПЖ (цит. по Sarkar F. и соавт. [15])

приводя к деградации мРНК или подавлению трансляции [14]. Экспрессия аберрантных микроРНК коррелирует с развитием и прогрессированием рака. МикроРНК могут обладать как онкогенной, так и опухоль-супрессивной активностью.

В обеспечении энергетического гомеостаза раковых клеток важную роль играет АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) [23].

В последние годы активно обсуждают роль хронического воспаления в патогенезе РПЖ. Циклооксигеназа-2 (СОХ-2) является индуцибельной формой фермента, превращающей арахидоновую кислоту в провоспалительные простагландины. Ее активность возрастает как при воспалительных состояниях предстательной железы, так и при прогрессировании РПЖ [24].

Таким образом, определены патологические процессы и молекулярные мишени для профилактики и лечения РПЖ, на которые потенциально способны воздействовать компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин.

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗК

Эпидемиологические исследования показали, что люди, получающие производные индола при употреблении овощей семейства крестоцветных, имеют более низкий риск развития РПЖ [25]. ИЗК, выделенный из овощей семейства крестоцветных, обладает химической нестабильностью и в кислой среде желудка подвергается конденсации с формированием различных производных, основным из которых и является ДИМ [26]. ДИМ обладает в 8-10 раз большей биологической активностью, чем ИЗК [27].

Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* выявляют высокую противоопухолевую активность ДИМ [28]. Добавление ДИМ к культуре клеток РПЖ приводит к значительному торможению их роста [19]. При этом ин-

гибирующий эффект проявляется независимо от наличия или отсутствия андрогенных рецепторов [29].

Молекулярными мишенями ДИМ является ряд ключевых сигнальных путей. ДИМ подавляет пролиферацию раковых клеток в культуре, приводя к снижению экспрессии AR и индуцируя клеточный апоптоз путем влияния на AR, NF-κB, Akt-mTOR, Wnt, VEGF и другие сигнальные пути [30-32]. Показано, что ДИМ подавляет активность AR-зависимой сигнальной цепи AR/TMPRSS2-ERG/Wnt, приводя к инактивации Wnt-компонента и подавлению способности раковых клеток к инвазии [31].

В обзоре В. Aggarwal и Н. Ichikawa [33] показано, что ИЗК (ДИМ) подавляет пролиферацию опухолевых клеток путем остановки клеточного цикла через угнетение системы циклинов (D1, E) и циклин-зависимых киназ (CDK2, CDK4, CDK6) при активации p15, p21 и p27. ИЗК снижает экспрессию антиапоптотических генов, включая гены *Bcl-2*, *Bcl-xL*, сурвивина – белка, ингибирующего апоптоз (IAP), при повышении активности проапоптотического белка Вах, с активацией каспаз 9 и 3. ИЗК препятствует активации факторов транскрипции, в том числе ядерного фактора-каппа В, рецепторов эстрогенов и андрогенов и фактора Nrf2. ИЗК также потенцирует действие фактора некроза опухоли (TNF). ДИМ подавляет активность NF-κB и HIF-1α и блокирует активацию этих факторов транскрипции, вызванную облучением в обеих клеточных линиях [34].

ДИМ может стимулировать апоптоз раковых клеток путем влияния на Ca<sup>2+</sup>-гомеостаз, повышая внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> через активацию фосфолипаза-С-зависимое освобождение Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматического ретикулума и через фосфолипаза-А2-чувствительные кальциевые каналы [35], а также за счет подавления активности ингибитора апоптоза – сурвивина [36].

Антипролиферативный эффект

ИЗК связан также с его влиянием на энергетическое обеспечение раковых клеток, где важную роль играет протеинкиназа АМРК [23]. ДИМ активирует АМРК-сигнальный путь в раковых клетках, что сопровождается подавлением mTOR, экспрессии AR и усилением апоптоза в культурах как андроген-чувствительных, так и андроген-нечувствительных опухолевых клеток предстательной железы, а также в ксенотрансплантатах андроген-нечувствительных клеток РПЖ C4-2B, пересаженных иммунодефицитным мышам [37]. ДИМ и его галоген-производные (ring-DIM) являются ингибиторами АТФ-синтазы и способны вызывать аутофагию клеток путем влияния на соотношение АМФ/АТФ и активацию АМРК в линиях раковых клеток LNCaP и C42B [26]. При этом повышается проницаемость митохондриальных мембран с утечкой из митохондрий цитохрома С [38].

Установлено, что ДИМ подавляет AR-зависимую транскрипцию генов через эпигенетическую модуляцию, приводя к повреждению ДНК и усилению генетической нестабильности раковых клеток [39].

ДИМ подавляет дозозависимым образом рост раковых клеток, как экспрессирующих AR (C4-2B), так и не имеющих их (PC-3). При этом он усиливает гибель опухолевых клеток обеих культур, вызванных облучением, независимо от наличия или отсутствия AR, что подразумевает мультифакторное влияние полифенолов, не только опосредованное AR [34]. ДИМ ингибирует активность гистондеацетилазы в клетках РПЖ в культурах как андроген-чувствительной линии раковых клеток LNCaP, так и в андроген-нечувствительных клетках линии PC-3 на 66%, что может вносить свой вклад в его антипролиферативное действие [40].

Противоопухолевый эффект ДИМ подтвержден экспериментами *in vivo*. Так, инъекция культуры клеток РПЖ LNCaP в подкожную клет-

чатку иммунодефицитным мышам приводила к росту опухоли, но при терапии мышей ДИМ рост опухоли существенно замедлялся. Если до 33 суток наблюдения размер новообразования в опытной и контрольной группах не различался, то позднее происходил бурный рост опухоли в контрольной группе, достигая 600 мм<sup>3</sup>, тогда как в опытной группе размер опухоли был существенно меньше – около 100 мм<sup>3</sup> [41].

Добавление ДИМ в еду трансгенным мышам TRAMP, у которых происходит спонтанное развитие РПЖ, тормозило рост опухоли, уменьшая экспрессию маркеров клеточной пролиферации, циклин-зависимых киназ и антиапоптотических факторов, с увеличением экспрессии проапоптотических факторов [38].

При подкожном введении клеток РПЖ мышей (TRAMP-C2) мышам C57Bl/6, терапия ДИМ в дозе 10 или 2 мг/кг снижала частоту развития опухоли с 80% до 40% и 60%, соответственно. При этом размеры опухоли в опытных группах были достоверно меньше, чем в контроле [42].

При инъекции клеток РС-3 иммунодефицитным мышам с последующим облучением животных, при терапии ДИМ отмечено значительное торможение роста первичной опухоли и контроль метастазирования в параортальные лимфоузлы [34].

ИЗК и ДИМ действуют на клетки ПЖ как антиандрогенные вещества, блокируя AR в опухолевых клетках. У 96% пациентов, получавших терапию ДИМ, выявили эксклюзивную AR из ядер эпителиальных клеток, тогда как в биоптатах, полученных до начала лечения, этого не обнаружили ни в одном случае. У 71% больных наблюдали достоверное снижение уровня ПСА в крови [43].

Развитие КРПЖ, устойчивого к терапии энзалутамидом, частично связано с нарушением регуляции экспрессии микроРНК miR-34a, miR-

124, miR-27b, miR-320 и let-7, играющих важную роль в регуляции AR и маркеров экспрессии генов раковых стволовых клеток. Показано, что ДИМ в исследованиях *in vitro* и *in vivo* снижает активность нативных AR в мутированных (splice) вариантах AR раковых клеток Lin28B и EZH2, имеет место дерегуляция AR через реэкспрессию let-7, miR-27b, miR-320 и miR-34a [14].

Ингибирование ангиогенеза в настоящее время также считают важным компонентом противоопухолевой терапии. Показано, что ДИМ способен ингибировать этот процесс через опосредованное NF-κB (каппа-би) подавление активности генов матриксной металлопротеазы-9 (MMP-9) и uPA, которые регулируют биодоступность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также их рецепторов в раковых клетках [32,44,45].

ИЗК также обладает комплексным воздействием на сигнальные пути, индуцирующие развитие воспаления, благодаря блокировке фермента COX-2, участвующего в биосинтезе простагландинов, в частности PGE2 [33].

К недостаткам ИЗК относят его низкую биодоступность в тканях-мишенях за счет плохой растворимости в биологических средах, низкой проницаемости через мембраны и связывания с белками плазмы. В опытах на мышах введение ИЗК в терапевтической дозе приводит лишь к кратковременному повышению метаболита ДИМ в крови до уровня в 100 раз меньшего, чем обеспечивающий эффект в опытах *in vitro* [46]. При исследовании на здоровых добровольцах после приема однократной дозы ИЗК даже через 1 час его не обнаруживали в крови обследуемых людей, в то время как его димер (ДИМ) и тример стойко выявляли [47].

Исследования *in vitro* показали, что действие ДИМ и ИЗК на опухолевые клетки проявляется лишь при их концентрации  $\geq 25$  мкМ. Для воздействия на разные сигнальные пути

могут требоваться разные концентрации этих компонентов и при тех концентрациях, которые выявляются в крови после их назначения, некоторые пути могут остаться незадействованы [48].

В связи с этим разрабатывают более биодоступные препараты: BioResponse (BR-DIM), содержащий помимо ДИМ витамин E и фосфатидилхолин; близкий к нему препарат «Инфемин», представляющий собой комбинацию ДИМ, рыбьего жира и полисорбата [49]; а также комбинации ДИМ с сополимерами оксиэтилена и оксипропилена [16]. Сообщали, что биодоступность жирорастворимых форм ДИМ возрастала более чем в 7 раз, в то время как биодоступность BR-DIM оказалась лишь в 1,5-2 раза выше, чем кристаллической формы препарата [49, 50].

Показано, что при длительном применении ДИМ может накапливаться в ткани ПЖ в детектируемых количествах. В образцах ткани удаленного РПЖ у больных, получавших в течение 2 недель BR-DIM, в 93% случаев ДИМ определяли в ткани ПЖ в средней концентрации 14,2 нг/г, тогда как в крови его концентрация составляла 9 нг/мл [49]. J.R. Гее и соавт. сообщили о более высоких показателях: прием препарата в дозе 225 мг приводил к достижению максимальной его концентрации в крови – 236,4 нг/мл [51]. Однако по другим данным, при терапии больных РПЖ BR-DIM в дозе 200-400 мг в сутки, препарат выявили в ткани ПЖ только в 7 из 28 проб, хотя он быстро накапливался в крови [52].

Разрабатывают также галогензамещенные аналоги ДИМ при хлорили бромзамещении элементов индольного кольца – (ring-DIMs). Показано, что они в большей степени повреждают мембрану митохондрий раковых клеток, нарушая их АТФ-синтезирующую способность и приводя к гибели клетки, однако, это справедливо не для всех клеточных линий [53]. ■



## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ЭГКГ

В зеленом чае присутствуют 4 типа катехинов: (-)-эпигаллокатехин-3-галлат; (-)-эпикатехингаллат; (-)-эпигаллокатехин и (-)-эпикатехин, обозначаемые как полифенолы зеленого чая и составляющие около 30% сухого веса его листьев. ЭГКГ является наиболее активным компонентом [54]. Демографические исследования показывают, что у мужчин азиатской популяции, потребляющих в значительном количестве зеленый чай, меньше риск развития РПЖ, причем есть указание на зависимость между дозой потребляемого чая и риском развития далеко зашедших стадий рака [55,56]. Развитие РПЖ и смертность от него наиболее высока в афроамериканской популяции мужчин США, а наименьшие показатели отмечены в азиатской популяции, наиболее часто употребляющей зеленый чай [57].

Во многих экспериментальных исследованиях показано, что ЭГКГ при достаточно высокой концентрации проявляет выраженную противоопухолевую активность [58-60]. Он также обладает мощным антипролиферативным свойством и оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно: вызывает избирательный апоптоз трансформированных клеток посредством усиления прооксидантной активности; блокирует неоангиогенез; ингибирует инвазивные процессы [61].

Ингибирующий эффект ЭГКГ на сигнальные пути, связанные с AR, доказан как *in vitro*, так и *in vivo* [62]. ЭГКГ подавляет рост опухолевых клеток и экспрессию в них AR, как на уровне мРНК, так и на уровне белков. По данным Y.H. Lee и соавт. данное противоопухолевое действие ЭГКГ связано с подавлением ацетилирования рецепторов андрогенов за счет ингибирования гистонацетилтрансферазной активности [63].

Более того, ЭГКГ оказывает значительный ингибирующий эффект на экспрессию ПСА. Показано, что

терапия ЭГКГ приводит к дозо-зависимому и время-зависимому ингибированию активации и транслокации NF-κB в ядро клетки [64]. ЭГКГ также подавляет активацию PI3K/Akt, модулируя продукцию семейства белков Bcl-2 и усиливая апоптоз раковых клеток [65].

Продemonстрировано, что ЭГКГ оказывает антипролиферативный эффект как в культуре андрогенчувствительных опухолевых клеток (LNCaP), так и в культуре андроген-нечувствительных клеток РПЖ (DU145) путем дисрегуляции клеточного цикла и индукции апоптоза. Также показано, что индукция апоптоза в DU145-клетках полифенолами зеленого чая сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода, что ведет к деполяризации митохондриальных мембран и уменьшению их АТФ-синтезирующей активности [66].

Противоопухолевый эффект полифенолов зеленого чая (ЭГКГ) также связан с ингибированием ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) – основного фермента, вовлеченного в аномальное промоторное гиперметилирование и, как следствие, функциональную блокаду ряда генов противоопухолевой защиты [67-69].

ЭГКГ также ингибирует VEGF-индуцированный ангиогенез путем дозозависимого подавления фосфорилирования VE-кадгерина и инактивации Akt-, Wnt- и Hh-сигнальных путей в раковых клетках [70].

Кроме того, в основе действия ЭГКГ лежит способность блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции воспалительного процесса [71]. ЭГКГ напрямую ингибирует TNF-α-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF-κB, активирующего транскрипцию множества генов, ответственных за клеточную выживаемость [18].

В опытах на трансгенных мышях со спонтанно развивающимся РПЖ (TRAMP) S. Gupta и соавт. выявили положительный эффект зеленого чая, длительно вводимого мышам *per os*, в отношении роста опу-

холи, уменьшения частоты ее развития и метастазирования [54]. После 8-32 недель лечения зарегистрировано уменьшение экспрессии маркеров пролиферации в очаге ПЖ, в частности, ядерного антигена пролиферации клеток (PCNA), а также практически полное предотвращение развития отдаленных метастазов, которые, в зависимости от их локализации, в контрольной группе наблюдали у 25-95% животных [72].

По данным A. Caporali и соавт., если у нелеченых мышей TRAMP опухоль ПЖ развивалась в 100% наблюдений, то при добавлении 0,3% ЭГКГ рак возникал только у 20% животных [73].

M.A. Moses и соавт. показали, что при добавлении к питьевой воде 0,06% ЭГКГ отмечалось торможение роста первичной опухоли после подкожного введения иммунодефицитным мышам суспензии клеток РПЖ человека [74].

Установлено, что ЭГКГ способен ингибировать COX-2 так же, как нестероидные противовоспалительные препараты [24]. Более того, отмечен синергичный эффект ЭГКГ и ингибиторов COX-2 в отношении подавления пролиферации клеток как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* [75].

В клиническом исследовании продемонстрровали, что прием в течение 1 года комплекса полифенолов пациентами с гистологически подтвержденным наличием PIN привел к тому, что в этой группе РПЖ выявили лишь у 3% пациентов, тогда как в группе, получавшей плацебо, – у 30% (всего 60 пациентов) [76].

В другом исследовании было показано, что употребление катехинов зеленого чая больными РПЖ может снижать уровень ПСА и этот эффект имеет длительный характер [77]. E. Choan и соавт. заявили, что у больных с андроген-нечувствительным РПЖ длительный прием полифенолов зеленого чая привел к стабилизации злокачественного процесса у 6 из 19 пациентов [78].

Однако в другом исследовании у больных с КРРПЖ, доказанным

биопсией, в отсутствие эффекта от антиандрогенной терапии, регулярное потребление зеленого чая в количестве 6 г. в день лишь в 1 случае из 42 привело к уменьшению ПСА в 2 раза, тогда как в среднем по группе уровень этого маркера в течение 1 месяца вырос на 43% [79]. Радиологически авторы также выявили прогрессирование опухолевого процесса.

Установлено, что совместное применение ЭГКГ и других нутрицевтиков (куркумина и арктигенина) усиливает противоопухолевый эффект [80,81]. Такое же синергичное противоопухолевое действие наблюдали при терапии ЭГКГ и кверцетином иммунодефицитных мышей после трансплантации им клеток РПЖ [81]. Также опубликованы данные, что ЭГКГ усиливает действие традиционных противоопухолевых препаратов, в частности, доцетаксела [82].

В тоже время исследователи отмечают относительно низкую биодоступность катехинов зеленого чая, подтвержденную как в экспериментальных исследованиях, так и клинически [83,84]. Это ограничивает эффективность полифенолов и делает необходимым разработку фармпрепаратов, обогащенных этими соединениями.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ SERENOA REPENS

Включение экстракта *Serenoa Repens* (SRE) в состав препарата Индигалплюс связано с его комплексным влиянием на пролиферативную активность клеток ПЖ и тканевое воспаление, являющиеся важными факторами формирования предопухолевых изменений (PIN) и канцерогенеза.

Показаны протатотропные свойства SRE: при введении крысам липидо-стеролового экстракта, содержащего свободные жирные кислоты с включенной радиоактивной меткой, отмечено наибольшее накопление радиоактивности в ткани

ПЖ по сравнению с другими исследованными органами (семенные пузырьки, мочевого пузырь, мозг), что свидетельствует о преимущественном накоплении препарата в ПЖ [85].

Имеется ряд публикаций, свидетельствующих, что антипролиферативное действие SRE реализуется разными механизмами. В опытах на культуре клеток ПЖ показано, что этот экстракт подавляет активность 5 $\alpha$ -редуктазы 1-го и 2-го типов, тогда как в клеточных культурах других органов такого эффекта не наблюдали [86]. Длительная терапия SRE ведет к уменьшению концентрации дигидротестостерона (ДГТ) в ПЖ [87].

SRE также оказывает действие на различные фазы метаболизма андрогенов и тормозит связывание ДГТ с AR, а также обладает и антиэстрогенной активностью, уменьшая экспрессию ядерной фракции эстрогенных рецепторов [88]. Известно, что рост ПЖ зависит не только от концентрации андрогенов, но и от других гормонов, например, пролактина, который принимает участие в формировании гиперплазии железы. В опытах на мышцах с гиперпролактинемией, вызванной введением сульпирида, было отмечено торможение SRE развития гиперплазии ПЖ [89].

В модели *in vitro* на культурах клеток нормальной и гиперплазированной ПЖ добавление SRE вызвало уменьшение индекса пролиферации клеток, особенно в культуре клеток гиперплазированной ПЖ [90].

Показано, что наряду с торможением пролиферации клеток ПЖ, SRE стимулирует процессы апоптоза, что проявляется в увеличении апоптотического индекса в ткани ПЖ, тогда как в других органах такого эффекта не выявили [91-93]. При сравнении экспрессии апоптотических и антиапоптотических маркеров (Bax и Bcl-2), а также активности каспазы-3 – белкового эффектора апоптотического каскада в ткани гиперплазированной ПЖ, у больных, получавших и не получав-

ших терапию SRE, выявили увеличение отношения Bax/Bcl-2 и активности каспазы-3 в группе терапии этим экстрактом, что свидетельствовало об активации апоптотических реакций [94].

Описано также выраженное противовоспалительное действие SRE. С помощью иммуногистохимических исследований ткани гиперплазированной ПЖ у больных, получавших в течение 3 месяцев препарат SRE, было выявлено резкое снижение количества В-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что коррелировало с уменьшением ирритативных симптомов [95]. Также было установлено уменьшение морфологических признаков воспаления в ткани гиперплазированной ПЖ и при РПЖ со снижением экспрессии провоспалительных цитокинов [91,96,97].

Показано, что при добавлении в культуру клеток ПЖ провоспалительных медиаторов IL-6, IL-17 и FGF происходила активация клеточной пролиферации, а внесение SRE блокировало эту реакцию [90].

В опытах *in vivo* на крысах, которым индуцировали ДГПЖ введением препаратов тестостерона, терапия SRE приводила к снижению экспрессии в ткани гиперплазированной ПЖ большинства провоспалительных генов [98].

Таким образом, SRE, обладая антипролиферативным, проапоптотическим и противовоспалительным действием, вносит важный вклад в потенциальную антиканцерогенную активность препарата Индигалплюс.

## ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНДИГАЛ, ИНДИГАЛПЛЮС И ИНФЕМИН

Анализ литературы показал, что ингибирующее действие на канцерогенез в ПЖ компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин является мультифокальным, затрагивающим различные

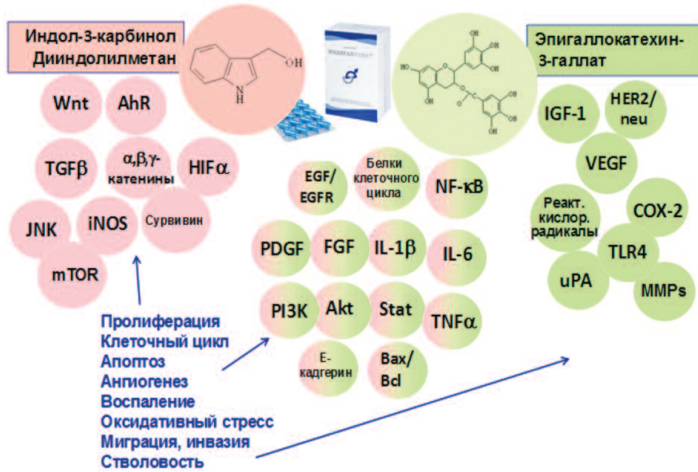


Рис. 2. Молекулярные мишени антиканцерогенного действия компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин (модифицировано по N. Khan и соавт. [99])

звенья этого патологического процесса [99,100] (рис. 2).

Компоненты, входящие в состав изучаемых препаратов оказывают существенное влияние на ключевые сигнальные пути канцерогенеза в ПЖ. Можно выделить основные механизмы действия указанных веществ:

- воздействие на рецепторы андрогенов;
- индукция апоптоза раковых клеток;
- действие на сигнальные пути, опосредующие клеточную пролиферацию;
- эпигенетическое действие;
- подавление ангиогенеза;
- противовоспалительное действие;
- нарушение энергетического гомеостаза раковых клеток.

Более того, ИЗК (ДИМ) и ЭГКГ тормозят пролиферативные сигналы в результате ингибирования фактора транскрипции NF-κB, который является основным активатором большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [101].

Эпигенетическое противоопухолевое действие ДИМ и ЭГКГ связано с подавлением метилирования промоторов определенных генов-супрессоров опухоли и, как следствие, со способностью данных соединений подвергать обратному развитию многие нарушения в клетках, вызванные

метилованием и аномальным метилированием [102].

Показано, что некоторые природные агенты, включая ИЗК, ДИМ и ЭГКГ, могут изменять экспрессию микроРНК, приводя к подавлению роста РПЖ путем индукции апоптоза, реверсии эпителиально-мезенхимального перехода, а также к повышению эффективности традиционной противоопухолевой терапии. ИЗК и ДИМ могут регулировать специфические микроРНК, которые действуют как супрессоры роста опухоли или как онкогены (рис. 3).

Важным свойством компонентов указанных препаратов является их противовоспалительная активность, которая обусловлена антиоксидантным действием, подавлением активности циклооксигеназы-2 и секреции провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNFα, а также угнетением экспрессии TLR4-рецепторов, распознающих патогенные антигены.

Клинические исследования препаратов, разработанных на основе указанных соединений, немногочисленны. Есть все основания считать, что комплексное действие нутрицевтиков, входящих в их состав, оказывает тормозящее влияние на развитие предраковых процессов в ПЖ.

В НИИ урологии было проведено клиническое исследование по изучению химиофилактического

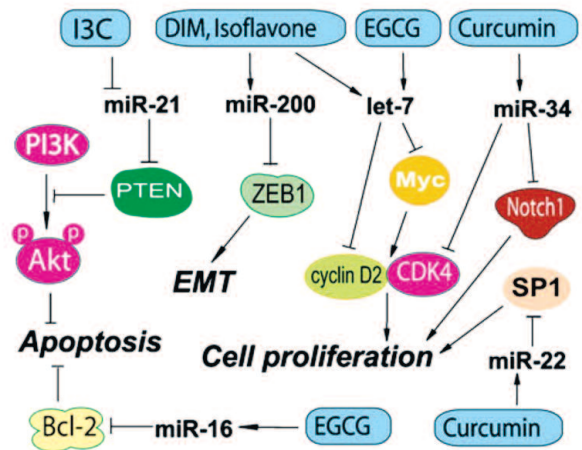


Рис. 3. Действие компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин на микроРНК, вовлеченные в канцерогенез РПЖ (по Y. Li и соавт. [14])

действия препарата Индигал у 34 больных с гистологически подтвержденной ДГПЖ и PIN разной степени [6]. Больные были разделены на 2 группы: 18 пациентов получали Индигал по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев, а 16 пациентов – 6 месяцев принимали плацебо в том же режиме. Всем больным обеих групп до начала терапии и через 6 месяцев после нее выполнили мультифокальную биопсию ПЖ, минимум из 6 точек. Сравнение гистологической картины до и после 6-месячной терапии Индигалом, в целом, показало регрессию патологических изменений. При повторной биопсии у 4 из 7 пациентов (57,1%) с исходными ДГПЖ и LPIN выявили только картину ДГПЖ, у 1 больного (14,3%) – гистологическая картина не изменилась, а у 2 (28,6%) – обнаружили нарастание патологического процесса до HPIN. В группе получавшей плацебо, у одного из 5 (20%) больных выявили картину только ДГПЖ, у одного (20%) – гистологическая картина осталась неизменной, у одного пациента (20%) было зарегистрировано прогрессирование патологических изменений до HPIN и у 2 (40%) – был обнаружен РПЖ.

В группе из 11 пациентов с исходно выявленной HPIN, получавших Индигал, отметили еще более выраженное действие препарата: у 10 из них (91%) при повторной биопсии



выявили только картину ДГПЖ и лишь у одного (9%) – по-прежнему обнаружили НРПН. В контрольной группе плацебо лишь у 2 (18%) пациентов при повторной биопсии выявили гистологическую картину только ДГПЖ, еще у 7 больных (64%) – гистологическая картина не изменилась, а у 2 пациентов (18%) – обнаружили РПЖ.

При этом в ткани ПЖ у больных, получавших Индигал, зарегистрировали снижение экспрессии таких факторов пролиферации эпителиальных клеток, как инсулиноподобный фактора роста-1 (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF), при повышении экспрессии трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), обладающего антипролиферативным действием (рис. 4).

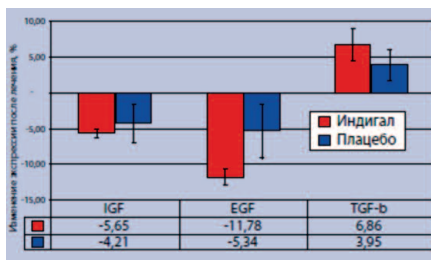


Рис. 4. Влияние препарата Индигал на уровень экспрессии факторов роста в ткани ПЖ у больных с PIN низкой и высокой степени [6]

В другом клиническом исследовании оценили влияние терапии больных ДГПЖ с PIN низкой степени в течение 12 месяцев препаратом Инфемин, содержащим ДИМ-носитель из рыбьего жира и полисорбаты, на морфологический индекс ПЖ [103]. Четыре пациента получали Инфемин по 3 капсулы 2 раза в сутки (900 мг в пересчете на ДИМ), а 7 человек – плацебо в том же режиме. Морфологический индекс ПЖ определяли по данным мультифокальной биопсии ПЖ. Его рассчитывали по следующей формуле: число фокусов PIN низкой

степени + 2-кратное число фокусов PIN высокой степени + 3-кратное число фокусов РПЖ / число столбиков биопсии.

При повторной биопсии через 12 месяцев у больных, получавших Инфемин, выявили уменьшение морфологического индекса ПЖ с 0,50 до 0,04, тогда как в группе плацебо он возрос с 0,42 до 0,52 (рис. 5).

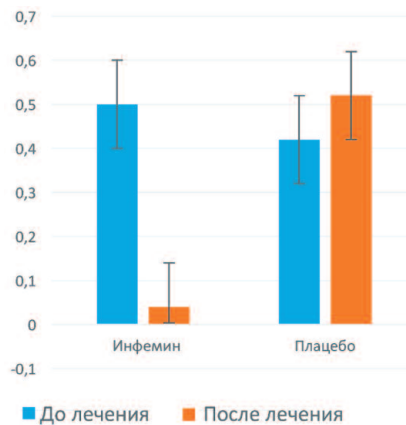


Рис. 5. Влияние терапии препаратом Инфемин на морфологический индекс ПЖ у больных с ДГПЖ и PIN низкой степени (цит. по [103])

При этом у 2 больных (50%), получавших Инфемин, произошла регрессия патологического процесса. Через 12 месяцев терапии в повторных биоптатах у этих пациентов PIN не выявили, тогда как в контрольной группе ни у одного из 7 больных регрессии PIN не наступило, а у 1 пациента обнаружили РПЖ. Кроме этого, при терапии Инфемин выявили тенденцию к уменьшению объема ПЖ (с 50 до 46 см<sup>3</sup>) и объема остаточной мочи (с 25 до 15 мл), тогда как в контрольной группе показатели были стабильны.

В аналогичном исследовании установили, что после 12-месячной терапии препаратом Инфемин морфологический индекс ПЖ снизился с 0,5 до 0,08, тогда как в группе плацебо этот индекс вырос с 0,27 до 0,58. При

этом регрессия PIN отмечена у 45,5% пациентов, тогда как в группе плацебо этого не произошло ни у кого из больных. У 30% больных контрольной группы через 12 месяцев был выявлен РПЖ, тогда как в опытной группе таких случаев не наблюдалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование нутрицевтиков для противоопухолевой терапии является перспективным направлением современных исследований. ИЗК, ДИМ, ЭГКГ и SRE обладают доказанной и разносторонней противоопухолевой активностью, влияя на экспрессию AR, на активность различных сигнальных путей, в том числе опосредованных микроРНК, на апоптоз раковых клеток, а также на энергетический гомеостаз, неоангиогенез и хроническое воспаление. Компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин тормозят канцерогенез в ПЖ, способствуя регрессии интраэпителиальной неоплазии и уменьшая вероятность развития РПЖ. Совместное использование разных нутрицевтиков оказывает более выраженный эффект, чем отдельные компоненты, что в определенной степени нивелирует эффект относительно низкой их биодоступности.

Предварительные клинические исследования подтверждают возможность торможения канцерогенеза у больных с простатической дисплазией при использовании препаратов, содержащих нутрицевтики, особенно на основе веществ повышенной биодоступности. Целесообразно проведение дальнейших исследований противоопухолевой эффективности этой группы препаратов. ■

**Ключевые слова:** Индигал, Индигалплюс, Инфемин, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), рак предстательной железы, химиопрофилактика рака предстательной железы, индол-3-карбинол, 3,3'-дииндолилметан, ДИМ, эпигаллокатехин-3-галлат, экстракт *Serenoa repens*.

**Key words:** Indigal, Indigal-plus, Infemin, prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer, chemoprophylaxis of prostate cancer, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, DIM, epigallocatechin-3-gallate, *Serenoa repens* extract.



**Резюме:**

**Цель исследования.** Обзор литературы, посвященный анализу действия препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин, а также активных компонентов, входящих в его состав, на канцерогенез предстательной железы и их эффективности в качестве химиопрофилактических средств у больных с интраэпителиальной простатической неоплазией (PIN) разной степени выраженности, на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Объект исследования.** Научные публикации из баз данных PubMed, Web of Science, Scopus по экспериментальным и клиническим исследованиям механизма действия активных компонентов изучаемых препаратов: индол-3-карбинол (ИЗК), его метаболита 3,3'-дииндолилметана (ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлата (ЭГКГ), а также экстракта пальмы *Serenoa repens*.

**Результаты.** Показано, что компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин участвуют в регуляции клеточной пролиферации и оказывают выраженное противовоспалительное действие, что, возможно, способствует обратному развитию ПИН при ДГПЖ и торможению пролиферации раковых клеток. Анализируются клеточные механизмы химиопрофилактического действия препаратов и их клиническую эффективность.

**Заключение.** Использование нутрицевтиков для противовоспалительной и противоопухолевой терапии является перспективным направлением современных исследований. Совместное использование разных нутрицевтиков (как в исследуемых препаратах) оказывает более выраженный эффект, чем действие отдельных компонентов. Целесообразно проведение дальнейших исследований противоопухолевой эффективности этих препаратов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****The effectiveness and the mechanism of action of Indigal, Indigalplus, Infemin in prostate cancer**

*A. V. Sivkov, V. I. Kirpatovskiy*

**Aim:** The literature review dedicated to the analysis of action of Indigal and Indigal Plus drugs and their active components in patients with chronic diseases of the prostate, such as chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) accompanied by mild/severe forms of intraepithelial prostatic neoplasia (PIN), as well as prostate cancer.

**Subject.** We used scientific publications from PubMed, Web of Science and Scopus related to experimental and clinical studies on the mechanism of action of active compounds of Indigal: indole-3-carbinol (I3C), its metabolite 3,3'-diindolylmethane (DIM), epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and also the extract from *Serenoa repens* palm, which is a component of Indigal plus.

**Results.** The components of Indigal and Indigal plus have a strong anti-inflammatory action and participate in regulating cell proliferation, which promotes the relief of symptoms caused by chronic prostatitis, reduces PIN in patients with BPH and slows the proliferation of tumor cells. Cellular mechanisms of chemoprophylactic action of the drugs and their clinical effectiveness are also re-viewed.

**Conclusion.** The use of nutraceuticals for anti-tumor therapy is a perspective field for further studies. Combined administration of different nutraceuticals (like in Indigal) exerts a much stronger effect, in comparison with the administration of nutraceuticals discretely. Further research on the anti-tumor action of Indigal is required.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2011;22(3, приложение 1):54-92.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М., 2015. 250 с.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И., Рощин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиций клинко-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):20-24.
4. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):4-13.
5. Костин А.А., Асратов А.Т., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2015;(3):67-74.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Киселев В.И., Ощепков В.Н., Кешисев Н.Г., и др. Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при про-статической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2009;(3):2-6.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1): 5-29. doi: 10.3322/caac.12154
8. Schmidt LJ, Tindall DJ. Androgen receptor: past, present and future. *Curr Drug Targets* 2013;14(4): 401-407.
9. Sharifi N. Minireview: androgen metabolism in castration-resistant prostate cancer. *MolEndocrinol* 2013;27(5):708-714. doi: 10.1210/me.2013-1007
10. Chung PH, Gayed BA, Thoreson GR, Raj GV. Emerging drugs for prostate cancer. *Expert OpinEmerg Drugs* 2013;18(4):533-550. doi: 10.1517/14728214.2013.864635
11. Dhingra R, Sharma T, Singh S, Sharma S, Tomar P, Malhotra M, et al. Enzalutamide: a novel anti-androgen with prolonged survival rate in CRPC patients. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(10):1475-1486.
12. Li Y, Chan SC, Brand LJ, Hwang TH, Silverstein KA, Dehm SM. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2013;73(2):483-489. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3630.
13. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Brandon Lubner B, Nakazawa M, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038.
14. Li Y, Kong D, Wang Z, Sarkar FH. Regulation of microRNAs by Natural Agents: An Emerging Field in Chemoprevention and Chemotherapy Research. *Pharm Res* 2010;27(6):1027-1041. doi:10.1007/s11095-010-0105-y.
15. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Novel targets for prostate cancer chemoprevention. *EndocrRelat Cancer* 2010;17(3):R195-R212. doi:10.1677/ERC-10-0074.
16. Kiselev V, Vasilyeva I. A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane. 2011. WO2011034465 A1. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011034465>
17. Cimino S, Sortino G, Favilla V, Castelli T, Madonia M, Sansalone S, et al. Polyphenols: key issues involved in chemoprevention of prostate cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:632959. doi: 10.1155/2012/632959.
18. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2011;82(12):1807-21. doi: 10.1016/j.bcp.2011.07.093
19. Li Y, Wang Z, Kong D, Murthy S, Dou QP, Sheng S, et al. Regulation of FOXO3a/beta-catenin/GSK-3beta signaling by 3,3'-diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282(29): 21542-21550. doi: 10.1074/jbc.M701978200
20. Li Y, Ahmad A, Kong D, Bao B, Sarkar FH. Recent progress on nutraceutical research in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):629-40. doi: 10.1007/s10555-013-9478-9.
21. Rochette-Egly C. Nuclear receptors: integration of multiple signalling pathways through phosphorylation. *Cellular Signalling* 2003;15(4):355-366.
22. Huang S, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene* 2001;20(3):4188-4197. doi: 10.1038/sj.onc.1204535
23. Li Y, Sarkar F.H. Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Med PrincPract* 2015. doi: 10.1159/000439307.
24. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003;19(2):125-135.
25. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis.

*Pharmacol Res* 2007;55(3):224–236. doi: 10.1016/j.phrs.2007.01.009

26. Bradlow HL. Indole-3-carbinol as a Chemoprotective Agent in Breast and Prostate Cancer. *In vivo* 2008;22(4):441–446.
27. Garikapaty VP, Ashok BT, Tadi K, Mittelman A, Tiwari RK. 3,3'-Diindolylmethane downregulates prosurvival pathway in hormone independent prostate cancer. *Biochem-Biophys Res Commun*. 2006;340(2):718–25. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.059
28. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial ne-plasia. *J Biomed Res* 2014;28(5):339–48. doi: 10.7555/JBR.28.20140008.
29. Vivar OI, Lin CL, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane induces a G(1) arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status. *BiochemPharmacol*. 2009;78(5):469–76. doi: 10.1016/j.bcp.2009.05.008
30. Bhuiyan MM, Li Y, Banerjee S, Wang Z, Ali S, Sarkar FH. Downregulation of an-drogen receptor by 3,3' -diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in both hormone-sensitive LNCaP and insensitive C4-2B prostate cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(20):10064–10072. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2011
31. Li Y, Kong D, Wang Z, Ahmad A, Bao B, Padhye S, et al. Inactivation of AR/TMPRSS2-ERG/Wnt signaling networks attenuates the aggressive behavior of prostate cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1495–506. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0077.
32. Kong D, Banerjee S, Huang W, Li Y, Wang Z, Kim HR, Sarkar FH. Mammalian target of rapamycin repression by 3,3' -diindolylmethane inhibits invasion and angiogenesis in platelet-derived growth factor-D-overexpressing PC3 cells. *Cancer Research* 2008;68(6):1927–1934. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3241
33. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005;4(9):1201–1215. doi: 10.4161/cc.4.9.1993
34. Singh-Gupta V, Banerjee S, Yunker CK, Rakowski JT, Joiner MC, Konski AA, et al. B-DIM impairs radiation-induced survival pathways independently of androgen receptor expression and augments radiation efficacy in prostate cancer. *Cancer Lett* 2012;318(1):86–92. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.006.
35. Tsai JY, Chou CT, Liu SI, Liang WZ, Kuo CC, Liao WC, et al. Effect of diindol-ylmethane on Ca2+ homeostasis and viability in PC3 human prostate cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2012;32(5):271–8. doi: 10.3109/10799893.2012.707212
36. Rahman KM, Banerjee S, Ali S, Ahmad A, Wang Z, Kong D, et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances taxotere-induced apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through survivin down-regulation. *Cancer Res* 2009;69(10):4468–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4423.
37. Chen D, Banerjee S, Cui QC, Kong D, Sarkar FH, Dou QP. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3'-Diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One* 2012;7(10):e47186. doi: 10.1371/journal.pone.0047186.
38. Cho HJ, Park SY, Kim EJ, Kim JK, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model. *MolCarcinog* 2011;50(2):100–12. doi: 10.1002/mc.20698.
39. Palomera-Sanchez Z, Watson GW, Wong CP, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, et al. The phytochemical 3,3'-diindolylmethane decreases expression of AR-controlled DNA damage repair genes through repressive chromatin modifications and is associated with DNA damage in prostate cancer cells. *J Nutr-Biochem*2017;47:113–119. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.005.
40. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *ToxicolAppPharmacol* 2012;263(3):345–51. doi:10.1016/j.taap.2012.07.007.
41. Kiselev VI, Drukh VM, Muzyzhnek EL, Kuznetsov N, Pchelintseva OI, Paltsev MA. Preclinical antitumor activity of the diindolylmethane formulation in xenograft mouse model of prostate cancer. *ExpOncol*2014. 36;(2):90–93
42. Fares F, Azzam N, Appel B, Fares B, Stein A. The potential efficacy of 3,3'-diindolyl-methane in prevention of prostate cancer development. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(3):199–203. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283333fbce.
43. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res* 2016;8(1):166–76.
44. Ahmad A, Kong D, Sarkar SH, Wang Z, Banerjee S, Sarkar FH. Inactivation of uPA and its receptor uPAR by 3,3'-diindolylmethane (DIM) leads to the inhibition of prostate cancer cell growth and migration. *J Cell Biochem* 2009;107(3):516–27. doi: 10.1002/jcb.22152.
45. Nayak D, Amin H, Rah B, Ur Rasool R, Sharma D, Gupta AP, Kushwaha M, Mukherjee D, Goswami A. A therapeutically relevant, 3,3'-diindolylmethane derivative NGD16 attenuates angiogenesis by targeting glucose regulated protein, 78kDa (GRP78). *ChemBiol Interact* 2015;232:58–67. doi: 10.1016/j.cbi.2015.03.008.
46. Howells LM, Moiseeva EP, Neal CP, Foreman BE, Andreadi CK, Sun YY, et al. Predicting the physiological relevance of in vitro cancer preventive activities of phytochemicals. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(9):1274–1304. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00690.x.10.1111/j.1745-7254.2007.00690.x
47. Anderton MJ, Manson MM, Verschoyle RD, Gescher A, Lamb JH, Farmer PB, et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin Cancer Res*2004;10(15):5233–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0163
48. Wang TT, Schoene NW, Milner JA, Kim YS. Broccoli-derived phytochemicals in-dole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane exerts concentration-dependent pleiotropic effects on prostate cancer cells: comparison with other cancer preventive phytochemicals. *MolCarcinog* 2012;51(3):244–56. doi: 10.1002/mc.20774.
49. Li Y, Sarkar FH. Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Med PrincPract* 2016;25 (Suppl 2):11–7. doi: 10.1159/000439307.
50. Cho HJ, Park SY, Kim EJ, Kim JK, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model. *MolCarcinog* 2011;50(2):100–12. doi: 10.1002/mc.20698.
51. Gee JR, Saltzstein DR, Messing E, Kim K, Kolesar J, Huang W, et al. Phase Ib placebo-controlled, tissue biomarker trial of diindolylmethane(BR-DIMNG) in patients with prostate cancer who are undergoing prostatectomy. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(4):312–20. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000189.
52. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, Vaishampayan U, Harper F, Pemberton P, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res* 2010;2(4):402–11.
53. Goldberg AA, Draz H, Montes-Grajales D, Olivero-Verbel J, Safe SH, Sanderson JT. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) and its ring-substituted halogenated analogs (ring-DIMs) induce differential mechanisms of survival and death in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. *GenesCancer* 2015;6(5-6):265–280.
54. Gupta S, Mukhtar H. Green tea and prostate cancer. *UrolClin North Am* 2002;29(1):49–57.
55. Jian L, Lee AH, Binns CW. Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin NutrAsia Pac J Clin Nutr* 2007;16(Suppl 1):453–7.
56. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2008;167(1):71–7. doi: 10.1093/aje/kwm249
57. McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, Jemal A, Thun M, Cokkinides V, et al. Can-cer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. *CA Cancer J Clin* 2007;57(4):190–205.
58. Butt MS, Ahmad RS, Sultan MT, Qayyum MM, Naz A. Green tea and anticancer perspectives: updates from last decade. *Crit Rev Food SciNutr* 2015;55(6):792–805. doi: 10.1080/10408398.2012.680205.
59. Hu G, Zhang L, Rong Y, Ni X, Sun Y. Downstream carcinogenesis signaling pathways by green tea polyphenols: a translational perspective of chemoprevention and treatment for cancers. *Curr Drug Metab* 2014;15(1):14–22.
60. Lecumberri E, Dupertuis YM, Miralbell R, Pichard C. Green tea polyphenol epigal-locatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. *Clin Nutr* 2013;32(6):894–903. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.008.
61. Vayalil PK, Katiyar SK. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix met-alloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells. *Prostate* 2004;59(1):33–42. doi:10.1002/pros.10352.
62. Hagen RM, Chedea VS, Mintoff CP, Bowler E, Morse HR, Ladomery MR. Epigal-locatechin-3-gallate promotes apoptosis and expression of the caspase 9a splice variant in PC3 prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2013;43(1):194–200. doi: 10.3892/ijo.2013.1920.
63. Lee YH, Kwak J, Choi HK, Choi KC, Kim S, Lee J, et al. EGCG suppresses pros-tate cancer cell growth modulating acetylation of androgen receptor by anti-histone acetyl-transfer-ase activity. *Int J Mol Med* 2012;30(1):69–74. doi: 10.3892/ijmm.2012.966.
64. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett*2008;269(2):269–80. doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.014
65. Qin J, Xie LP, Zheng XY, Wang YB, Bai Y, Shen HF, et al. A component of green tea, (-)-epigallocatechin-3-gallate, promotes apoptosis in T24 human bladder cancer cells via modulation of the PI3K/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. *BiochemBiophys Res Commun*2007;354(4):852–857. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.01.003
66. Chung LY, Cheung TC, Kong SK, Fung KP, Choy YM, Chan ZY, Kwok TT. In-duction of apoptosis by green tea catechins in human prostate cancer DU145 cells. *Life Sci* 2001;68(10):1207–1214.
67. Henning SM, Wang P, Carpenter CL, Heber D. Epigenetic effects of green tea polyphenols in cancer. *Epigenomics* 2013;5(6):729–41. doi: 10.2217/epi.13.57.
68. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr* 2007;137(1 Suppl):2235–2285.
69. Pandey M, Gupta S. Green tea polyphenols inhibit promoter hypermethylation through downregulation of DNMT expression in prostate cancer LNCaP cells. Late Breaking Ab-stract-LB212. AACR Annual Meeting, Apr 14–18, 2007; Los Angeles. *ProcAmerAssoc Cancer Res* 2007;98:53.
70. Slusarz A, Shenouda NS, Sakla MS, Drenkhahn SK, Narula AS, MacDonald RS, et al. Common botanical compounds inhibit the Hedgehog signaling pathway in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70(8):3382–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3012
71. Mukherjee S, Siddiqui MA, Dayal S, Ayoub YZ, Malathi K. Epigallocatechin-3-gallate suppresses proinflammatory cytokines and chemokines induced by Toll-like receptor 9 ago-nists in prostate cancer cells. *J Inflamm Res*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/JIR.S61365.
72. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcin-ogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl AcadSci USA* 2001;98:10350–10355. doi: 10.1073/pnas.171326098.10.1073/pnas.171326098



73. Caporali A, Davalli P, Astancolle S, D'Arca D, Brausi M, Bettuzzi S, et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression. *Carcinogenesis* 2004;25(11):2217-2224. doi: 10.1093/carcin/bgh235
74. Moses MA, Henry EC, Ricke WA, Gasiewicz TA. The heat shock protein 90 inhibitor, (-)-epigallocatechin gallate, has anticancer activity in a novel human prostate cancer progression model. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(3):249-57. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0224.
75. Adhami VM, Malik A, Zaman N, Sarfaraz S, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1611-1619. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2269.10.1158/1078-0432.CCR-06-2269
76. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human Prostate Cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66(2):1234-1240. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1145.10.1158/0008-5472.CAN-05-1145
77. Brausi M, Rizzi F, Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update. *Eur Urol* 2008;54(2):472-3. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.100.
78. Choan E, Segal R, Jonker D, Malone S, Reaume N, Eapen L, Gallant V. A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory Prostate Cancer: an evaluation of the complementary/alternative therapy approach. *Urol Oncol* 2005;23(2):108-113. doi: 10.1016/j.urolonc.2004.10.008.10.1016/j.urolonc.2004.10.008.
79. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, Sloan JA, Dakhil SR, Novotny P, et al. A Phase II Trial of Green Tea in the Treatment of Patients with Androgen Independent Metastatic Prostate Carcinoma. *Cancer* 2003;97(6):1442-1446. doi: 10.1002/cncr.11200
80. Eom DW, Lee JH, Kim YJ, Hwang GS, Kim SN, Kwak JH, et al. Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells. *BMB Rep* 2015;48(8):461-6.
81. Wang P, Wang B, Chung S, Wu Y, Henning SM, Vadgama JV. Increased chemopreventive effect by combining artigenin, green tea polyphenol and curcumin in prostate and breast cancer cells. *RSC Adv* 2014;4(66):35242-35250. doi: 10.1039/C4RA06616B
82. Wang P, Henning SM, Heber D, Vadgama JV. Sensitization to docetaxel in prostate cancer cells by green tea and quercetin. *J Nutr Biochem* 2015;26(4):408-15. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.11.017.
83. Henning SM, Aronson W, Niu Y, Conde F, Lee NH, Seeram NP, et al. Teapolyphenols and theaflavins are present in prostate tissue of humans and mice after green and black tea consumption. *J Nutr* 2006;136(7):1839-1843.
84. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Ranger-Moore J, Chew WM, et al. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4627-4633. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2549.10.1158/1078-0432.CCR-04-2549.
85. Chevalier G, Benard P, Cousse H, Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) supplemented with [1-<sup>14</sup>C]-lauric acid, [1-<sup>14</sup>C]-oleic acid or [4-<sup>14</sup>C]-beta-sitosterol. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1997;22:73-83.
86. Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5alpha-reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer* 2005;114:190-194. doi:10.1002/ijc.20701.10.1002/ijc.20701
87. Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, Varasano PA, Martini C, Lanzara S, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia 1998; *Prostate* 37:77-83.
88. Ravenna L, Di Silverio F, Russo MA, Salvatori L, Morgante E, Morrone S, et al. Effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on human prostatic cell lines. *Prostate* 1996;29(4):219-30.
89. Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, et al. Pharmacological effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *Prostate* 2000;43(1):49-58
90. Sirab N, Robert G, Fasolo V, Descazeaud A, Vacherot F, de la Taille, et al. Liposterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int J MolSci* 2013; 14:14301-14320. doi: 10.3390/ijms140714301
91. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В., Разумов С.В., Медведев А.А., Кочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении пермиксоном. *Урология* 2004;(5):10-11
92. Bayne CW, Ross M, Donnelly F, Habib FK. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J Urol* 2000;164:876-881.
93. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, Colombel M, De La Taille A, Lefrè-Belda MA, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSESr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;45:259-266.
94. Vela-Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Carrasco C. *Serenoa repens* treatment modifies bax/ bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;173:507-510. doi: 10.1097/01.ju.0000150533.94952.25
95. Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Lopez Farre A. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammation markers. Results of a double-blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-55
96. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43:164-75.
97. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, Stix U, Memaran-Dagda N, Lee C, Marberger MJ. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003; 56:171-182. DOI: 10.1002/pros.10238
98. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of controlling Prostatic Inflammation. *Eur Urol Suppl* 2013; 12(5): 116-122. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.eurup.2013.08.003
99. Khan N, Mukhtar H. Modulation of signaling pathways in prostate cancer by green tea polyphenols. *Biochem Pharmacol* 2013;85(5):667-72. doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.027
100. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2012;64(1):4-22. doi: 10.1080/01635581.2012.630158.
101. Jeong WS, Kim IW, Hu R, Kong AN. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway. *Pharm Res* 2004;21(4):661-670.
102. Wong CP, Hsu A, Buchanan A, Palomera-Sanchez Z, Beaver LM, Houseman EA, et al. Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One* 2014;9(1):e86787. doi: 10.1371/journal.pone.0086787.
103. Киселев В.И., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Эффективность применения препарата Инфемин у пациентов с PIN низкой степени с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; 3:55-60.
104. Paltsev M, Kiselev V, Muzyzhnek E, Drukh V, Muzyzhnek E, Kuznetsov I, et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *EPMAJ* 2016 7:5. doi: 10.1186/s13167-016-0057-3.

## REFERENCES (1-6, 93)

1. Aksel E.M., Davydov M.I. Zabolevaemost zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii i stran SNG v 2008 g. [Incidence of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestnik RONTSim*. N.N. Blohina 2011;22(3, prilozhenie 1):54-92. (In Russian)
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost smertnost) [Malignant neoplasms in Russia (morbidity and mortality)]. [Editors. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. M., 2015. 250 p. (In Russian)
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Katibov M.I., Roschin D.A., Shaderkin I.A., Koryakin A.V. Screening raka predstatelnoy zhelezy: otsenka s pozitsiy kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti. [Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; (2):20-24. (In Russian)
4. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002-2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. [The analysis of uro-nephrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 2002-2014 according to the official statistics]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; (3):4-13. (In Russian)
5. Kostin A.A., Asratov A.T., Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prognozirovanie razvitiya raka predstatelnoy zhelezy s pomoschyu obschih modeley diskriminantnogo analiza. [Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina* 2015;(3):67-74. (In Russian)
6. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Kudryavtsev Yu.V., Kiselev V.I., Oschepkov V.N., Keshishev N.G., i dr. Primenenie indol-3-karbinola i epigallokatehin-3-gallata pri prostaticheskoy intraepiteli-alnoy neoplazii dlya profilaktiki raka predstatelnoy zhelezy. [The use of indole-3-carbinol and epi-gallocatechin-3-gallate in prostatic intraepithelial neoplasia for the prevention of prostate cancer]. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2009;(3):2-6. (In Russian)
7. Kiselev V.I., Drukh V.M., Muzyzhnek E.L., Kuznetsov I.N., Andrianova E.A., Baranovskiy P.M. Effektivnost primeneniya preparata Infemin u patsientov s PIN nizkoy stepeni s soputstvuyushey dobrokachestvennoy giperplaziej predstatel'noi zhelezy. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;3:55-60. (In Russian)



# Индигалплюс – простатит минус!



Индигалплюс № RU.77-99.88.003.Е.00402.109.16 от 14.09.2016 г. ТУ 9197-004-7937660-15 от 01.04.2015 г.  
Реклама. Информации для специалистов здравоохранения

## Индигалплюс в комплексной терапии хронического простатита способствует<sup>1,2</sup>:

- Уменьшению боли и нарушений мочеиспускания
- Санации секрета простаты
- Сохранению сексуальной функции
- Улучшению качества жизни пациентов

1. Коган М.И., Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д., Новиков А.И., Крупин В.Н. Эффективность препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом. // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. №3.  
2. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №4. с. 74-76.

[www.indigal.ru](http://www.indigal.ru)

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ