



Молекулярные механизмы действия нутриентов, входящих в состав специй: их потенциальная роль в супрессии воспалительного ответа и канцерогенеза

¹В.Н. Залесский, кандидат мед. наук, ²Н.В. Великая, кандидат мед. наук

¹Национальный научный центр "Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско" АМН Украины, г. Киев

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев

Резюме. Застосування спецій як сполук, що додають запах і смак їжі, а також формують її колірні відтінки і захисні властивості, має тисячолітню історію. З часом накопичилася велика кількість свідчень важливості фітопродуктів для проведення регулярних дієтичних програм з метою стратифікації ризику виникнення і розвитку багатьох хронічних захворювань людини. Сьогодні спеції є не тільки важливими смаковими приправами, а й широко використовуються як профілактичні засоби, а також як нутріцевтики. У цьому контексті в аналітичному огляді розглядається роль спецій та їхніх нутрієнтів щодо контролю розвитку різних стадій пухлинного росту. Крім того, функція нутрієнтів як супресорів прозапальних каскадів у клітині дозволяє їм гальмувати процеси клітинної проліферації, виживання, інвазії, ангиогенезу. Обговорюються питання медіювання нутрієнтами цих реакцій на рівні молекулярних мішеней. В цілому, викладені дані підтримують ідею щодо більш активного використання спецій для поліпшення здоров'я через контроль уповільнених запальних процесів, з метою запобігання розвитку новоутворень та інших хронічних захворювань людини.

Ключові слова: нутрієнти, спеції, запалення, рак, апоптоз, ангиогенез.

Резюме. Применение специй в качестве соединений, придающих запах и вкус пище, а также формирующих ее цветковые оттенки и защитные свойства, имеет тысячелетнюю историю. Однако в дальнейшем накопилось большое количество свидетельств важности фитопродуктов для проведения регулярных диетических программ в целях стратификации риска возникновения и развития многих хронических заболеваний человека. Сегодня специи являются не только важными вкусовыми приправами, но и широко используются в качестве профилактических средств, а также нутрицевтиков. В этом контексте в аналитическом обзоре рассматривается роль специй и их нутриентов в контроле развития различных стадий опухолевого роста. Кроме того, функция нутриентов как супрессоров провоспалительных каскадов в клетке позволяет им тормозить процессы клеточной пролиферации, выживаемости, инвазии, ангиогенеза. Обсуждаются вопросы медиации нутриентами этих реакций на уровне молекулярных мишеней. В целом, изложенные данные поддерживают идею более активного использования специй для улучшения здоровья через контроль вялотекущих воспалительных процессов, с целью предотвращения развития новообразований и других хронических заболеваний человека.

Ключевые слова: нутриенты, специи, воспаление, рак, апоптоз, ангиогенез.

Summary. Spices have been consumed for a variety of purposes as flavoring agents, colorants, and preservatives. However, there is increasing evidence for the importance of plant-based foods in regular diet to lowering the risk of most chronic diseases. So spices are now emerging as more than just flavor aids, but as agents that can not only prevent but as nutraceuticals. In this analytical article we discuss the role of dietary spices with spices-derived nutrients for their effects against different stages of tumorigenesis. Besides suppressing inflammatory pathways, spices-derived nutrients can suppress survival, proliferation, invasion and angiogenesis in tumors. We discuss how spices-derived nutrients mediate such diverse effects and what their molecular targets are. Overall our review suggests adding of spices to your life may serve as a healthy and delicious way to ward off cancer and other chronic diseases.

Keywords: nutrients, spices, inflammation, cancer, apoptosis, angiogenesis.

Со времен Христофора Колумба и Васко да Гамма некоторые специи приравнивались к драгоценностям и предметам роскоши. В период Средневековья они транспортировались в значительных количествах и рассматривались как товар высокой стоимости. В последнее столетие специи стали активно определять национальную принадлежность пищи и придавать ей особые вкусовые, цветковые оттенки, а также специфический запах. Давно подмеченные ценные качества специй обуслав-

ливали их использование для надежной защиты от бактерий. Только в последнее время были открыты противовоспалительные и антиоксидантные свойства специй, и они стали неотъемлемой частью современных диетических блюд, подчеркивая этим их выраженный лечебный потенциал, особенно на протяжении последних 50 лет.

Отслеживая диетические профили культур разных слоев населения в различных точках планеты, удалось установить, что в популяциях с активным

употреблением специй регистрируется низкая заболеваемость раком. Например, сравнительный анализ онкологической заболеваемости в США и Индии показал, что в 2000 году в США заболеваемость раком толстого кишечника составила 356 случаев, а смертность — 139 случаев на 1 миллион населения [1]. Напротив, в Индии эти показатели находились на уровне 40 и 26 случаев, соответственно, что наводило исследователей на мысль о существенной роли регулярного употребления специй в качестве превентивного средства.

Известно, что 90 — 95% всех возникающих новообразований связаны с образом жизни и только остальные 5 — 10% — с изменениями генома [2]. Это свидетельствует о том, что лучшим способом уберечься от рака являются профилактические мероприятия.

Развитие злокачественных новообразований инициируется на молекулярном уровне с трансформации здоровой клетки в опухолевую благодаря процессам активации протоонкогенов и супрессии генов-супрессоров бластомных клеток, в частности р53 [3]. Трансформированные клетки приобретают неконтролируемую пролиферативную активность из-за независимого роста в условиях высокой чувствительности к сигналам ростовых молекул и отсутствия чувствительности к влиянию антиростовых факторов. К тому же эти клетки отличаются способностью "ускользать" от апоптоза в процессе роста бластом. При этом трансформация здоровых клеток в опухолевые идет параллельно с их неконтролируемой пролиферацией и уклонением от апоптоза на протяжении многих последующих лет. Рост опухоли сопровождается процессом образования новых сосудов, которые снабжают нутриентами растущую опухоль, с последующей инициацией инвазии и метастазирования, приводящих к летальному исходу.

В работе основное внимание обращено на роль специфических нутриентов, содержащихся в растительном сырье (специи, лекарственные растения), для которых терапевтическими мишенями служат многие процессы при опухолевом росте. Среди них: воспалительный ответ, пролиферация, апоптоз, инвазивный рост и ангиогенез, а также метастазирование.

Многие нутриенты отличаются существенным потенциалом при таргетировании сигнальных каскадов в опухолевых клетках, в том числе процессов сверхрегуляции ядерного фактора транскрипции (NF-κB), антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL); промоции клеточной пролиферации (циклооксигеназа-2, COX-2; циклин-D-1 и c-Мус), а также генов, ответственных за процессы инвазии и метастазирования (матриксных металлопротеиназ, MMPs; молекул внутриклеточной адгезии-1 и фактора роста сосудистого эндотелия).

Хорошо известно, что возникновение опухолей

связано с кооперативным взаимодействием между генами-супрессорами и генами-промоторами в процессе опухоль-зависимой реорганизации клеточных структур [4]. При этом инактивация (до 300 — 500) генов-супрессоров приводит к повышению регуляции противоапоптотических белков или снижению регуляции белков-супрессоров, в частности р53. Этот и другие белки играют важную роль также в качестве мишеней для воздействия при опухолевом росте.

Влияние нутриентов, входящих в состав специй, на воспалительный ответ

Установлено частое возникновение опухолевого процесса в очагах хронического воспаления, что позволяет рассматривать его в качестве критического фактора опухолевой прогрессии. Более того, клетки воспаления из окружающей опухоль микросреды являются обязательными участниками неопластического процесса и способствуют пролиферации, выживанию и миграции бластомных клеток [5, 6]. Провоспалительный профиль клеточного микроокружения связан с появлением большого количества сигнальных молекул, необходимых при опухолевой прогрессии трансформирующихся клеток, для которых характерным признаком является мутагенная predisпозиция с персистенцией инфекции в местах хронического воспаления. Провоспалительные клетки, а также их регуляторные белки способствуют развитию ангиогенеза и промотируют процессы роста, инвазии и метастазирования опухолевых клеток [7].

Наиболее важным молекулярным звеном между воспалительным ответом и раком является ядерный фактор транскрипции (NF-κB). Этот фактор может активироваться в ответ на различные типы стресса, в частности на действие провоспалительных цитокинов (TNF), вирусов, радиации, компонентов бактериальной стенки (липополисахариды, LPS), а также химиотерапевтических соединений [8].

ДНК-зависимая NF-κB сигнализация транскрибирует целый ряд генов-промоторов рака (антиапоптотические гены, гены проангиогенеза, гены проинвазивного процесса) [9]. Установлено, что NF-κB/ДНК взаимодействие активирует генерализованный ответ свыше 400 кандидатных генов, многие из которых связаны с различными заболеваниями (помимо опухолевых), в частности с болезнью Альцгеймера, ревматоидным артритом и др. [10].

Отмечена важная роль других факторов, в частности TNF, интерлейкинов (IL-1β и IL-6), а также хемокинов (IL-8 или CXCL8) в качестве связующего звена между воспалительным ответом и опухолевым процессом. TNF является геном семейства цитокинов (главным образом секретируемых макрофагами), участвующих в иммуногенезе. Однако процессы их дисрегуляции и сверхпродукции мо-

гут способствовать развитию рака, благодаря активации NF- κ B. Активация TNF-рецепторов на клеточной поверхности триггеризирует каскады сигнальной трансдукции через активацию I κ B α киназы (IKK) [11].

Интерлейкин (IL-1 β) преимущественно высвобождается из макрофагов и является важнейшим фактором защиты от влияния инфекции, благодаря сверхэкспрессии факторов адгезии эндотелиоцитов и последующей инициации перемещения лейкоцитов по эндотелиальной поверхности микрососудов.

IL-6 — провоспалительный цитокин, который высвобождается в ответ на травму или клеточное повреждение. IL-8, известный как CXCL8, является членом семейства CXС хемокинов. Известна важная роль CXCL8 в опухолевой прогрессии, благодаря его функционированию в качестве мутагенного, ангиогенного и митогенного фактора [12].

Многие нутриенты, входящие в состав специй, рассматриваются как редуцирующие воспалительный ответ соединения. Среди них: аллицин ("allicin"), эйен ("ajoene"), аллил-изотиоцианат ("AITC"), анетол, эпигенин, каткаин, карнозол, кариофиллен, эугенол, 6-гингерол, кэмпферол, пиперин, кверцетин, сульфорофан, урсоловая кислота и другие [13 — 27]. Большинство из вышеперечисленных нутриентов понижают регуляцию экспрессии фактора транскрипции NF- κ B.

Нутриент 2,8 бизепигенин (из листьев петрушки) блокировал эффект NF- κ B, благодаря предупреждению развития процесса транслокации p65 в ядро. При этом трансактивировались iNOS и COX-2 гены, контролирующие противовоспалительный ответ и обуславливающие блокаду различных фаз клеточного цикла [28]. Анетол (из семян аниса) тормозил активацию NF- κ B, деградацию и фосфорилирование I κ B α киназы, а также экспрессию NF- κ B-репортерного гена, TNF-рецептор-ассоциированного фактора 2 (TRAF2) и NF- κ B-индуцированной киназы (NIK) *in vitro* [29].

Капсаин (из красного перца), обладая антиоксидантными свойствами и содействуя снижению оксидативного стресса, предупреждал развитие бензпирен-индуцированных карцином легких у мышей [30]. Карнозол (экстракт розмарина) ограничивал транслокацию NF- κ B-субъединиц в ядро и редуцировал активность NF- κ B/ДНК комплекса в активированных макрофагах, соответственно инактивируя IKK [31].

Кариофиллен (из черного перца) тормозил LPS-индуцированную NF- κ B активацию и миграцию нейтрофилов у животных *in vivo* [15]. Один из нутриентов, входящих в состав листьев коричневого дерева ("Cinnamomum zeylanicum"), циннамальдегид (cinnamaldehyde), ингибировал возраст-ассоциированную активацию NF- κ B, а также активацию двух провоспалительных мишеней (iNOS, COX-2)

[32]. Кверцетин (входящий в состав мякоти хрена и репчатого лука) замедлял экспрессию активированных PMA ("phorbol-12-acetate-13-myristate") NF- κ B и p38 MAPK в мастоцитах человека *in vitro* [17].

Сульфорофан (в составе горчицы) тормозил транскрипционную активность NF- κ B, транслокацию p65 в ядро, а также экспрессию продуктов гена NF- κ B (VEGF, циклин D1 и Bcl-xL) в клетках рака предстательной железы человека *in vitro* [18]. Урсоловая кислота (из листьев базилика) ингибировала фосфорилирование IKK и p65, способствуя супрессированию процесса активации NF- κ B, индуцированной различными канцерогенами *in vitro*. При этом NF- κ B-ассоциированная супрессия корелировала со снижением регуляции циклооксигеназы-2, матриксной металлопротеиназы-9 и циклина D [33].

Многие нутриенты, входящие в состав специй, таргетировали TNF α либо путем блокирования его продукции, либо тормозя его функциональную активность. Так, куркумин (из корневища куркумы) и зингерон (из корневища имбиря), а также аллил-изотиоцианат, AITS (из мякоти чеснока) достоверно ингибировали клеточную продукцию TNF α и NO, наряду с замедлением высвобождения молекул MCP-1 ("monocyte chemo attractant protein-1") из адипоцитов *in vitro* [34].

Эпигенин (из листьев петрушки и корня сельдерея), а также кемферол (из хрена) тормозили активность TNF α в LPS-стимулированных макрофагах, что сопровождалось снижением выброса ими MCP-1 и ингибированием IL-1 β *in vitro* [21]. Эпигенин также тормозил продукцию NO, простагландина E, p38 MAPK и фосфорилирование c-Jun N-терминальной киназы (JNK) [2]. Выявлено ингибирующее экспрессию генов TNF α и IL-1 β влияние нутриента эпигенина в макрофагах, обеспечивающее развитие противовоспалительного эффекта. Как оказалось, данный нутриент играет важную роль в снижении уровней окислительных стрессовых реакций, обусловленном замедлением повреждения макромолекул в печеночных клетках, что предупреждало развитие печеночного канцерогенеза [35].

Эугенол является основной субстанцией, входящей в состав пряности — гвоздики, которая оказывает противомикробное, антиоксидантное, противовоспалительное и антицитотоксическое действие [36]. Отмечено блокирование эугенолом высвобождения TNF α и IL-1 β , а также супрессии экспрессии mRNA TNF α и mRNA IL-1 β в LPS-стимулированных макрофагах человека *in vitro* [37]. Выявлено 6-гингерол-зависимое ингибирование продукции TNF α и IL-1 β в LPS-стимулированных перитонеальных макрофагах животных [37].

Другой нутриент — гумулен ("humulen") из корня сельдерея предупреждал продукцию провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-1 β) у животных *in*

vivo [15]. Достоверная редукция пиперином (нутриент в составе черного перца) $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$ была выявлена в клетках меланомы человека [25].

АИТС способствовал снижению регуляции провоспалительных цитокинов, таких как $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 , а также колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов/макрофагов (GM-CSF). Эугенол предупреждал инициацию окислительного повреждения мембран и внутриклеточной генерации ROS (активных форм кислорода) при гамма-терапевтическом воздействии, выполняя функции радиосенсибилизатора [38].

Отмечено эугенол-зависимое повышение чувствительности HepG2 клеток к цисплатина-индуцированной цитотоксичности, благодаря снижению экспрессии молекул т.н. лекарственно-устойчивого белка-2 (MRP-2) [39]. Этот нутриент снижал выраженность развития радиации индуцированных лимфом тимуса у мышей [40]. Он также тормозил CCS_4 -индуцированную гепатотоксичность у животных [41]. В клетках печени крыс, находящихся на эугенол-содержащем рационе, достигнуто усиление активности VDP-глюкозонилтрансферазы, VDP-глюкозодегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы (GST), которые редуцировали появление промежуточных продуктов многих канцерогенов, а также активировали интермедиаты лекарственных соединений [42].

Аллицин — фитонутриент из мякоти чеснока способствовал замедлению спонтанной и $\text{TNF}\alpha$ -индуцированной секреции $\text{IL-1}\beta$ и IL-8 клетками кишечной стенки *in vitro* [20]. Это происходило на фоне супрессии уровней mRNA $\text{IL-1}\beta$ mRNA IL-8 , а также в условиях деградации $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$. Другой нутриент — диаллил сульфид ("diallyl sulfide"), входящий в состав шнитт-лука и чеснока, достоверно редуцировал продукцию и уровни содержания в сыворотке IL-6 у мышей-опухоленосителей с меланомой кожи [22]. Пиперин (из черного перца) снижал уровни экспрессии IL-6 в клетках меланомы человека [25].

Влияние нутриентов, входящих в состав специй, на выживаемость и апоптоз опухолевых клеток

Апоптоз — процесс, постоянно происходящий в организме человека и способствующий обновлению в нем 3 миллиардов (из 6 триллионов) клеток каждую минуту. При этом данный процесс позволяет осуществлять обновление практически всех клеток организма через каждые три месяца. Триггеризация апоптоза осуществляется через внутриклеточные сенсоры, обнаруживающие такие аномалии развития, как повреждения молекул ДНК, активацию онкогенов, дефицит нутриентов, гипоксию и другие реакции. Однако опухолевые клетки способны "уклоняться" от программируемой клеточной гибели — апоптоза, делая опухолевый рост неконтролируемым и стремительным.

Многие нутриенты в составе специй способ-

ствуют индукции апоптоза. Среди них: аллицин, аллил изотиоцианат, бергаптен, β -каротин, диаллил сульфид, гингерол, кемферол, лимонен, лютеин, миристицин, розмариновая кислота, сесамин, сесамолин, сульфорафан, турмерон, урсоловая кислота и другие [26, 43 — 51]. Одной из важнейших мишеней действия этих нутриентов является противоапоптотический белок Bcl-2. Исследования показали, что благодаря нутриент-зависимому снижению регуляции Bcl-2 удается индуцировать процесс апоптоза в опухолевых клетках.

АИТС — важнейший компонент чеснока, индуцирует апоптоз согласно определенным молекулярным механизмам [52]. Апоптотический сценарий клеточной гибели активно развивался при использовании АИТС, согласно механизму расщепления белка p22 BID на фрагменты (p15, p13 и p11), в условиях активации JNK. В клетках, обработанных АИТС, достигалась 31-68% редукция экспрессии Bcl-2 и приблизительно 58% индукция экспрессии Bcl-xL. Также выявлялась достоверная редукция экспрессии ряда белков-регуляторов клеточного цикла в фазе G2/M (циклин B1 — 44% редукция; белок cdc 25C > 98% редукция; циклин-зависимая киназа-1, CDK-1 — 50% редукция) [52]. Большие дозы АИТС повышали активность ферментов II фазы детоксикации (кванон редуктаза, QR и GST) в печеночной ткани и в стенке мочевого пузыря у крыс [53].

Эпигенин — флавоноид, который содержится главным образом в петрушке и сельдерее — имеет в структуре молекулы гидроксизированное В-кольцо, обуславливающее его характеристики ингибитора протеасом и индуктора апоптоза опухолевых клеток [54]. Присутствие в молекуле флавоноида двойной (C2 — C3) связи ассоциируется с его высоким потенциалом ингибитора цитохрома CYP1B1 [55].

В Т-клетках (линия Jurkat) эпигенин активирует каспазу-3 и индуцирует расщепление PARP ("poly ADP-ribose polynuclease") [56]. В других клетках рака предстательной железы этот флавоноид тормозит транскрипционную активность комплекса NF- κ B/p65 и индуцирует дозо- и время-зависимое расщепление p21/WAF-1 [57]. Кроме этого, выявлено повышение экспрессии KIP1/p27, INK4a/p16 и INK4c/p18 белков, что приводило в дальнейшем к снижению модуляции экспрессии циклинов D1, D2, E одновременно с циклин-зависимыми киназами (cdk2, cdk4a, cdk6) в клетках ретинобластомы *in vitro* [57].

Эпигенин инициировал снижение уровней Bcl-xL и Bcl-2 и повышение Bax, который триггеризировал активацию каспазы-3, -7 и -9. Он также участвовал в расщеплении и ингибировании проапоптотического белка c-IAP2 [58]. В клетках аденокарциномы пищевода человека этот флавоноид послужил причиной блокады клеточного цикла в фазе

G2/M, благодаря сверхрегуляции белков GADD45в и 1-3-3 сигма, а также снижению регуляции mRNA p53 и расщеплению каспазы- и-9, обуславливающему индукцию p53-независимого апоптоза [59].

Индукция эпигенином апоптоза опухолевых клеток предстательной и грудных желез сопровождалась торможением синтеза жирных кислот [61]. Выявление эпигенин-ассоциированной индукции митохондрий-зависимого апоптоза происходило на фоне повышения внутриклеточного кальция и активации кальпаина [60]. Выявленные прооксидантные свойства эпигенина обуславливали образование тиол-зависимых феноксильных радикалов, индуцирующих развитие некротического сценария гибели клеток линии HL-60 [62].

В солидных опухолях эпигенин ингибировал гипоксия-активированные сигнальные каскады, что способствовало развитию опухолевой прогрессии через торможение, в частности, PI3K/AKT/GSK-3-зависимого каскада в клетке [63]. Витексин ("vitexin") — природный аналог эпигенина снижал уровни mRNA гипоксия-индуцибельных генов (альдолаза A, smad3, эндолаза1 и коллаген III типа) [64]. Отмечено, что в клетках нейробластомы витексин индуцировал каспазо-зависимый, p53-медируемый апоптоз [55].

Комбинированное воздействие (эпигенин+гемцитабин) усиливало противоопухолевую активность проводимой терапии благодаря супрессии активности NF-kB и индукции апоптоза [65]. Установлено, что рассматриваемые флавоноиды дозозависимо редуцировали генотоксическую активность химиотерапевтических препаратов (митомин С и циклофосфамид) [66].

Куркумин — основной компонент корневища индийского растения ("Curcuma Longa"), является потенциальным индуктором апоптотической гибели опухолевых клеток. Выявлена способность куркумина индуцировать сверхрегуляцию проапоптотических белков (Bax, Bim, Bak, Puma и Noxa), а также снижать регуляцию экспрессии антиапоптотических (Bcl-2 и Bcl-xL) белков [67]. Показана характерная как для β -ситостерола, так и для карнозола, их особенность усиливать апоптоз лейкозных клеток человека *in vitro* [44, 72]. Снижение куркумином экспрессии сурвивина и Bcl-2, происходящее одновременно со сверхрегуляцией экспрессии проапоптотического белка Bax, приводило к апоптозу миеломных клеток у человека [68].

Для диаллилсульфида также оказалась характерной способность снижать регуляцию экспрессии сурвивина и Bcl-2 в клетках опухолей кожи [45]. Выявлено, что эугенол предупреждал развитие радиацией-индуцированного окислительного повреждения клеточной мембраны, на фоне образования активных форм кислорода и индукции апоптотического сценария клеточной гибели [69].

6-гингерол — один из основных антиоксидантов имбиря — индуцировал клеточную гибель с характерной фрагментацией ДНК, благодаря торможению экспрессии Bcl-2 в лейкозных клетках *in vitro* [70]. Лютеин, входящий в состав нутриентов красного перца, снижал экспрессию Bcl-2 и повышал экспрессию Bax, стимулируя апоптоз клеток аденокарциномы пищевода *in vitro* [47]. К тому же, у мышей, содержащихся на лютеиновом рационе, обнаруживалась высокая (по сравнению с контролем) апоптотическая активность в опухолях грудных желез, на фоне повышения экспрессии Bax и p53 и снижения экспрессии Bcl-2 [71].

Выявлена особенность розмариновой кислоты (из листьев кустарника розмарина) индуцировать апоптоз с корреспондируемой супрессией Bcl-2 в Т-клетках при лейкемии *in vitro* [73]. Фитонутриент S-аллилцистеин из мякоти чеснока также снижал экспрессию Bcl-2 в клетках эпителиального рака защитного мешка хомяка и способствовал развитию апоптотирующих клеток.

Для многих нутриентов, входящих в состав специй, активными терапевтическими мишенями послужили внутриклеточные белки-каспазы. Так, аллицин активировал каспазу-3, -8 и -9, а также индуцировал расщепление PARP в опухолевых клетках человека *in vitro* [49]. Цитраль, диаллилдисульфид, диалилтрисульфид и кемферол также индуцировали развитие апоптоза, благодаря активации каспазы-3 [50]. Миристицин триггеризировал апоптоз, приводя к высвобождению цитохрома с и активации каспазы-3 в клетках нейробластомы [74].

Важно отметить, что некоторые нутриенты в составе специй не только повышали активность каспаз, но и понижали регуляцию экспрессии проапоптотических (Bcl-2 и Bcl-xL) белков. Так, фитонутриент ("Ajoene") из мякоти чеснока активировал каспазу-3 и одновременно расщеплял Bcl-2 в лейкозных клетках человека [75]. Капсаицин способствовал снижению регуляции экспрессии белка STAT-3 ("signal transducer and activator of transcription") — регулятора продуктов генной экспрессии (Bcl-2, Bcl-xL, сурвивина), наряду с активацией каспаз и индукцией апоптоза миеломных клеток *in vitro* [26].

Имеются убедительные свидетельства сульфорафан-ассоциированной активации апоптоза в клетках грудных желез у мышей благодаря активации Fas лиганда, а также каспазы-3 и -8. В отдельных клеточных линиях рака грудных желез сульфорафан понижал активность Bcl-2, в то время как активация каспазы-3 и -9 приводила к расщеплению PARP и развитию апоптоза [48]. Выяснено, что урсоловая кислота (из листьев базилика) способствовала индукции апоптоза в клетках аденокарциномы толстого кишечника человека (*in vitro*), благодаря снижению регуляции экспрессии Bcl-2 и повышению активности каспазы-9 [76].

Влияние нутриентов, входящих в состав специй, на пролиферацию опухолевых клеток

Одной из важнейших особенностей опухолевого роста является агрессивная клеточная пролиферация. В условиях физиологической нормы пролиферация тонко регулируется балансом между сигнальными молекулами факторов роста и факторов противоростовой сигнализации. Однако в опухолевых клетках неконтролируемый рост обусловлен интенсивной сигнальной трансдукцией как про-, так и противоростовых факторов [77, 78].

Известны многочисленные ростовые факторы, сопровождающие развитие клеток в различных фазах клеточного цикла, однако сверхрегуляция только определенных молекул приводит к неконтролируемой репликации (тиражированию) клеток. К ним относятся циклины, члены семейства регуляторов клеточного цикла при неконструктивной пролиферации, а также COX-2 и c-Myc. Наиболее важным из них является циклин D1, который регулирует клеточный цикл, осуществляя контроль перехода из G1- в S-фазу. При опухолевом росте сверхэкспрессирование циклина D1 связано с развитием и прогрессированием заболевания. Нарушения регуляции циклин D1-зависимой деградации происходят в ответ на повышение уровня циклина D1 при канцерогенезе [78].

COX-2 в значительных количествах синтезируется при некоторых патологических (включая рак) состояниях и особенно в процессе воспалительного ответа. COX-2 впервые был идентифицирован как индуктор вирусного онкогенеза и промотор опухолевого процесса [79]. В дальнейшем была выявлена его способность повышать индуцибельность различных факторов роста и митогенов, чем обеспечивать релевантность процессов клеточного роста и канцерогенеза [79, 116].

c-Myc — онкобелок, функционирующий в качестве позитивного регулятора G1-специфических cdk ("cell division cycle kinases"), в частности E/cdk2 комплекса, участвующего в осуществлении транзита из G1- в S-фазу клеточного цикла. c-Myc предупреждает блокаду клеточного цикла в ответ на влияние сигнальных молекул, тормозящих клеточный рост, клеточную дифференцировку, задержку митогенеза и активацию c-Myc-индуцированного входа клетки в клеточный цикл, в отсутствии факторов роста [80, 81].

Неконтролируемая пролиферация часто зависит от снижения регуляции или инактивации белка опухолевой супрессии p53. Он является главным "контролером" при вхождении клеток в клеточный цикл, а также важным индуктором/блокатором апоптоза [81].

Многие из нутриентов, входящих в состав специй, являются блокаторами клеточной пролиферации, благодаря их влиянию на фазы клеточного цикла. Среди них АИТС, эпигенин, бергаптен, β-ка-

ротин, β-ситостерол, капсаицин, карнозол, куркумин, диаллилсульфид, диаллилтрисульфид, эугенол, лимонен, кверцетин, розмариновая кислота, сульфорафан, урсоловая кислота и другие [16, 26, 33, 37, 43, 73, 82, 83, 84].

Эпигенин снижал содержание белков c-Myc, циклина D1, ядерного β-катенина и повышал содержание E-кадгерина в тканях предстательной железы у мышей-опухоленосителей [82]. В некоторых линиях клеток опухолей поджелудочной железы эпигенин индуцировал блокаду клеточного цикла в фазе G2/M, благодаря редукции уровней циклина A, B, а также фосфорилированных форм cdk2 и cdk25, являющихся транзитными белками клеточного цикла [85].

Капсаицин снижал регуляцию экспрессии циклина D1 в миеломных клетках, блокируя G1-фазу, что способствовало торможению пролиферативного процесса. Лютеин также достоверно снижал регуляцию экспрессии циклина D1, но блокировал клеточный цикл в фазе G0/G1 в клетках опухолей пищевода [86]. Сесамин, сульфорафан и урсоловая кислота эффективно снижали регуляцию экспрессии циклина D1 в клетках неспецифических линий [33, 87, 88].

Направленным действием на молекулярные COX-2-мишени отличались эугенол и куркумин. Эугенол супрессировал экспрессию COX-2-гена в мышиных макрофагах и ингибировал пролиферацию клеток рака толстого кишечника (in vitro), тормозя экспрессию mRNA COX-2 [37]. Этот нутриент способствовал блокаде клеточного цикла в фазе S, приводя к торможению пролиферации клеток меланомы in vitro.

АИТС, диаллилтрисульфид и S-аллилмеркаптоцистеин обеспечивали блокаду митоза, таргетируя белок-тубулин в цитоплазме клеток разных линий [84, 89]. Сравнительно недавно получены свидетельства снижения содержания c-Myc и циклина D1 под влиянием эпигенина, а также эпигенин-зависимого торможения повышенной промоторной активности протеин киназы C-дельта ("PKC-delta") в процессе дифференцирования кератиноцитов [82]. Отмечено, что кверцетин блокировал клеточный цикл в фазе G1, на фоне подъема уровня p53 в гепатоцитах опухолей печени in vitro [83].

Оказалось, что бергаптен (5-метоксипсорален) блокировал клеточный цикл в фазе M, ингибируя клеточную активность циклина D1 in vitro [90]. β-каротин, β-ситостерол и карнозол тормозили фазы G1/M клеточного цикла, в то время как циннамовая кислота — блокировала клеточный цикл в G1/G0-фазе [91]. Остановка клеточного цикла в результате влияния лимонена зафиксирована в фазе G1 в клетках эритролейкемии человека [51]. Показано, что розмариновая кислота ингибировала пролиферацию лейкозных клеток (in vitro), благодаря супрессии про-

цесса экспрессирования циклина D3 и p21, на фоне сверхрегуляции p27 [73].

Влияние нутриентов, входящих в состав специй, на процесс опухолевой инвазии

Процесс инвазии (метастазирования) опухолевых клеток включает локальный отрыв и миграцию (в кровотоке или лимфатическом русле) с последующей их фиксацией к эндотелиальной сосудистой поверхности. Эти процессы связаны с матриксными металлопротеиназами (MMPs) и внутриклеточными молекулами адгезии-1 (ICAM-1). MMPs (MMP-2 и MMP-9) — члены семейства эндопептидаз, осуществляющих процесс разрушения компонентов поверхностного слоя базальной мембраны, — важнейшие составляющие опухолевой инвазии [92]. Отмечено, что блокирование MMP-9 делает невозможным процесс метастазирования клеток колоректального рака. Это иллюстрирует важность таргетирования MMP-9 также и для других типов опухолевых клеток.

Молекулы ICAM-1 спонтанно представлены в незначительном количестве на поверхности лейкоцитов и эндотелиоцитов. Концентрация ICAM-1 резко повышается в результате цитокиновой стимуляции. Экспрессия ICAM-1 на клеточной поверхности позитивно коррелирует с метастазирующим потенциалом клеток рака грудных желез. Выявлено, что уровни экспрессии mRNA ICAM-1 существенно повышены в опухолях грудных желез по сравнению с окружающими здоровыми тканями [93].

Многие нутриенты, входящие в состав специй, согласно механизмам ингибирования MMPs и ICAM-1 способствуют ограничению метастазирующего потенциала опухолей. Среди них: аллицин, АИТС, эпигенин, карнозол, куркумин, диаллилдисульфид, 6-гингерол, кемферол, пиперин, гингерол, кверцетин, сульфорафан, урсоловая кислота, ванилин и другие [94-99]. В частности, аллицин ингибировал TNF α -индуцированную экспрессию ICAM-1 в эндотелии сосудов человека, а кемферол и эпигенин — в клетках респираторного эпителия [100]. Кроцетин ("crocetin") супрессировал оба соединения (ICAM-1 и MMPs) в эндотелиоцитах аорты быка [101].

В клетках рака грудных желез эпигенин тормозил каскады сигнальной трансдукции (HER2-HER3-PI3K-Akt) на фоне замедления процессов выживания, адгезии и подвижности опухолевых клеток [102]. Он также способствовал торможению процесса метастазирования клеток рака легких, благодаря дозо-зависимому ингибированию экспрессии ICAM-1 [103]. В условиях *in vitro* получены убедительные подтверждения того, что эпигенин блокировал инвазивность опухолевых клеток, благодаря предупреждению их пенетрации в здоровые ткани *in vivo* [104]. Каффеиковая кислота (из листьев базилика) отличалась выраженным

ингибирующим активностью MMP-9 эффектом.

Карнозол (из листьев розмарина) редуцировал уровни MMP-9 в клетках мышиной меланомы, благодаря снижению регуляции экспрессии NF-kB и AP-1 [97]. 6-гингерол ингибировал клеточную адгезию, инвазию и подвижность бластомных клеток, а также активацию MMP-2 и MMP-9 *in vitro* [105]. При этом торможение процесса метастазирования достигалось благодаря нутриент-зависимой модуляции: димеризации интегрин, экспрессии клеточной поверхности и внутриклеточной сигнализации интегрин-ассоциированных каскадов.

Фитонутриент пиперин ингибировал образование продуктов распада MMPs в клетках меланомы (*in vitro*), предотвращая дозо-зависимую их инвазию через коллагеновый матрикс [95]. Кверцетин и урсоловая кислота снижали экспрессию MMP-9 в опухолевых клетках *in vitro*. Выявлена редукция ванилином колониеобразования легочных метастазов у мышей с аденокарциномой грудных желез [98].

Влияние нутриентов, входящих в состав специй, на опухолевый ангиогенез

Ангиогенез — физиологический процесс роста новых кровеносных сосудов из предшествующих. Однако он также характеризует переход бластом из "дремлющего" состояния в злокачественный рост, с последующим процессом метастазирования [106, 107]. Ангиогенез усиливает опухолевый рост путем доставки кислорода и нутриентов бластным клеткам по новой сосудистой сети.

Среди проангиогенных факторов известны IL-8, TNF, FGF-2 ("fibroblast growth factor-2"), PDGF ("platelet derived growth factor"). Однако, одним из наиболее важных регуляторов ангиогенеза является VEGF ("vascular endothelial growth factor"), который выполняет функцию мощного стимулятора сосудистого роста [106].

Ингибирование VEGF через тирозин-киназные сигнальные каскады блокирует неоангиогенез в опухолевой ткани, приводя к появлению стаза и регрессированию роста бластом. В соответствии с этим осуществление скрининга соединений, приводящих к снижению регуляции и ингибированию экспрессии VEGF в опухолевых клетках мышей, может оказаться чрезвычайно полезным для стратификации риска развития опухолеобразования и процесса метастазирования [107].

Среди нутриентов, входящих в состав специй, наиболее подробно изучен антиангиогенный потенциал таких соединений, как АИТС, аллицин, капсаицин, куркумин, диаллилдисульфид, гингерол, лютеин, розмариновая кислота, сульфорафан и другие [18, 71, 94, 97, 108, 109].

АИТС обнаруживал высокий потенциал в снижении регуляции VEGF, IL-1 β , IL-6, GM-CSF, IL-2, TIMP — известных провоспалительных и ангиогенных факторов [22].

Эпигенин предупреждал активацию VEGF-гена-мишени и процесса неоангиогенеза в гипоксической опухолевой ткани, а также ингибировал экспрессию гипоксию-индуцирующего фактора HIF [109]. В клетках опухолей яичников этот нутриент ингибировал VEGF и HIF-1, через PI3K/АКТ/p70S6k1 и HDM2/p53 каскады [110].

Аллицин достоверно редуцировал секрецию VEGF клетками фибросаркомы *in vitro*. Диаллилди-сульфид тормозил экспрессию и супрессию VEGF клетками промиелоцитарной лейкемии. 6-гингерол блокировал образование капиллярных трубок ("сосудистых зачатков") эндотелиоцитами в ответ на секрецию VEGF эндотелиальными клетками *in vitro* [108]. Розмариновая кислота редуцировала экспрессию VEGF в эндотелии пупочных вен человека [111], а сульфорафан тормозил экспрессию VEGF-гена в опухолевых клетках предстательной железы человека [18].

Необходимо отметить особенность нутриента эллиина (из мякоти чеснока) редуцировать секрецию VEGF в хориоаллантаиной мембране цыплят *in vivo* [112]. Каффеиковая кислота (из красного стручкового перца) тормозила экспрессию VEGF в клетках карциномы почек [113]. Отдельные нутриенты предотвращали развитие ангиогенеза, снижая темпы роста новообразованных сосудов *in vivo*. Среди них известны такие, как капсаицин, куркумин, лютеин, кверцетин. В частности, капса-

ицин тормозил VEGF-индуцированный рост сосудистых отростков в модельной CAM-системе [114], а куркумин снижал плотность новообразованных капилляров у мышей-опухоленосителей (с гепатоцеллюлярной карциномой) [115]. Скармливание мышам лютеина приводило к снижению неоангиогенеза в опухолевой ткани по сравнению с контролем [71], а кверцетин демонстрировал выраженный антиангиогенный эффект в модельной CAM-системе *in vivo* [17].

Заключение

В целом, эффекты нутриентов, входящих в состав специй, обусловлены их свойствами супрессировать провоспалительные каскады, а также осуществлять блокаду клеточного цикла в бластомной клетке, что позволяет затормозить процессы клеточной пролиферации, выживаемости, инвазии и ангиогенеза. Регулярное включение специй в диетические программы может способствовать предупреждению развития онкологических заболеваний. Следует отметить, что большинство нутриентов пока только протестировано на этапе доклинических исследований. Однако завершённые многоцентровые клинические исследования позволяют получить подтверждение клинической эффективности нутриентов из специй в рамках доказательной медицины в целях лечения и профилактики онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaefer C. M. The role of herbs and spices in cancer prevention / C. M. Kaefer, J. A. Milner // J. Nutr. Biochem. — 2008. — 19 (6). — P. 347 — 361.
2. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? / V. Brower // Nat. Biotechnol. — 1998. — 16 (8). — P. 728 — 731.
3. Kenzelmann Broz D. In vivo analysis of p53 tumor suppressor function using genetically engineered mouse models / D. Kenzelmann Broz, L. D. Attardi // Carcinogenesis. — 2010. — 31 (8). — P. 1311 — 1318.
4. Pedraza-Farica L. G. Mechanisms of oncogenic cooperation in cancer initiation and metastasis / L. G. Pedraza-Farica // Yale J. Biol. Med. — 2006. — 79 (3/4). — P. 95 — 103.
5. Coussens L. M. Inflammation and cancer / L. M. Coussens, Z. Werb // Nature. — 2002. — 420 (6917). — P. 860 — 867.
6. Sgambato A. Inflammation and cancer: a multifaceted link / A. Sgambato, A. Cittadini // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2010. — 14 (4). — P. 263 — 268.
7. Lu H. Inflammation, a key event in cancer development / H. Lu, W. Ouyang, C. Huang // Mol. Cancer Res. — 2006. — 4 (4). — P. 221 — 233.
8. Garg A. Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development / A. Garg, B. B. Aggarwal // Leukemia. — 2002. — 16 (6). — P. 1053 — 1068.
9. Bonizzi G. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity / G. Bonizzi, M. Karin // Trends Immunol. — 2004. — 25 (6). — P. 280 — 288.
10. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease / [A. Kumar, Y. Takada, A. M. Boriek, B. B. Aggarwal] // J. Mol. Med. — 2004. — 82 (7). — P. 434 — 448.
11. Aggarwal B. B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe / B. B. Aggarwal, R. V. Vijayalekshmi, B. Sung // Clin. Cancer Res. — 2009. — 15 (2). — P. 425 — 430.
12. Xie K. Interleukin-8 and human cancer biology / K. Xie // Cytokine Growth Factor Rev. — 2001. — 12 (4). — P. 375 — 391.
13. Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF-kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis / [G. B. Chainy, S. K. Manna, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal] // Oncogene. — 2000. — 19 (25). — P. 2943 — 2950.

14. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-kappaB in mouse macrophages / A. H. Lo, Y. C. Liang, S. Y. Lin-Shiau [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2002. — 23 (6). — P. 983 — 991.
15. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw / R. Medeiros, G. F. Passos, C. E. Vitor [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — 151 (5). — P. 618 — 627.
16. Curcumin downregulates the constitutive activity of NF-kappaB and induces apoptosis in novel mouse melanoma cells / Y. E. Марнн, B. A. Wall, S. Wang [et al.] // *Melanoma Res.* — 2007. — 17 (5). — P. 274 — 283.
17. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line / Y. D. Min, C. H. Choi, H. Bark [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2007. — 56 (5). — P. 210 — 215.
18. Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells / C. Xu, G. Shen, C. Chen [et al.] // *Oncogene*. — 2005. — 24 (28). — P. 4486 — 4495.
19. Ajoene inhibits both primary tumor growth and metastasis of B16/BL6 melanoma cells in C57BL/6 mice / P. Taylor, R. Noriega, C. Farah [et al.] // *Cancer Lett.* — 2006. — 239 (2). — P. 298 — 304.
20. Allicin inhibits spontaneous and TNF-alpha induced secretion of proinflammatory cytokines and chemokines from intestinal epithelial cells / A. Lang, M. Lahav, E. Sakhnini [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2004. — 23 (5). — P. 1199 — 1208.
21. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774.2 macrophages / J. Kowalski, A. Samoiedny, M. Paul [et al.] // *Pharmacol. Rep.* — 2005. — 57 (3). — P. 390 — 394.
22. Thejass P. Antiangiogenic activity of Diallyl Sulfide (DAS) / P. Thejass, G. Kuttan // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — 7 (3). — P. 295 — 305.
23. Eugenol suppressed the expression of lipopolysaccharide-induced proinflammatory mediators in human macrophages / Y. Y. Lee, S. L. Hung, S. F. Pai [et al.] // *J. Endod.* — 2007. — 33 (6). — P. 698 — 702.
24. Effect of 6-gingerol on pro-inflammatory cytokine production and costimulatory molecule expression in murine peritoneal macrophages / [S. Tripathi, K. G. Maier, D. Bruch, D. S. Kittur] // *J. Surg. Res.* — 2007. — 138 (2). — P. 209 — 213.
25. Pradeep C.R. Piperine is a potent inhibitor of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), c-Fos, CREB, ATF-2 and proinflammatory cytokine gene expression in B16F-10 melanoma cells // C.R. Pradeep, G. Kuttan // *Int. Immunopharmacol.* — 2004. — 4 (14). — P. 1795 — 1803.
26. Capsaicin is a novel blocker of constitutive and interleukin-6-inducible STAT3 activation / M. Bhutani, A. K. Pathak, A. S. Nair [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — 13 (10). — P. 3024 — 3032.
27. Kaempferol inhibits IL-4-induced STAT6 activation by specifically targeting JAK3 / J. R. Cortes, M. G. Perez, M. D. Rivas, J. Zamorano // *J. Immunol.* — 2007. — 179 (6). — P. 3881 — 3887.
28. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation by 2',8''-biapigenin / E. R. Woo, Y. R. Pokharel, J. W. Yang [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 2006. — 29 (5). — P. 976 — 980.
29. Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF-kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis / G.B. Chainy, S. K. Manna, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal // *Oncogene*. — 2000. — 19 (25). — P. 2943 — 2950.
30. Capsaicin modulates pulmonary antioxidant defense system during benzo(a)pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice / P. Anandakumar, S. Kamaraj, S. Jagan [et al.] // *Phytother. Res.* — 2008. — 22 (4). — P. 529 — 533.
31. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-kappaB in mouse macrophages / A. H. Lo, Y. C. Liang, S. Y. Lin-Shiau [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2002. — 23 (6). — P. 983 — 991.
32. Suppression of age-related inflammatory NF-kappaB activation by cinnamaldehyde / D. H. Kim, C. H. Kim, M. S. Kim [et al.] // *Biogerontology*. — 2007. — 8 (5). — P. 545 — 554.
33. Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappaB activation induced by carcinogenic agents through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1 / [S. Shishodia, S. Majumdar, S. Banerjee, B. B. Aggarwal] // *Cancer Res.* — 2003. — 63 (15). — P. 4375 — 4383.
34. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes / H. M. Woo, J. H. Kang, T. Kawada [et al.] // *Life Sci.* — 2007. — 80 (10). — P. 926 — 931.
35. Apigenin inhibits oxidative stress-induced macromolecular damage in N-nitrosodiethylamine (NDEA)-induced hepatocellular carcinogenesis in Wistar albino rats / P. V. Jeyabal, M. B. Syed, M. Venkataraman [et al.] // *Mol. Carcinog.* — 2005. — 44 (1). — P. 11 — 20.
36. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review / K. Chaieb, H. Hajlaoui, T. Zmantar [et al.] // *Phytother. Res.* — 2007. — 21 (6). — P. 501 — 506.
37. Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage

- RAW264.7 cells / S. S. Kim, O. J. Oh, H. J. Min [et al.] // *Life Sci.* — 2003. — 73 (3). — P. 337 — 348.
38. Potential of radiosensitizing agents in cancer chemo-radiotherapy / S. Girdhani, S. M. Bhosle, S. A. Thulsidas [et al.] // *J. Cancer Res Ther.* — 2005. — 1 (3). — P. 129 — 131.
39. Increased sensitivity of Hep G2 cells toward the cytotoxicity of cisplatin by the treatment of piper betel leaf extract / S. C. Young, C. J. Wang, J. D. Hsu [et al.] // *Arch. Toxicol.* — 2006. — 80 (6). — P. 319 — 327.
40. Radiation-induced incidence of thymic lymphoma in mice and its prevention by antioxidants / P. Dange, H. Sarma, B. N. Pandey, K. P. Mishra // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 2007. — 26 (4). — P. 273 — 279.
41. Krishnaswamy K. Bioactive phytochemicals with emphasis on dietary practices / K. Krishnaswamy, N. Raghuramulu // *Indian J. Med. Res.* — 1998. — 108. — P. 167 — 181.
42. Enhancement of UDP-glucuronyltransferase, UDP-glucose dehydrogenase, and glutathione S-transferase activities in rat liver by dietary administration of eugenol / H. Yokota, H. Hashimoto, M. Motoya, A. Yuasa // *Biochem. Pharmacol.* — 1988. — 37 (5). — P. 799 — 802.
43. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human colon adenocarcinoma cell lines by beta-carotene through down-regulation of cyclin A and Bcl-2 family proteins / P. Palozza, S. Serini, N. Maggiano [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2002. — 23 (1). — P. 11 — 18.
44. Beta-sitosterol induces anti-proliferation and apoptosis in human leukemic U937 cells through activation of caspase-3 and induction of Bax/Bcl-2 ratio / C. Park, D. O. Moon, C. H. Rhu [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 2007. — 30 (7). — P. 1317 — 1323.
45. Kalra N. Involvement of multiple signaling pathways in diallyl sulfide mediated apoptosis in mouse skin tumors / N. Kalra, A. Arora, Y. Shukla // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2006. — 7 (4). — P. 556 — 562.
46. Effects of D-limonene on leukemia cells HL-60 and K562 in vitro / X. M. Guo, Q. Lu, Z. J. Liu [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2006. — 14 (4). — P. 692 — 695.
47. Effects and mechanism of lutein on apoptosis of esophageal carcinoma EC9706 cells / Y. X. Pei, Z. C. Heng, G. C. Duan [et al.] // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* — 2007. — 32 (4). — P. 332 — 334, 354.
48. Pledgie-Tracy A. Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in human breast cancer cell lines / A. Pledgie-Tracy, M. D. Sobolewski, N. E. Davidson // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — 6 (3). — P. 1013 — 1021.
49. Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells / [S. Oommen, R. J. Anto, G. Srinivas, D. Karunakaran] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — 485 (1/3). — P. 97 — 103.
50. Kaempferol induces apoptosis in human lung non-small carcinoma cells accompanied by an induction of antioxidant enzymes / H. W. Leung, C. J. Lin, M. J. Hour [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* — 2007. — 45 (10). — P. 2005 — 2013.
51. Induction of apoptosis by d-limonene is mediated by a caspase-dependent mitochondrial death pathway in human leukemia cells / J. Ji, L. Zhang, Y. Y. Wu [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* — 2006. — 47 (12). — P. 2617 — 2624.
52. Allyl isothiocyanate, a constituent of cruciferous vegetables, inhibits proliferation of human prostate cancer cells by causing G2/M arrest and inducing apoptosis / D. Xiao, S. K. Srivastava, K. L. Lew [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2003. — 24 (5). — P. 891 — 897.
53. Munday R. Selective induction of phase II enzymes in the urinary bladder of rats by allyl isothiocyanate, a compound derived from Brassica vegetables / R. Munday, C. M. Munday // *Nutr. Cancer.* — 2002. — 44 (1). — P. 52 — 59.
54. Inhibition of proteasome activity by the dietary flavonoid apigenin is associated with growth inhibition in cultured breast cancer cells and xenografts / [D. Chen, K. R. Landis-Piwowar, M. S. Chen, Q. P. Dou] // *Breast Cancer Res.* — 2007. — 9 (6). — P. R80.
55. Induction of caspase-dependent, p53-mediated apoptosis by apigenin in human neuroblastoma / [R. Torkin, J. F. Lavoie, D. R. Kaplan, H. Yeger] // *Mol. Cancer Ther.* — 2005. — 4 (1). — P. 1 — 11.
56. Dietary flavonoids as proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human leukemia cells / D. Chen, K. G. Daniel, M. S. Chen [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — 69 (10). — P. 1421 — 1432.
57. Shukla S. Molecular targets for apigenin-induced cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell xenograft / S. Shukla, S. Gupta // *Mol. Cancer Ther.* — 2006. — 5 (4). — P. 843 — 852.
58. Apigenin drives the production of reactive oxygen species and initiates a mitochondrial mediated cell death pathway in prostate epithelial cells / C. Morrissey, A. O'Neill, B. Spengler [et al.] // *Prostate.* — 2005. — 63 (2). — P. 131 — 142.
59. Zhang Q. Flavones and flavonols exert cytotoxic effects on a human oesophageal adenocarcinoma cell line (OE33) by causing G2/M arrest and inducing apoptosis / Q. Zhang, X. H. Zhao, Z. J. Wang // *Food Chem. Toxicol.* — 2008. — 46 (6). — P. 2042 — 2053.
60. Das A. Mechanism of apoptosis with the involvement of calpain and caspase cascades in human malignant neuroblastoma SH-SY5Y cells exposed to flavonoids / A. Das, N. L. Banik, S. K. Ray // *Int. J. Cancer.* — 2006. — 119 (11). — P. 2575 — 2585.
61. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity / [K. Brusselmans, R. Vrolix, G. Verhoeven, J. V. Swinnen] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — 280 (7). — P. 5636 — 5645.
62. Dietary flavonoid apigenin is a potential inducer of intracellular oxidative stress: the role in the interruptive apoptotic signal / N. Miyoshi, K. Naniwa, T. Yamada [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — 466 (2). — P. 274 — 282.

63. Inhibition of HIF-1 alpha and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cells // S. Mirzoeva, N. D. Kim, K. Chiu [et al.] // *Mol. Carcinog.* — 2008. — 47 (9). — P. 686 — 700.
64. Vitexin, an HIF-1alpha inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells / H. J. Choi, J. S. Eun, B. G. Kim [et al.] // *Mol. Cells.* — 2006. — 22 (3). — P. 291 — 299.
65. Enhanced anti-tumor effect of combination therapy with gemcitabine and apigenin in pancreatic cancer / S. H. Lee, J. K. Ryu, K. Y. Lee [et al.] // *Cancer Lett.* — 2008. — 259 (1). — P. 39 — 49.
66. Siddique Y. H. Antigenotoxic effect of apigenin against anti-cancerous drugs / Y. H. Siddique, T. Beg, M. Afzal // *Toxicol. In Vitro.* — 2008. — 22 (3). — P. 625 — 631.
67. Curcumin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells: molecular mechanisms of apoptosis, migration and angiogenesis / S. Shankar, Q. Chen, K. Sarva [et al.] // *J. Mol. Signal.* — 2007. — 2. — P. 10.
68. Effect of curcumin on expression of survivin, Bcl-2 and Bax in human multiple myeloma cell line / B. Liu, Q. X. Bai, X. Q. Chen [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2007. — 15 (4). — P. 762 — 766.
69. Pandey B. N. Modification of thymocytes membrane radiooxidative damage and apoptosis by eugenol / B. N. Pandey, K. P. Mishra // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 2004. — 23 (2). — P. 117 — 122.
70. Effects of 6-gingerol, an antioxidant from ginger, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells / [C. C. Wang, L. G. Chen, L. T. Lee, L. L. Yang] // *In Vivo.* — 2003. — 17 (6). — P. 641 — 645.
71. Dietary lutein inhibits mouse mammary tumor growth by regulating angiogenesis and apoptosis / [B. P. Chew, C. M. Brown, J. S. Park, P. F. Mixer] // *Anticancer Res.* — 2003. — 23 (4). — P. 3333 — 3339.
72. Dürrie J. Carnosol-induced apoptosis and downregulation of Bcl-2 in B-lineage leukemia cells / J. Dürrie, K. Sapala, S. J. Zunino // *Cancer Lett.* — 2001. — 170 (1). — P. 33 — 39.
73. Rosmarinic acid failed to suppress hydrogen peroxide-mediated apoptosis but induced apoptosis of Jurkat cells which was suppressed by Bcl-2 / E. Kolettas, C. Thomas, E. Leneti [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* — 2006. — 285 (1/2). — P. 111 — 120.
74. Myristicin-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SK-N-SH cells / B. K. Lee, J. H. Kim, J. W. Jung [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 2005. — 157 (1). — P. 49 — 56.
75. Ajoene, a garlic-derived natural compound, enhances chemotherapy-induced apoptosis in human myeloid leukaemia CD34-positive resistant cells / N. Ahmed, L. Laverick, J. Sammons [et al.] // *Anticancer Res.* — 2001. — 21 (5). — P. 3519 — 3523.
76. Tan J. Ursolic acid induces apoptosis in colon cancer HT-29 cells / J. Tan, Z. X. Shen, W. Geng // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* — 2006. — 28 (2). — P. 99 — 102.
77. Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell.* — 2000. — 100 (1). — P. 57 — 70.
78. Pietras K. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma / K. Pietras, A. Ostman // *Exp. Cell Res.* — 2010. — 316 (8). — P. 1324 — 1331.
79. Bakhle Y. S. COX-2 and cancer: a new approach to an old problem / Y. S. Bakhle // *Br. J. Pharmacol.* — 2001. — 134 (6). — P. 1137 — 1150.
80. Amati B. Myc and the cell cycle / B. Amati, K. Alevizopoulos, J. Vlach // *Front Biosci.* — 1998. — 3. P. d250 — d268.
81. Ruggero D. The role of Myc-induced protein synthesis in cancer / D. Ruggero // *Cancer Res.* — 2009. — 69 (23). — P. 8839 — 8843.
82. Blockade of beta-catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice / S. Shukla, G. T. MacLennan, C. A. Flask [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — 67 (14). — P. 6925 — 6935.
83. Hung H. Dietary quercetin inhibits proliferation of lung carcinoma cells / H. Hung // *Forum Nutr.* — 2007. — 60. — P. 146 — 157.
84. Allyl-isothiocyanate causes mitotic block, loss of cell adhesion and disrupted cytoskeletal structure in HT29 cells / T. K. Smith, E. K. Lund, M. L. Parker [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2004. — 25 (8). — P. 1409 — 1415.
85. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest / M. B. Ujiki, X. Z. Ding, M. R. Salabat [et al.] // *Mol. Cancer.* — 2006. — 5. — P. 76.
86. The mechanisms and effects of lutein on inducing the cell differentiation of human esophagus cancer EC9706 / [Y. X. Pei, Z. C. Heng, G. C. Duan, M. C. Wang] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2007. — 38 (4). — P. 629 — 632.
87. Sesamin, a lignan of sesame, down-regulates cyclin D1 protein expression in human tumor cells / T. Yokota, Y. Matsuzaki, M. Koyama [et al.] // *Cancer Sci.* — 2007. — 98 (9). — P. 1447 — 1453.
88. Chaudhuri D. Antiproliferative activity of sulforaphane in Akt-overexpressing ovarian cancer cells / D. Chaudhuri, S. Orsulic, B. T. Ashok // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — 6 (1). — P. 334 — 345.
89. Antiproliferative effects of S-allylmercaptocysteine on colon cancer cells when tested alone or in combination with sulindac sulfide / H. Shirin, J. T. Pinto, Y. Kawabata [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — 61 (2). — P. 725 — 731.
90. Effect of 5-methoxypsoralen (5-MOP) on cell apoptosis and cell cycle in human hepatocellular carcinoma cell line / [Y. M. Lee, T. H. Wu, S. F. Chen, J. G. Chung] // *Toxicol. In Vitro.* — 2003. — 17 (3). — P. 279 — 287.

91. Visanji J. M. Induction of G2/M phase cell cycle arrest by carnosol and carnosic acid is associated with alteration of cyclin A and cyclin B1 levels / J. M. Visanji, D. G. Thompson, P. J. Padfield // *Cancer Lett.* — 2006. — 237 (1). — P. 130 — 136.
92. N-Myc and Bcl-2 coexpression induces MMP-2 secretion and activation in human neuroblastoma cells / D. Noujaim, C. M. van Golen, K. L. van Golen // *Oncogene.* — 2002. — 21 (29). — P. 4549 — 4557.
93. Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells / C. Rosette, R. B. Roth, P. Oeth [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2005. — 26 (5). — P. 943 — 950.
94. Thejass P. Antiangiogenic activity of Diallyl Sulfide (DAS) / P. Thejass, G. Kuttan // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — 7 (3). — P. 295 — 305.
95. Pradeep C.R. Piperine is a potent inhibitor of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), c-Fos, CREB, ATF-2 and proinflammatory cytokine gene expression in B16F-10 melanoma cells / C.R. Pradeep, G. Kuttan // *Int. Immunopharmacol.* — 2004. — 4 (14). — P. 1795 — 1803.
96. Hwang E. S. Allyl isothiocyanate and its N-acetylcysteine conjugate suppress metastasis via inhibition of invasion, migration, and matrix metalloproteinase-2/-9 activities in SK-Hep 1 human hepatoma cells / E. S. Hwang, H. J. Lee // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — 231 (4). — P. 421 — 430.
97. Carnosol inhibits the invasion of B16/F10 mouse melanoma cells by suppressing metalloproteinase-9 through down-regulating nuclear factor-kappa B and c-Jun / [S. C. Huang, C. T. Ho, S. Y. Lin-Shiau, J. K. Lin] // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — 69 (2). — P. 221 — 232.
98. Vanillin suppresses in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse breast cancer cells / K. Lirdprapamongkol, H. Sakurai, N. Kawasaki [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2005. — 25 (1). — P. 57 — 65.
99. [6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells / [H. S. Lee, E. Y. Seo, N. E. Kang, W. K. Kim] // *J. Nutr. Biochem.* — 2008. — 19 (5). — P. 313 — 319.
100. Flavonoids inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: structure-activity relationships / C. C. Chen, M. P. Chow, W. C. Huang [et al.] // *Mol. Pharmacol.* — 2004. — 66 (3). — P. 683 — 693.
101. Crocetin inhibits leukocyte adherence to vascular endothelial cells induced by AGEs / M. Xiang, Z. Y. Qian, C. H. Zhou [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* — 2006. — 107 (1). — P. 25 — 31.
102. Way T. D. Role of HER2/HER3 co-receptor in breast carcinogenesis / T. D. Way, J. K. Lin // *Future Oncol.* — 2005. — 1 (6). — P. 841 — 849.
103. Flavonoids inhibit melanoma lung metastasis by impairing tumor cells endothelium interactions / M. Piantelli, C. Rossi, M. Iezzi [et al.] // *J. Cell Physiol.* — 2006. — 207 (1). — P. 23 — 29.
104. Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells in vitro / J. Czyz, Z. Madeja, U. Irmer // *Int. J. Cancer.* — 2005. — 114 (1). — P. 12 — 18.
105. [6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells/[H. S. Lee, E. Y. Seo, N. E. Kang, W. K. Kim] // *J. Nutr. Biochem.* — 2008. — 19 (5). — P. 313 — 319.
106. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis / G. McMahon // *Oncologist.* — 2000. — 5, suppl. 1. — P. 3 — 10.
107. Vascular endothelial growth factor receptor as target for advanced non-small cell lung cancer therapy / A. Rossi, P. Maione, P. C. Sacco [et al.] // *Curr. Drug Targets.* — 2010. — 11 (7). — P. 8765 — 8784.
108. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo / E. C. Kim, J. K. Min, T. Y. Kim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — 335 (2). — P. 300 — 308.
109. Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1alpha and VEGF expression / J. Fang, Q. Zhou, L. Z. Liu [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2007. — 28 (4). — P. 858 — 864.
110. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways / J. Fang, C. Xia, Z. Cao [et al.] // *FASEB J.* — 2005. — 19 (3). — P. 342 — 353.
111. Huang S. S. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro / S. S. Huang, R. L. Zheng // *Cancer Lett.* — 2006. — 239 (2). — P. 271 — 280.
112. Mousa A. S. Anti-angiogenesis efficacy of the garlic ingredient alliin and antioxidants: role of nitric oxide and p53 / A. S. Mousa, S. A. Mousa // *Nutr. Cancer.* — 2005. — 53 (1). — P. 104 — 110.
113. Caffeic acid and its synthetic derivative CADPE suppress tumor angiogenesis by blocking STAT3-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells / J. E. Jung, H. S. Kim, C. S. Lee [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2007. — 28 (8). — P. 1780 — 1787.
114. Capsaicin inhibits in vitro and in vivo angiogenesis / J. K. Min, K. Y. Han, E. C. Kim [et al.] // *Cancer Res.* — 2004. — 64 (2). — P. 644 — 651.
115. Antiangiogenic activity of curcumin in hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice / P/ Yoysungnoen, P. Wirachwong, P. Bhattarakosol [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2005. — 33 (2). — P. 127 — 135.
116. Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity / [A. Telliez, C. Furman, N. Pommery, J. P. H nichart] // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2006. — 6 (3). — P. 187 — 208.

Надійшла до редакції 15.12.2010