

Перспективы применения индол-3-карбинола в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Цель исследования: установление возможности влияния индол-3-карбинола на воспалительный компонент у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) путем оценки симптомов до и после лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 142 пациента мужского пола с ДГПЖ I степени, которые были распределены на три клинические группы. В I группу вошли 39 пациентов, получавшие комбинацию экстракта I3C (Инвитол) и тамсулозина 0,4 мг/сут; во II группу – 71 пациент, получавшие стандартную терапию с включением тамсулозина 0,4 мг/сут; в III группу – 32 пациента, которые не получали лечения. В группу контроля вошли 30 практически здоровых мужчин. Инвитол назначали по 1 капсуле дважды в сутки после еды в течение 12 нед, тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут однократно утром после еды на протяжении 12 нед. Возраст пациентов колебался от 50,2 до 62,5 года, в среднем – 56,2±3,2 года. Длительность заболевания составила от 3,5 до 7 лет (в среднем – 5,5±0,8 года). Всем пациентам до и в процессе терапии проводили традиционные обследования.

Результаты. Результаты проведенных обследований у лиц ДГПЖ, получавших консервативную терапию, показали, что сопутствующий воспалительный процесс в тканях предстательной железы требует применения патогенетических средств, к которым относится природный катехин – индол-3-карбинол в сочетании с селективным α-адреноблокатором; комбинация Инвитола и тамсулозина, назначаемая пациентам, способствовала достоверному снижению количества пациентов с лейкоцитурией в 5,1 раза и бактериурией в 7,1 раза ($p<0,001$), нежели традиционная монотерапия тамсулозином.

Заключение. Комбинация Инвитола и тамсулозина создает условия для более быстрого восстановления показателей IPSS и QoL у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, чем традиционная монотерапия тамсулозином.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, индол-3-карбинол, профилактика, Инвитол.

Prospects for the use of indole-3-carbinol in the treatment of benign prostatic hyperplasia

Yu.N. Gurzhenko, V.V. Spiridonenko

The objective: to establish the possibility of the effect of indole-3-carbinol on the inflammatory component in men with benign prostatic hyperplasia by assessing symptoms before and after treatment.

Materials and methods. The Institute of Sexology and Andrology LLC observed 142 male patients with BPH I degree, which were divided into three clinical groups. Group I included patients ($n=39$) who received a combination of I3C extract (Invitol) and Tamsulosin 0,4 mg/day; the second – patients ($n=71$) who received standard therapy, with the inclusion of Tamsulosin 0,4 mg/day; in III – ($n=32$) persons who did not receive treatment at all. The control group consisted of 30 healthy men. Invitol was prescribed in a dose of 1 capsule twice a day, after eating for 12 weeks, Tamsulosin at a dose of 0,4 mg/day once in the morning after eating for 12 weeks. The age of patients ranged from 50,2 to 62,5 years, on average – 56,2±3,2 years. The duration of the disease is from 3,5 to 7 years (on average 5,5±0,8 years). Before and during the treatment, all patients underwent traditional examinations.

Results. Based on the results of examinations in patients with BPH who received conservative therapy, it follows that: the concomitant inflammatory process in the tissues of the prostate gland requires the use of pathogenetic agents, which include natural catechin – indole-3-carbinol in combination with selective α-blocker; the combination of Invitol and tamsulosin prescribed to patients contributed to a significant decrease in leukocyturia levels by 5,1 times and bacteriuria by 7,1 times ($p<0,001$) than traditional tamsulosin monotherapy.

Conclusion. The combination of Invitol and tamsulosin creates the conditions for a faster recovery of IPSS and QoL in people with BPH than traditional tamsulosin monotherapy.

Key words: benign prostatic hyperplasia, indole-3-carbinol, prevention, Invitol.

Перспективи застосування індол-3-карбінолу в терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози

Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

Мета дослідження: встановлення можливості впливу індол-3-карбінолу (I3C) на запальний компонент у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) шляхом оцінювання симптомів до і після лікування.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 142 пацієнти чоловічої статі з ДГПЗ I ступеня, яких було розподілено на три клінічні групи. У I групу увійшли 39 пацієнтів, які одержували комбінацію екстракту I3C (Інвітол) і тамсулозину 0,4 мг/добу; у II групу – 71 пацієнт, які одержували стандартну терапію тамсулозином 0,4 мг/добу; у III групу – 32 особи, які не отримували лікування. До групи контролю увійшли 10 практично здорових чоловіків. Інвітол призначали по 1 капсулі двічі на добу після їжі протягом 12 тижнів, тамсулозин в дозі 0,4 мг/добу одноразово вранці після їди протягом 12 тиж. Вік пацієнтів коливався від 50,2 до 62,5 року, у середньому – 56,2±3,2 року. Тривалість захворювання становила від 3,5 до 7 років (у середньому – 5,5±0,8 року). Усім пацієнтам до і в процесі терапії проводили традиційні обстеження.

Результати. Результати проведених обстежень в осіб із ДГПЗ, які отримували консервативну терапію, продемонстрували що супутній запальний процес у тканинах передміхурової залози вимагає застосування патогенетичних засобів, до яких належить природний катехин – індол-3-карбінол у поєднанні із селективним α-адреноблокатором; комбінація Інвітолу і тамсулозину, що призначається пацієнтам, сприяла достовірному зниженню кількості пацієнтів з лейкоцитурією в 5,1 разу і бактеріурією в 7,1 разу ($p<0,001$), ніж традиційна монотерапія тамсулозином.

Заключення. Комбінація Інвітолу і тамсулозину створює умови для більш швидкого відновлення показників IPSS і QoL в осіб із ДГПЗ на відміну від традиційної монотерапії тамсулозином.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, індол-3-карбінол, профілактика, Інвітол.

Мировая тенденция к повышению встречаемости таких патологических состояний, как хронический простатит (ХП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) указывает на них, как на одни из наиболее распространенных заболеваний у мужчин среднего и старшего возраста [1, 2]. Аналогично мировой тенденции, в Украине имеется повышение роста заболеваемости ХП, ДГПЖ и рака предстательной железы (РПЖ), что требует постоянной модернизации подходов диагностики и лечения [3, 4].

Выраженная взаимосвязь между пролиферацией простатических клеток и уровнями активного метаболита тестостерона – дегидротестостерона, а также возникающая андрогенная дисординанция с дебютом клинико-морфологических проявлений после 40 лет составляет фон для развития ДГПЖ. Нарушение гомеостаза половых гормонов в процессе старения мужчины, согласно современным представлениям, способствует возникновению и прогрессии гиперпластического процесса в ПЖ с ухудшением качества жизни и риском развития РПЖ. При этом процент встречаемости воспалительного процесса является значительным (в более чем 40% случаев) [5], характеризуется высоким уровнем бактериальной колонизации в тканях ПЖ в начальных стадиях ДГПЖ с высокой корреляцией хронического воспаления и риска развития РПЖ [6, 7, 8, 9]. Последние морфологические представлены очагами воспалительной атрофии как гистологического предиктора интраэпителиальной неоплазии и РПЖ. В обоих случаях отмечается дисбаланс между темпами роста клеток ПЖ и выраженностью процессов апоптоза в ее тканях. Высокий уровень ассоциации ДГПЖ и воспаления является давно признанным фактом [10], а по некоторым данным, из 3942 гистологических случаев ДГПЖ явный воспалительный компонент присутствует в 43% [11].

Различные внутренние (цитокины, факторы роста) и внешние (гормональный фон, воспаление) факторы прямо или косвенно регулируют рост и дифференцировку тканей ПЖ. В настоящее время установлен ряд генов, связанных с наличием прогрессии воспаления (MIC1 – трансформирующей фактор роста, регулирующий активность макрофагов; IL1RN-кодон белков в популяции IL-1, ингибитор провоспалительного IL-1 α и IL-1 β ; IL-8 4q13-21 – кодирует IL-8 и IL-10 в качестве посредника воспаления) и канцерогенеза в тканях ПЖ (RNASEL 1q25 – антивирусная и антипролиферативная роль интерферонов; MSR1 8p22 – регулятор рецепторов макрофагов; GST-P1 11q13 – антиканцерогенный регулятор сопряжения глутатиона; TLR4 9q32-33, TLR1-6-10 4p14 и MIC1 – регуляторы активности макрофагов) [12]. Это подтверждают данные мета-анализа [13], указывающие на наличие четкой последовательности в развитии клинической ассоциации хронического простатита и РПЖ, а также на зависимость уровня контаминации половыми инфекциями.

Признаки простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и РПЖ выявляют у лиц с хроническим воспалением в значительно большей степени, а в верифицированных случаях РПЖ у более чем 80% биоптатов ПЖ выявлен воспалительный компонент [14].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что формирование воспалительного процесса в простатической ткани в большинстве случаев происходит с минимальными клиническими проявлениями, а верификация часто не отражает истинного состояния проблемы. Это заставляет задуматься о возможности поиска клинических решений для предотвращения формирования данных условий путем ослабления выраженности воспаления и регуляции апоптоза в скомпрометированных тканях ПЖ.

Профилактика РПЖ в современной медицинской практике имеет много составляющих. Она включает в себя ряд обязательных факторов: хорошая диета, контроль массы тела и физическая активность, здоровая окружающая среда, ми-

нимизация контакта с канцерогенами (табачный дым, профессиональные вредности и т.д.). Важнейшую роль отводят консервативной терапии ДГПЖ, заключающейся в назначении одного или нескольких препаратов, при этом наблюдаются обнадеживающие результаты долгосрочного лечения комбинацией «экстракт пальмы Сабаль – тамсулозин» [15].

Сюда также входит и онкоскрининг групп населения, подвергающихся определенному риску, с целью раннего выявления онкопроцесса. Кроме вышеуказанных моментов профилактики онкологических заболеваний существует возможность использования лекарств или природных соединений для предотвращения инициации или подавления роста опухоли. На сегодняшний день в клинике с успехом используется ряд таких препаратов. Это нестероидные противовоспалительные препараты для толстой кишки, финастерид для предстательной железы, тамоксифен (ралоксифен) для опухолей грудной железы и т.д. Идеальный химиопрофилактический агент должен быть способным к восстановлению нормального контроля роста в предопухолевых или раковых клеточных популяциях путем изменения aberrантных сигнальных путей, индукции апоптоза в клетках, которые невозможно восстановить, или комплексного влияния [16]. Характеристики такого агента подразумевают наличие у него селективности в отношении поврежденных или трансформированных клеток, хорошей биодоступности, наличие более одного механизма действия для предотвращения перекрестных помех в сигнальных путях.

По мере представления результатов современных исследований различие между химиотерапевтическими и химиопрофилактическими средствами постепенно стирается. Химиотерапевтические препараты в настоящее время разрабатываются для нацеливания на слишком активные или недостаточно активные сигнальные молекулы в раковых клетках, что также является актуальным и в контексте химиопрофилактики. Разработка универсальных и действенных диетарных агентов является особенно привлекательной из-за возможности их длительного воздействия на организм человека, относительной нетоксичности и обнадеживающих эпидемиологических данных по снижению частоты развития онкологической патологии.

Известно, что канцерогенный процесс основывается на способности клетки ненормально размножаться, избегать запрограммированной гибели (апоптоза), вызывать неуправляемый ангиогенез и метастазирование опухолевых клеток в зоны, отдаленные от основного опухолевого очага. Исследования *in vitro* с различными пищевыми соединениями позволяют предположить, что существуют молекулы, способные моделировать каждый из указанных аспектов онкогенеза. Применяя диетарные продукты мы приходим к выводу, что многие из них имеют довольно низкую биодоступность, и задача современной науки состоит в выяснении их многочисленных механизмов действия, возможностей изменения их структуры для повышения эффективности или биодоступности.

В научной литературе указанные идеи иллюстрируются эффектами таких диетических агентов, как индол-3-карбинол (I3C), эпигаллокатехин галлат (EGCG), куркумин и ресвератрол, каждый из которых имеет ряд различных молекулярных мишеней и воздействует на несколько сигнальных путей. В конечном счете, применяя вещества с доказанной эффективностью, возможно не только подавить рост опухоли и улучшить качество жизни, но и уточнить роль и ценность химиопрофилактической диеты при раке.

Катехины – органические вещества из группы флавоноидов, которые представляют собой полифенольные соединения с выраженным антиоксидантным эффектом и представлены стереоизомерами катехином и эпикатехином. Природным источником катехинов с наибольшей концентрацией является белый чай, а несколько меньшее их содержание определено в зеленом чае. В больших количествах они

обнаружены во многих овощах, плодах и ягодах (брокколи, шпинат, морковь, фасоль, яблоки, айва, абрикосы, персики, сливы, вишни, земляника, смородина, малина и др.). Катехины также содержатся в черном шоколаде. Танин – общее название изомеров одного из катехинов, который присутствует в белом, желтом и зеленом чае в большей концентрации, чем в черном. Из-за окисления в процессе ферментации в черном чае содержание катехинов уменьшено.

Биологическая роль катехинов из природных продуктов состоит в оказании антиоксидантных эффектов при попадании в организм человека. Чай содержит четыре основных компонента катехина: ЕС, ЕСg, EGC и EGCg. Каждое из этих соединений можно назвать катехином. Эпигаллокатехин (EGC), как самый сильный антиоксидант из четырех основных чайных катехинов, в 25–100 раз сильнее, чем витамины С и Е. Одна чашка зеленого чая в день дает 10–40 мг полифенолов, снижая уровень свободных радикалов в организме человека. В промышленном производстве редокс-превращения катехинов используют в технологии пищевых производств в процессе ферментации чая, виноделии, изготовление какао и т.д.

Исследование, посвященное изучению продуктов питания (плоды *Dacryodes edulis*, *Moringa oleifera* и *Syzygium aromaticum*), содержащих высокий уровень активных полифенольных соединений и направленное на профилактику РПЖ, установило, что содержащиеся в них соединения катехина (эллаговая кислота, галлат, метилгаллат, катехол, кемпферол кверцетин и их производные) могут выступать в качестве профилактических средств при заболеваниях предстательной железы.

Используемое в качестве продукта питания в Африке масло *Canarium schweinfurthii* Engl содержит десять фенольных соединений и лигнанов (катехол, п-гидроксibenзальдегид, дигидроксибензилуксусную кислоту, тирозол, п-гидроксibenзойную кислоту, дигидроксибензойную кислоту, ваниловую кислоту, хлорную кислоту, пинорезинол, секоизоларицирезинол). Кроме того, такие известные продукты, как помидоры (*Lycopersicon esculentum* Mill), содержащие ликопин; капуста (*Brassica oleracea*), содержащая индол-3-карбинол; цитрусовые, содержащие пектин; *Soursop* (*Annona muricata*), содержащий аноногенные ацетогенины; соевые бобы (*Glycine max*), содержащие изофлавоны; перец чили (*Capsicum annuum*), содержащий капсаицин, и зеленый чай (*Camellia sinensis*), содержащий (-) эпигаллокатехин галлат (EGCG), (-) эпикатехин, (-) эпикатехин-3-галлат и (-) эпигаллокатехин-3-галлат, являются широко известными диетарными факторами, обладающими химиофилактическими свойствами при раковых процессах (в том числе применяемые с целью профилактики РПЖ). Согласно данным африканских ученых, высокий уровень заболеваемости РПЖ среди мужчин африканского происхождения может быть значительно снижен при введении профилактических диетарных факторов [17].

В настоящее время установлено, что воспаление играет важнейшую роль не только в развитии хронического простатита и ДГПЖ, но и может способствовать развитию РПЖ. Одним из звеньев формирования провоспалительного генеза в процессе онкогенеза является феномен привлечения воспалительных моноцитов к участку опухоли, который опосредуется С-С-хемокиновым лигандом 2 (CCL2) посредством связывания с его рецептором CCR2. Согласно теории возможности андрогенов моделировать экспрессию CCL2 в андрогенчувствительных клетках РПЖ и способствовать вовлечению в организм моноцитов, а также с учетом ингибирующего действия индол-3-карбинола (I3C) и его активного метаболита 3,3'-дииндолилметана (DIM) на андрогенчувствительные рецепторы, было установлено, что субстанция I3C и ее производная DIM способны ингибировать стимулирующее действие дигидротестостерона на CCL2-опосредованные пути, а также активировать притяжение моноцитов к клеткам РПЖ. Исходя

из вышесказанного, андрогены могут регулировать активность CCL2, стимулировать воспалительное микроокружение в опухолях предстательной железы, однако известно, что этот процесс может блокироваться соединениями I3C [18].

Сегодня считается, что развитие и прогрессирование рака проявляется изменением экспрессии и/или активности белков, связанных с клеточным циклом. Ранние этапы развития опухоли связаны с конституциональной активацией ряда путей сигнальной трансдукции, с индивидуальным фиброгенным ответом и развитием гипоксической среды, которая способствует выживанию и пролиферации раковых стволовых клеток. Разновидностями «стратегии» выживания последних являются изменения клеточного метаболизма в виде избыточного производства соответствующих гормонов (при гормонально-зависимых раковых заболеваниях). Это может осуществляться с помощью ряда механизмов, а именно:

- путем стимуляции местного ангиогенеза,
- путем перехода от эпителиального к мезенхимальному типу гиперпролиферации,
- путем запуска аутофагии и получения сигналов от окружающих стромальных клеток.

Было обнаружено, что ряд природных соединений (куркумин, ресвератрол, индол-3-карбинол, брассинин, сульфорафан, эпигаллокатехин-3-галлат, генистеин, эллагитаннины, ликопин и кверцетин) способны ингибировать один или несколько механизмов опухолевой пролиферации (индуцируемый гипоксией фактор 1, ядерный фактор каппа В, фосфоинозитид 3 киназа / Akt, рецептор 1 инсулиноподобного фактора роста, Wnt; белки, связанные с клеточным циклом; передача сигналов рецепторами андрогена и эстрогена). Исследования вышеуказанных механизмов направлены на идентификацию новых сигнальных путей и молекулярных мишеней с целью выявления ранних диагностических маркеров, разработки новых лекарств, блокирующих образование и прогрессирование опухоли [19].

Несколько десятилетий назад было установлено, что увеличение потребления овощей семейства крестоцветных связано со снижением риска развития РПЖ. Содержащиеся в них I3C и DIM – фитохимические вещества, которые показали свою эффективность в ингибировании прогрессии РПЖ на экспериментальных моделях. Ингибирование гистондеацетилазы (HDAC) является новой целью в профилактике и лечении РПЖ, а изучение влияния I3C и DIM на фермент HDAC в клеточных линиях РПЖ человека (андроген-нечувствительные клетки PC-3 и андроген-чувствительные клетки LNCaP) установило умеренное ингибирование активности HDAC субстанцией I3C (в клетках LNCaP на 25%, без влияния на клетки PC-3), а также значительное влияние DIM на снижение активности HDAC (в обеих клеточных линиях – на 66%), с повышением экспрессии p21 (известной мишени для ингибиторов HDAC). Обработка DIM вызывала значительное снижение экспрессии белка HDAC2 в обеих линиях раковых клеток с развитием антипролиферативного эффекта в тканях ПЖ (за счет способности DIM нацеливаться на aberrантные эпигенетические паттерны), эффектами детоксикации канцерогенов, таким образом влияя на несколько стадий канцерогенеза в ПЖ [20].

Известны данные о способности I3C ослаблять вредные гестационные эффекты воздействия на ПЖ самцов крыс F1, рожденных от самок, экспериментально получавших бисфенол. Результаты указывают на защитный эффект I3C при кормлении беременной самки препаратом, что свидетельствует о снижении вредного воздействия гестационного экспериментально бисфенол-индуцированного импринтинга на ПЖ у потомков мужского пола [21].

Проводимые эпидемиологические и диетологические исследования указывают на связь между высоким потреблением овощей семейства крестоцветных и снижением риска

развития РПЖ. В одном из исследований было установлено, что высокое содержание I3C и DIM в клеточных субстратах РПЖ способно усиливать экспрессию ферментов фазы I и фазы II, демонстрируя способности к детоксикации и ингибированию канцерогенов *in vivo* в экспериментах. Препараты I3C оказались способны вызывать остановку клеточного цикла G1, активацию апоптоза в клетках РПЖ, регуляцию ряда генов-контроллеров (гены клеточного цикла, пролиферации клеток, передачи сигнала) и других клеточных процессов.

Вышеуказанное позволило предполагать наличие плейотропного действия I3C и DIM на клетки РПЖ. Также было установлено, что I3C действует как ингибитор Akt и ядерного фактора каппа-B (NF-каппаB), которые играют важную роль в выживании клеток и, по всей видимости, являются потенциальными мишенями в терапии РПЖ. Исследования уже показали, что инактивация Akt и NF-каппа-B ответственна за химиосенсибилизацию хеморезистентных раковых клеток, поэтому использование эффектов I3C и DIM в лечении как гормонозависимого, так и гормононезависимого, и метастатического РПЖ преследует цель повышения чувствительности клеток к химиотерапевтическому агенту [22].

I3C и DIM, полученные из брокколи, оказывают зависящее от концентрации плейотропное действие на клетки РПЖ. Авторы исследования указывают на важность характера и дозы онкопротекторного фактора регуляции развития РПЖ с возможностью влияния на его разные патогенетические звенья (активация ингибированных ксенобиотиками андрогенных и эстроген-опосредованных путей, индукция ингибиторов циклина, индикаторов стресса/повреждения ДНК, ингибирование экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста-1, дифференциальное влияние на метаболический путь ксенобиотика через арил-углеводородный рецептор-зависимый и рецептор-независимый механизмы и т.д.), с сомнительным положительным результатом влияния DIM или I3C на некоторые клеточные пути, учитывая их циркулирующую концентрацию при пероральном использовании [23].

Содержащийся в овощах крестоцветных глюкобрацицин, конвертирующийся в процессе метаболизма I3C, в среде с низким pH превращается в биоактивные полимеры, среди DIM является основным. Апоптотические эффекты I3C и DIM, обнаруженные в клетках рака грудной железы, установлены и в аналогичных исследованиях с клетками РПЖ, характеризующаясь способностями обоих производных индола подавлять рост этих клеток в зависимости от дозы и времени, с отсутствием влияния на уровни bcl-2, bax и fasL и p53-независимым характером апоптоза [24]. Исследование профилей экспрессии генов клеток РПЖ человека, обработанных I3C и DIM, установило *in vivo* плейотропные эффекты I3C и его димера DIM, способных замедлять рост клеток РПЖ РС3 и индуцировать апоптоз, ингибируя ядерный фактор (NF)-КаппаB и Akt-пути, подавляя экспрессию генов, участвующих в регуляции роста клеток, клеточного цикла, апоптоза, сигнальной трансдукции, фактора транскрипции Pol II и онкогенеза [25].

Учитывая нестабильность I3C в кислой среде и слабую антипролиферативную активность, были применены технологии для улучшения химической стабильности, результатом которых стал синтез продукта OSU-A9 [1-(4-хлор-3-нитробензолсульфонил)-1H-индол-3-ил] метанол, устойчивого к катализируемой кислотой конденсации и демонстрирующего в 100 раз более высокую апоптоз-индуцирующую активность, чем исходное соединение. Относительно I3C в экспериментах OSU-A9 демонстрирует аналогичное качественное сходство в своих эффектах на фосфорилирование или экспрессию множества сигнальных мишеней (включая Akt, митоген-активируемые протеинкиназы, представители семейства Bcl-2, сурвивин, ядерный фактор-каппа B циклин D1, p21 и p27).

Способность OSU-A9 одновременно модулировать широкий спектр сигнальных мишеней подчеркивает его высокую эффективность *in vitro* и *in vivo* в клетках РПЖ. Тем не менее, несмотря на этот сложный механизм действия, нормальные эпителиальные клетки ПЖ были менее восприимчивы к антипролиферативному действию OSU-A9, чем клетки РПЖ РС-3 и LNCaP. Вестерн-блот-анализ типичных биомаркеров в лизатах опухолей выявил значительное снижение внутриопухолевых уровней фосфорилированных (p-)Akt, Bcl-xL и RelA, сопровождающееся значительным увеличением уровня p-p38 на фоне применения OSU-A9, предполагая его клиническое значение в терапии РПЖ в аспекте выживания раковых клеток ПЖ с высокой активностью [26].

Существуют результаты исследований, указывающих на то, что ингибирование передачи сигналов фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B недостаточно для объяснения индуцированного индол-3-карбинолом апоптоза в некоторых клетках опухоли грудной железы и ПЖ, что требует дальнейшего его изучения [27].

Ряд эпидемиологических данных о снижении риска развития РПЖ, связанного с потреблением крестоцветных овощей, базируются на формировании защитной активности продуктов метаболизма глюкобрацицина и глюкобрацицина, сульфорофана и I3C. Исследования, сосредоточенные на антинизицирующем и цитопротективном эффектах последних посредством индукции путей детоксикации фаз I и II клеточного цикла установили, что последние способны модулировать активность ферментов, контролирующих эпигенетический статус клеток РПЖ [28].

До сих пор продолжаются дискуссии, является ли I3C непосредственно активным сам по себе или служит только в качестве предшественника, когда биологические ответы поступают от продуктов реакции, возникающих в культуральной среде или в присутствии содержимого желудочного сока. Из-за быстрого превращения I3C в его димер DIM и тримеры, для достижения биологического ответа после перорального использования именно смесь соединений, полученных из I3C и DIM, следует рассматривать как ведущую химиопротекторную субстанцию [29].

Интересное исследование антиметастатической активности абсолютной транс-ретиноевой кислоты (ATRA), I3C и катехина (CAT) в инвазивных клетках аденокарциномы ПЖ крысы линии Даннинг установило, что ATRA и CAT демонстрируют антиметастатический потенциал, а гамма-катехин, по-видимому, играет механистическую роль [30].

Согласно результатам фазы I исследования по увеличению дозы перорального применения BR-DIM (BioResponse 3,3'-диндиолметан) при кастратоустойчивом неметастатическом РПЖ было установлено, что DIM способен модулировать метаболизм эстрогенов и действует как антиандроген, подавляя рецептор андрогена и простатоспецифический антиген. Увеличение системного воздействия DIM было достигнуто с увеличением суточной дозы BR-DIM, при этом качество жизни пациентов варьировало с течением времени, а применение вещества во II фазе исследования было рекомендовано в дозе 225 мг перорально два раза в сутки [31].

Изучение повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом, связанным с внутриклеточными инфекциями, установило эффективность препарата, содержащего индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат и экстракт *Serenoa repens*, назначаемые в сочетании со спарфлоксацином, что улучшило результаты элиминации условно-патогенных бактерий и способствовало снижению воспалительной реакции у данных лиц [32].

Как уже указывалось ранее, существуют данные о возможности I3C и DIM влиять на нерегулируемые в раковых клетках множественные сигнальные пути и молекулы-мишени,

контролирующие деление клеток, апоптоз или ангиогенез. Применение для профилактики других видов рака, а также сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и с целью снижения диабета производных I3C и DIM основывается на результатах клинических исследований, указывающих на их положительную роль в профилактике хронических заболеваний [33].

Исследование противоракового и кардиопротективного действия I3C у мышей, получавших доксорубин, установило, что на фоне его применения в эксперименте зафиксировано повышение уровней продуктов антиоксидантной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы), с уменьшением активности сфингозинкиназы-1 и интерлейкина-6, увеличением апоптотического индекса в гистологическом материале и достоверным снижением кардиотоксического влияния доксорубина [34].

Индол-3-карбинол применяют и при ряде других патологических состояний, а их фитохимические соединения характеризуются достаточно большим спектром вызываемых эффектов и оказывают антифиброзное, противоопухолевое, антиоксидантное, иммуномодулирующее, детоксикационное и противовоспалительное действие, направленное на защиту печени и реализующееся через плейотропный механизм.

В одном из исследований указывается, что плейотропные защитные эффекты при хронических повреждениях печени (включая вирусный гепатит, стеатоз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак) развиваются при наличии феномена полимеризации I3C в кислых условиях до основных производных (3,3-дииндолилметан (DIM), [2-(индол-3-илметил) индол-3-ил] индол-3-илметан (LTr1), 1-(3-гидроксиметил)-индолил-3-индолилметан (HI-IM) и индоло [3,2b] карбазол (ICZ). Это выражается в регуляции транскрипционных факторов и соответствующих им сигнальных путей, с эффектом уменьшения окислительного стресса и ингибции синтеза ДНК; ингибции провоспалительных цитокинов и хемокинов; модуляции ферментов, ответственных за репликацию вируса гепатита, липогенез, метаболизм гепатотоксических веществ [35].

Роль воспаления в индукции доброкачественных и злокачественных опухолей ПЖ (а также многих других) в настоящее время является общепризнанной. Поиск и использование растительных продуктов, высокотехнологичных и безопасных, с высоким уровнем достоверности эффективности является одной из насущных задач химиопрофилактики онкологических заболеваний.

На экспериментальной мышинной модели воспалительного рака грудной железы у собак было показано тесную связь воспаления и прогрессирования опухолевого процесса, а также влияния I3C на профиль стероидных гормонов и прогрессирование опухоли. Применение I3C в течение 3 нед способствовало уменьшению пролиферации опухоли, повышению процессов апоптоза, с повышением содержания субпопуляции богатых липидами клеток, а также отдельных стероидных гормонов в гомогенатах опухолей и сыворотке крови. В некоторых случаях указанные эффекты не позволяли избежать появления опухоли, ее эмболизации и метастазирования, и авторы указывают на необходимость дальнейшего исследования индол-3-карбинола [36].

Применяется индол-3-карбинол и в качестве медицинского продукта при раке кишечника. По данным ряда исследований, клеточные линии колоректального рака человека DLD1, HCT116, HT-29, LS513 и RKO обрабатывали индол-3-карбинолом и оценивали их жизнеспособность, апоптотическую активность и экспрессию генов AHR и CYP1A1 мессенджера РНК. Было установлено, что в результате проведенного лечения I3C возникла экспрессия повышенных уровней мРНК CYP1A1 во множественных типах клеток колоректального рака (специфический маркер AHR-управляемой активности), с индукцией дозозависимого снижения жизнеспособности клеток и апоптоза.

Было установлено, что степень выраженности цитотоксического и проапоптотического эффектов I3C на клетки рака толстой кишки зависит от активации арильного углеводородного рецептора [37].

Экспериментально была установлена возможность I3C развивать протективный эффект у крыс с индуцированной цисплатиной острой нефротоксичностью. Прием I3C на фоне применения производных цисплатины способствовал восстановлению уровней промоторов антиоксидантной защиты, снижал выраженность почечной экспрессии провоспалительных медиаторов и нормализовал апоптотические эффекты [38].

В одном из представленных научных обзоров авторами указывается, что эффекты I3C и DIM влияют на множественные молекулярные и клеточные процессы в пределах микроциркуляции (ангиогенез, тромбоз и воспаление) благодаря их плейотропному эффекту. К таковым относятся: взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, образование цитокинов и активных форм кислорода, образование микротромбов и эффекты так называемой утечки в микроскопических сосудах [39].

Вопросам профилактики РПЖ с помощью катехинов посвящено несколько крупных современных исследований. Некоторые из них представляют фазу II рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффектов катехинов зеленого чая (600 мг флаван-3-ола()-эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG)) и ликопина у лиц с повышенным риском развития РПЖ, с обнадеживающими результатами в плане перспективности химиопрофилактики катехинами [40]. Вышеуказанные выводы об отсутствии доказанной эффективности ликопина в контексте химиопрофилактики РПЖ подтверждаются в исследованиях [41], хотя другими авторами получены и положительные результаты [42].

Авторы систематического обзора рандомизированных исследований эффективности в лечении биохимически рецидивировавшего РПЖ установили, что фитотерапевтические продукты (сульфорафан, ликопин, куркума, соевые изофлавоны, экстракты зеленого чая, брокколи и граната) безопасны и хорошо переносятся, однако в настоящее время существует ограниченное количество доказательств того, что они могут влиять на динамику ПСА [43]. При этом уровень приверженности пациентов к диетарным методам зависит от рекомендаций врача [44].

Традиционным диетическим продуктом, применяемым на Африканском континенте, в Азии и Европе, является куркума. Эта широко известная пряность, помимо своей несомненной диетарной ценности обладает уникальными свойствами универсального противовоспалительного агента растительного происхождения за счет содержания в ней куркумина.

Curcuma longa L. – широко известное лекарственное растение, которое используется для противоракового, нейропротекторного и гепатозащитного действия. Это позволяет в течение более 3000 лет применять куркуму при различных соматических, урологических заболеваниях и нарушениях плодovitости. В исследованиях было установлено, что куркумин, получаемый из диетической куркумы (*Curcuma longa*), дозозависимо улучшает сперматогенные нарушения в яичках мышей, вызванные тепловым стрессом мошонки, восстанавливает антиоксидантные резервы организма и оказывает антиапоптотический эффект [45].

Использование порошка куркумы при кормлении рыб *Pseudotropheus aesi* в форме 1% и 3% раствора куркумы в течение 90 дней способствовало нормализации гистологических характеристик внутренних органов и органов репродуктивной функции, в то время как добавление 5% и 7% куркумы вызывало дегенерацию и уменьшение количества наблюдаемых фолликулов яичника [46].

Одним из исследований подтверждено высокую антиоксидантную активность ферментированного порошка *Cucuma longa* L. при дисфункциональных расстройствах памяти в глиомных клетках С6, индуцированных окислительным стрессом у мышей [47].

В исследованиях *in vitro* было установлено антиоксидантное действие куркумина на качество спермы человека при лейкоцитоспермии. Проведение инкубации спермы с признаками лейкоспермии с куркумином с последующим компьютерным анализом спермы установило снижение в ней уровня гидроперекисей и повышение подвижности сперматозоидов [48].

Одной их уникальных способностей куркумы является и бактерицидное действие различных антимикробных агентов на микробные биопленки. Антибактериальная активность 6% и 9% раствора куркумы была статистически значимой в отношении *Fusobacterium nucleatum* по сравнению с 2% хлоргексидином и 5% гипохлоритом натрия [49].

Пищевые добавки с имбирем и куркумой улучшают репродуктивную функцию у самцов крыс с гипертонической болезнью. Диетическое добавление куркумы или имбиря эффективно предотвращало эти изменения в биомаркерах репродуктивной функции у гипертонических крыс. Ингибирование активности аргиназы, увеличение уровней NO и тестостерона данными экстрактами может указывать на возможный механизм действия для предотвращения опосредованной гипертонией мужской репродуктивной дисфункции [50].

Одним из представителей этой группы является Инвитол, одна капсула которого содержит: индол-3-карбинол 200 мг (мг); экстракт куркумы 100 мг (мг), стандартизированный по содержанию куркуминоиды не менее 20%; экстракт зеленого чая 82 мг (мг), что эквивалентно эпигаллокатехин-3-галату – 45 мг (мг).

Цель исследования: установление возможности влияния Инвитола на воспалительный компонент у мужчин с ДГПЖ путем оценки симптомов до и после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Украинском институте сексологии и андрологии наблюдали 142 пациента мужского пола с ДГПЖ I степени, которые были распределены на три клинические группы:

- I группа (n=39) – пациенты, получавшие комбинацию экстракта ИС (Инвитол) и тамсулозина 0,4 мг/сут;
- II группа (n=71) – больные, получавшие стандартную терапию с включением тамсулозина 0,4 мг/сут;
- III группа (n=32) – лица, не получавшие лечения.

В группу контроля вошли 30 практически здоровых мужчин.

Инвитол назначали в дозе 1 капсула дважды в сутки после еды в течении 12 нед, тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут однократно утром после еды на протяжении 12 нед. Возраст пациентов колебался от 50,2 до 62,5 лет, в среднем – 56,2±3,2 лет. Длительность заболевания составляла от 3,5 до 7 лет (в среднем 5,5±0,8 лет).

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте 45–65 лет;
- наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству во время исследования.

Критерии исключения из исследования:

- известная гиперчувствительность к компонентам препарата;
- необходимость одновременного назначения других препаратов;
- острый простатит или обострение хронического простатита;
- объем остаточной мочи более 150 мл;

- наличие РПЖ или уровень ПСА более 4 нг/мл;
- верифицированная нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;
- почечная недостаточность;
- высокий риск развития тромбозов;
- пациенты после операции или других инвазивных вмешательств на ПЖ;
- пациенты с повышенным риском острой задержки мочи;
- наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования;
- анатомические деформации половых органов (в том числе ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони и др.);
- использование любого другого метода лечения нарушений эректильной функции за месяц до начала и в процессе исследования;
- любые клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных;
- заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, могут повышать риск для пациента либо оказывать какое-либо влияние на задачи исследования;
- одновременное участие в другом клиническом испытании.

Критерии оценки эффективности: динамика показателей при анкетировании IPSS, QoL в данных УЗИ и прямой урофлоуметрии.

Также исследована частота развития побочных эффектов во всех группах наблюдения. Контрольное исследование показателей проводили до лечения, на 8-ю и 12-ю недели, спустя 24 нед от начала терапии.

Обработку результатов исследований проводили с использованием общепринятых методов на компьютере HP Pavillion с пакетами «QPRO» и «Stargraf» с использованием традиционных статистических величин, критерия Стьюдента-Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов при обращении были аналогичные симптомы ДГПЖ более 1 мес, лечения по этому поводу они не получали. Данные исследуемых показателей до лечения в I и II группах были статистически достоверно близкими, составляя в среднем:

- IPSS, баллы – 17,2±1,0;
 - QoL, баллы – 4,8±0,2;
 - V ПЖ, см³ – 46,7±3,3;
 - количество остаточной мочи, мл – 35,5±6,4;
 - PSA, нг/мл – 3,1±0,3;
 - средняя скорость мочеиспускания, мл/с – 9,9±0,4.
- Средние данные в контроле составляли:
- IPSS, баллы – 6,5±0,3;
 - QoL, баллы – 1,1±0,1;
 - V ПЖ, см³ – 21,5±1,6;
 - количество остаточной мочи, мл – 5,0;
 - PSA, нг/мл – 0,16±0,03;
 - средняя скорость мочеиспускания, мл/с – 20,4±1,7.

В процессе наблюдения исследовали показатели общей гемодинамики методом ежедневного измерения пульса, ЧСС и АД. В контрольных исследованиях клинического анализа крови, мочи, биохимических тестов плазмы крови, проведенных до и после окончания лечения, достоверных изменений не было установлено.

Из наиболее значимых изменений в образцах общего анализа мочи до лечения были установлены средние пока-

Результаты терапии спустя 12 нед от начала лечения, М±м

Показатель	I группа, n=39 Инвитол + тамсулозин	II группа, n=71 Тамсулозин	III группа, n=32 Без терапии	Контрольная группа, n=30 Здоровые лица
IPSS, баллы	10,5±0,5**	11,0±0,4**	16,0±0,7**	6,0±0,3
QoL, баллы	2,0±0,3**	2,5±0,3**	3,2±0,5**	1,2±0,2
V ПЖ, см ³	33,0±1,5**	36,2±1,8**	44,2±1,7*	16,8±1,2
V ост. мочи, мл	10,5±1,7**	13,7±1,5**	23,0±2,3**	-
Средняя скорость мочеиспускания, с	13,5±1,3***	12,4±1,0***	10,0±0,5***	17,4±1,2
PSA, нг/мл	2,32±0,12	2,44±0,2	2,92±0,42	1,9±0,03

Примечания: * – p<0,01 в сравнении с контролем; ** – p<0,05 в сравнении с контролем; # – p<0,01 в сравнении исходными данными.

затели количества больных с лейкоцитурией (n=31; 21,8%) и бактериурией (n=19; 13,4%). Их распределение по уровню лейкоцитурии и бактериурии составляло: в I группе – 12,8%/17,9%, во II группе – 14,0%/11,2%, в III группе – 15,6%/15,6% соответственно, а в контроле отсутствовало. Данные, полученные в I и II группах на 30-е сутки, указывали на быструю ликвидацию симптомов нижних мочевых путей (СНМП) за счет развития α-адреноблокирующего эффекта тамсулозина. Оценить краткосрочный эффект Инвитола не представлялось возможным в силу короткого срока применения и ряда факторов (применение препаратов, регулирующих работу мочевыводящих путей).

Сравнение результатов I и II групп с учетом применения тамсулозина не указывало на достоверный результат в первые 30 дней от начала лечения. В патогенезе ДГПЖ с сопутствующими появлениями хронического воспалительного процесса играют роль:

- увеличение патологической α-адренорецепторной активности структур нижних мочевых путей;
- высокий уровень активности провоспалительных агентов в условиях нарушения целостности тканей;
- резкое нарушение тканевого гомеостаза в предстательной железе на фоне патологических изменений при ДГПЖ, усиленных воспалительным компонентом;
- наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистая патология, метаболический синдром и т.п.).

Снижение выраженности СНМП у лиц I и II групп через 60 сут имели практически одинаковые темпы, но при этом отмечалась тенденция к уменьшению количества больных с бактериурией у лиц I группы (с исходных результатов 17,9% до 7,7%; в 2,3 раза, при p<0,01) с соответствующими показателями уменьшения количества пациентов с лейкоцитурией в 2,5 раза (p<0,01). У лиц II группы тенденция снижения вышеуказанных показателей воспалительной реакции в моче характеризовалась несколько меньшим характером: количество пациентов с бактериурией снизилось в 1,6 раза (с 11,2% до 7,0%; p<0,05), с лейкоцитурией – в 1,4 раза (с 14,0% до 9,6%; p<0,05).

Сравнение результатов терапии в группах спустя 12 нед выявили более эффективную ликвидацию ирритативной и обструктивной симптоматики со значительным улучшением показателей IPSS и QoL, а также отсутствием влияния на уровни PSA (табл. 1).

При сравнении конечных результатов курса терапии у пациентов I и II групп установлен достоверный положительный эффект – ликвидация остаточной мочи и улучшение скоростных показателей мочеиспускания за счет развития α-адреноблокирующего эффекта и уменьшения влияния провоспалительных факторов. Данные опросников IPSS/QoL в I группе не указывали на достоверные различия в уменьшении выраженности СНМП по сравнению с результатами монотерапии у пациентов II группы.

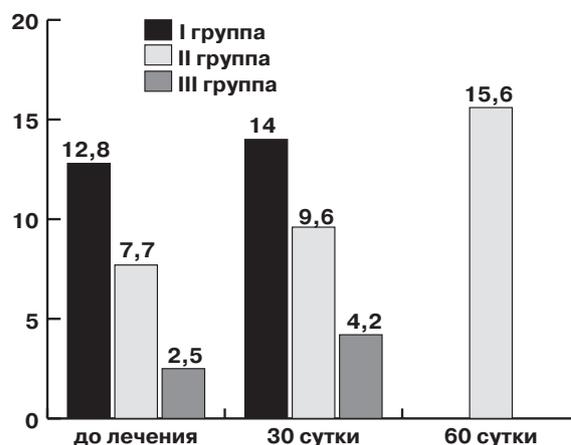


Рис. 1. Количество пациентов с лейкоцитурией в динамике после применения Инвитола, %

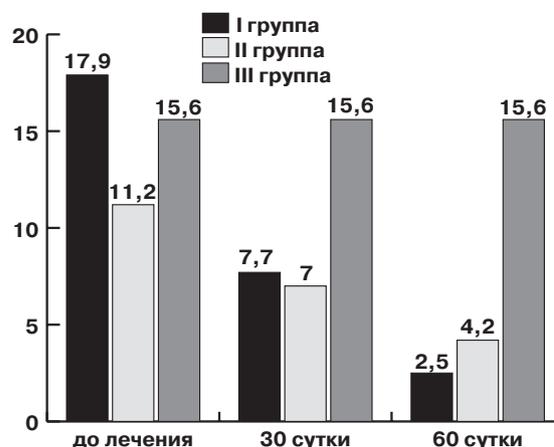


Рис. 2. Количество пациентов с бактериурией в динамике после применения Инвитола, %

Традиционное лечение, без использования указанных групп препаратов, не способствует ускорению процессов лечения по причине слабого воздействия на патогенетические звенья ДГПЖ (обструктивное и воспалительное), а данные достоверного снижения бактериальной воспалительной реакции под влиянием ИЗС свидетельствуют о потенциальных возможностях долгосрочной комбинированной терапии.

Основным модусом применения продукта ИЗС была возможность его влияния на снижение выраженности воспалительного компонента как одного из факторов прогрессии гиперпролиферативного процесса в тканях ПЖ. К концу 3-го

месяца терапии было установлено, что в I группе количество пациентов с лейкоцитурией и бактериурией было достоверно ниже, чем до начала лечения и через 60 дней (рис. 1 и 2), что указывает на эффективность ИЗС в качестве противовоспалительного агента.

С целью выяснения риска развития нежелательных побочных явлений больные были опрошены на предмет комплаентности терапии.

Регистрацию нежелательных явлений, связанных с возможным проявлением побочного действия препаратов, проводили через 12 нед от начала лечения. У 6 (4,2%) пациентов были выявлены ортостатические реакции, у 17 (11,9%) больных – анэякуляторный синдром, что расценивалось как побочный эффект тамсулозина.

Результаты оценки переносимости терапии пациентом и врачом установили, что 31 (79,5%) из 39 пациентов I группы оценили ее как «отличную», а остальные 8 (20,5%) – как «хорошую». Оценка переносимости врачом была выше: 36 (92,3%) из 39 случаев получили оценку «отлично», а остальные 3 (7,7%) – «хорошо».

Таким образом, комбинация Инвитола с тамсулозином является высокоэффективной в лечении пациентов с ДГПЖ, на что указывает высокая оценка как больного, так и врача. Результаты комплаенса коррелируют с данными объективного обследования в виде достоверного улучшения показателей IPSS и QoL в I и II группах, по сравнению с данными III группы, где нормализация акта мочеиспускания не наступала, а качество жизни не восстанавливалось ($p > 0,05$).

Необходимость длительной фармакологической курации, направленной на максимальный охват патогенетических звеньев данного процесса, обусловлена наличием отягочающих факторов в виде соматической патологии, риском развития РПЖ и другими причинами. Наличие побочных действий и негативные эффекты от взаимодействия препаратов часто являются определяющим в выборе терапии в пользу фитотерапевтического препарата.

По результатам исследования можно сделать вывод, что фармакологическая комбинация индол-3-карбинола (Инвитол) и тамсулозина высокоэффективна, что заключается в возможности коррекции воспалительного процесса в тканях ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Сопутствующий воспалительный процесс в тканях предстательной железы (ПЖ) требует применения патогенетических средств, к которым относят природный катехин – индол-3-карбинол в сочетании с селективным α -адреноблокатором.

2. Комбинация Инвитола и тамсулозина, назначаемая пациентам, способствует достоверному снижению количества пациентов с лейкоцитурией в 5,1 раза и бактериурией в 7,1 раза ($p < 0,001$), нежели традиционная монотерапия тамсулозином.

3. Комбинация Инвитола и тамсулозина создает условия для более быстрого восстановления показателей IPSS и QoL у лиц с ДГПЖ, чем традиционная монотерапия тамсулозином.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спирidonенко Владимир Владимирович – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Аполин О.И., Мазо Е.Б. и соавт. (2010) Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол® Уно у больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования // Урология. – № 6. – С. 3–10.
2. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Зиканов В.В. (2005) Комбинированное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом при подозрении на рак предстательной железы // РМЖ. – № 13 (9). – С. 615–618.
3. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спирidonенко В.В. (2014) Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії і раку передміхурової залози // Здоров'я чоловіка. – № 4 (51). – С. 91–95.
4. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спирidonенко В.В. (2015) Исследования эффективности использования комплексной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы с применением препаратов Тамсулозин, Простаплант-форте, Простаплант // Здоровье мужчины. – № 3 (54). – С. 10–16.
5. Nickel J.C. Prostatic inflammation in BPH: the third component? (1994) // Can J Urol. – V. 1 – P. 1–4.
6. De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. (2007) Inflammation in prostate carcinogenesis // Nat Rev. – V. 7. – P. 256–269.
7. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. (1999) Proliferative inflammatory atrophy of the prostate // Am. J. Pathol. – V. 155. – P. 1985–1992.
8. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. (2003) Prostate cancer // N. Engl. J. Med. – V. 349. – P. 366–381.
9. Platz E.A., De Marzo A.M. (2004) Epidemiology of inflammation and prostate cancer // J Urol. – V. 171. – P. 536–540.
10. Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. (2007) Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // Eur Urol. – V. 51. – P. 1202–1216.
11. Di Silverio F, Gentile V., De Matteis A. et al. (2003) Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // Eur Urol. – V. 43. – P. 164–175.
12. Djavan B. (2003) Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life // Urology. Sep;62(3 Suppl 1): P. 6–14.
13. Dennis L., Lynch C.F., Tormes J.C. (2002) Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // Urology. – V. 60. – P. 78–83.
14. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begg L.R. et al. (2007) Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Int J Clin Pract. – V. 71. – P. 425–430.
15. Romaniuk M., Gorpynchenko I., Gurzhenko J., Klimentenko P., Shulyak A., Spirydonenko V. (2013) S42 PROSPECT study (PROStamol: PErspectives of Combined Therapy) in patients with BPH // Eur. Urol. Suppl. October – V. 12, I. 4, P.e1150, S42u.
16. Manson MM, Farmer PB, Gescher A, Steward WP. (2005) Innovative agents in cancer prevention. Recent Results Cancer Res.;166:257-75.
17. Atawodi SE. (2011) Nigerian foodstuffs with prostate cancer chemopreventive polyphenols. Infect Agent Cancer. Sep 23;6 Suppl 2:S9.
18. Kim EK, Kim YS, Milner JA, Wang TT. (2013) Indole-3-carbinol and 3',3'- diindolylmethane modulate androgen's effect on C-C chemokine ligand 2 and monocyte attraction to prostate cancer cells. Cancer Prev Res (Phila). Jun;6(6):519-29.
19. Feitelson MA, Arzumanyan A, Kulathinal RJ, Blain SW, Holcombe RF, Mahajna J, Marino M, Martinez-Chantar ML, Nawroth R, Sanchez-Garcia I, Sharma D, Saxena NK, Singh N, Vlachostergios PJ, Guo S, Honoki K, Fujii H, Georgakialis AG, Bilsland A, Amedei A, Nicolai E, Amin A, Ashraf SS, Boosani CS, Guha G, Ciriolo MR, Aquilano K, Chen S, Mohammed SI, Azmi AS, Bhakta D, Halicka D, Keith WN, Nowsheen S. (2015) Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. Semin Cancer Biol. Dec;35 Suppl:S25-S54.
20. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. (2012) 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. Toxicol Appl Pharmacol. Sep 15;263(3):345-51.
21. Brandt JZ, Silveira LT, Grassi TF, Anselmo-Franci JA, Favaro WJ, Felisbino SL, Barbisan LF, Scarano WR. (2014) Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats. Reprod Toxicol. Jan;43:56-66.
22. Sarkar FH, Li Y. (2004) Indole-

- 3-carbinol and prostate cancer. *J Nutr.* Dec;134 (12 Suppl):3493S-3498S.
23. Wang TT, Schoene NW, Milner JA, Kim YS. (2012) Broccoli-derived phytochemicals indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane exerts concentration-dependent pleiotropic effects on prostate cancer cells: comparison with other cancer preventive phytochemicals. *Mol Carcinog.* 2012 Mar;51(3):244-56.
24. Nachshon-Kedmi M, Yannai S, Haj A, Fares FA. (2003) Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Food Chem Toxicol.* Jun;41(6):745-52.
25. Li Y, Li X, Sarkar FH. (2003) Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis. *J Nutr.* Apr;133(4):1011-9.
26. Weng JR, Tsai CH, Kulp SK, Wang D, Lin CH, Yang HC, Ma Y, Sargeant A, Chiu CF, Tsai MH, Chen CS. (2007) A potent indole-3-carbinol derived antitumor agent with pleiotropic effects on multiple signaling pathways in prostate cancer cells. *Cancer Res.* Aug 15;67(16):7815-24.
27. Howells LM, Hudson EA, Manson MM. (2005) Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling is not sufficient to account for indole-3-carbinol-induced apoptosis in some breast and prostate tumor cells. *Clin Cancer Res.* Dec 1;11(23):8521-7.
28. Watson G, Beaver L, Williams D, Dashwood R, Ho E. (2013) Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention. *AAPS J.* 2013 Oct;15(4):951-61.
29. Bradlow HL. (2008) Review. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer. *In Vivo.* Jul-Aug;22(4):441-5.
30. Nwankwo JO. (2002) Anti-metastatic activities of all-trans retinoic acid, indole-3-carbinol and (+)-catechin in Dunning rat invasive prostate adenocarcinoma cells. *Anticancer Res.* 2002 Nov-Dec;22(6C):4129-35.
31. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, Vaishampayan U, Harper F, Pemberton P, Sarkar FH. (2010) 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.* Jul 23;2(4):402-11.
32. Kul'chavenia EV, Breusov AA, Brizhatiuk EV, Khol'tobin DP. (2010) Approaches to raising efficacy of treatment of patients with chronic prostatitis associated with intracellular infections. *Urologia.* Nov-Dec;(6):55-8.
33. Licznarska B, Baer-Dubowska W. (2016) Indole-3-Carbinol and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.*;928:131-154.
34. Adwas AA, Elkhoeily AA, Kabel AM, Abdel-Rahman MN, Eissa AA. (2016) Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J Infect Chemother.* Jan;22(1):36-43.
35. Wang SQ, Cheng LS, Liu Y, Wang JY, Jiang W. (2016) Indole-3-Carbinol (I3C) and its Major Derivatives: Their Pharmacokinetics and Important Roles in Hepatic Protection. *Curr Drug Metab.*;17(4):401-9.
36. Martín-Ruiz A, Peña L, González-Gil A, Díez-Córdova LT, Cáceres S, Illera JC. (2018) Effects of indole-3-carbinol on steroid hormone profile and tumor progression in a mice model of canine inflammatory mammary cancer. *BMC Cancer.* Jun 4;18(1):626.
37. Megna BW, Carney PR, Nukaya M, Geiger P, Kennedy GD. (2016) Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. *J Surg Res.* Jul;204(1):47-54.
38. El-Naga RN, Mahran YF. (2016) Indole-3-carbinol protects against cisplatin-induced acute nephrotoxicity: role of calcitonin gene-related peptide and insulin-like growth factor-1. *Sci Rep.* Jul 15;6:29857.
39. Ampofo E, Schmitt BM, Menger MD, Laschke MW. (2018) Targeting the Microcirculation by Indole-3-carbinol and Its Main Derivate 3,3'-diindolylmethane: Effects on Angiogenesis, Thrombosis and Inflammation. *Mini Rev Med Chem.*;18(11):962-968.
40. Lane JA, Er V, Avery KNL, Horwood J, Cantwell M, Caro GP, Crozier A, Smith GD, Donovan JL, Down L, Hamdy FC, Gillatt D, Holly J, Macefield R, Moody H, Neal DE, Walsh E, Martin RM, Metcalfe C. (2018) ProDiet: A Phase II Randomized Placebo-controlled Trial of Green Tea Catechins and Lycopene in Men at Increased Risk of Prostate Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* Nov;11(11):687-696.
41. Ilic D, Forbes KM, Hasset C. (2011) Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Nov 9;(11).
42. Beynon RA, Richmond RC, Santos Ferreira DL, Ness AR, May M, Smith GD, Vincent EE, Adams C, Ala-Korpela M, Würtz P, Soidinsalo S, Metcalfe C, Donovan JL, Lanec AJ, Martin RM. (2019) ProtecT Study Group; PRACTICAL consortium. Investigating the effects of lycopene and green tea on the metabolome of men at risk of prostate cancer: The ProDiet randomised controlled trial. *Int J Cancer.* Apr 15;144(8):1918-1928.
43. van Die MD, Bone KM, Emery J, Williams SG, Pirodda MV, Paller J. (2016) Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int.* 2016 Apr;117 Suppl 4:17-34.
44. Horwood JP, Avery KN, Metcalfe C, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Lane JA. (2014) Men's knowledge and attitudes towards dietary prevention of a prostate cancer diagnosis: a qualitative study. *BMC Cancer.* Nov 5;14:812.
45. Lin C, Shin DG, Park SG, Chu SB, Gwon LW, Lee JG, Yon JM, Baek IJ, Nam SY. (2015) Curcumin dose-dependently improves spermatogenic disorders induced by scrotal heat stress in mice. *Food Funct.* Dec;6(12):3770-7.
46. Bahadır Koca S, Ongun O, Ozmen O, Yigit NO. (2019) Subfertility effects of turmeric (*Curcuma longa*) on reproductive performance of *Pseudotropheus aeci*. *Anim Reprod Sci.* Mar;202:35-41.
47. Eun CS, Lim JS, Lee J, Lee SP, Yang SA. (2017) The protective effect of fermented *Curcuma longa* L. on memory dysfunction in oxidative stress-induced C6 glioma cells, proinflammatory-activated BV2 microglial cells, and scopolamine-induced amnesia model in mice. *BMC Complement Altern Med.* Jul 17;17(1):367.
48. Zhang L, Diao RY, Duan YG, Yi TH, Cai ZM. (2017) In vitro antioxidant effect of curcumin on human sperm quality in leucocytospermia. *Andrologia.* Dec;49(10).
49. Ashok R, Ganesh A, Deivanayagam K. (2017) Bactericidal Effect of Different Anti-Microbial Agents on *Fusobacterium Nucleatum* Biofilm. *Cureus.* Jun 11;9(6):e1335.
50. Akinoyemi AJ, Adedara IA, Thome GR, Morsch VM, Rovani MT, Mujica LKS, Duarte T, Duarte M, Obboh G, Schettinger MRC. (2015) Dietary supplementation of ginger and turmeric improves reproductive function in hypertensive male rats. *Toxicol Rep.* Oct 13;2:1357-1366.

Статья поступила в редакцию 24.09.2019