ПРОФИЛАКТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ПРОТИВОКАНЦЕРОГЕННЫЕ ПРИРОДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

УДК 615.322
БАК 02.00.10

Яшин А.Я., к.х.н., **Яшин Я.И.**, д.х.н., **Веденин А.Н.**, ООО "Интерлаб", yashin@interlab.ru,
Василевич Н.И., к.х.н., ООО "ЛабПро Медиа"

Онкологические заболевания известны человечеству с давних времен: упоминание о них содержится в древних манускриптах, признаки рака обнаружены в мумиях Древнего Египта 3000 лет до н.э. Само слово "рак" впервые введено греческим врачом Гиппократом (460–370 до н.э.) для описания карциномы. В 2017 г. в мире было зафиксировано 14,2 млн случаев заболевания и 8,2 млн смертей от рака, ожидается, что к 2030 году эти цифры вырастут до 21,7 млн и 13 млн. Только в Российской Федерации ежегодно фиксируется более полмиллиона новых случаев. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата), в 2018 году в России от онкологических заболеваний скончались 300 тысяч человек. Это – вторая причина смертности населения после болезней сердечно-сосудистой системы. У мужчин наиболее распространен рак легкого, у женщин – рак молочной железы. Ни одна болезнь не оказывает такого негативного влияния на население, как рак, его обнаружение воспринимается как приговор. Однако, по мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 30–50% заболеваний можно предотвратить либо избежать изменением стиля жизни и диеты. Авторы работ [1, 2] утверждают, что эта связь еще более тесная: по их мнению, включив в рацион больше овощей, фруктов и ягод и отказавшись от курения, можно предотвратить 70–80% всех диагностируемых видов рака.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ

Согласно многочисленным исследованиям, возникновение 30% всех видов рака так или иначе связано с питанием и факторами окружающей среды, для онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта эта цифра достигает 70% [1–14]. Это косвенно подтверждают случаи миграции. В Азии в 25 раз ниже заболеваемость раком простаты и в 10 раз – раком молочной железы, по сравнению с Европой и США. Но если жители Азии переезжают в западные страны, то риск возникновения онкологических заболеваний становится у них таким же, как у местных жителей [1].

В исследовании, опубликованном в 2015 году, оценивались основные клеточные мутации, приводящие к раку толстой кишки, легких, мочевого пузыря, щитовидной железы и пр. Было обнаружено, что на развитие опухолей влияют в основном факторы внешней среды, нежели генетическая предрасположенность: из 30 мутаций только 10–30% были вызваны внутренними факторами, такими как наследственность, в то время как 70–90% мутаций напрямую связаны с воздействием вредных факторов среды [15].

Одна из причин возникновения рака связана с потреблением пищевых продуктов и напитков, содержащих канцерогенные загрязнители, основная часть которых приведена в табл.1. Содержание этих загрязнителей в продуктах питания нормировано и контролируется методами ГХ/МС и ВЭЖХ/МС. В свою очередь, канцерогенные загрязнители, такие как полиароматические углеводороды, диоксины, бензол, толуол, ксилолы, летучие хлорорганические соединения, шестивалентный хром, попадают в пищевые продукты из окружающей среды, а также в результате нарушения технологии производства пищи. Например, нитраты и нитриты добавляют в пищевые продукты в качестве антимикробных веществ и как фиксатор цвета колбасных и мясных изделий. Под воздействием микрофлоры кишечника нитраты превращаются в нитриты, которые всасываются в кровь и окисляют гемоглобин крови в неактивный метгемоглобин, а также взаимодействуют с биогенными аминами с образованием канцерогенных нитрозосоединений. Немаловажную роль в образовании канцерогенных соединений в пище играет и кулинарная обработка. Так, при нагревании выше 120 °С пищевых продуктов, содержащих моносахара и ами-

Табл.1. Перечень канцерогенных загрязнителей пищевых продуктов [16]

Загрязнители	Пищевые продукты
Полиароматические углеводороды (ПАУ), в т.ч. 3,4-бензпирен	Копченые продукты – рыба, мясо, сыр
Микотоксины – афлатоксины, зеараленон, охратоксин, патулин	Зерновые, земляной орех
Нитрозоамины	Мясо и колбасные продукты
Акриламид	Обжаренные продукты, чипсы и другие
Гетероциклические амины	Обугленный хлеб и мясные продукты

нокислоты, по реакции Майяра (Millard reaction) образуется канцерогенный акриламид, а в результате взаимодействия продуктов карбонил-аминных реакций (Майяра) и креатинина (ангидрид креатина) – гетероциклические амины, обладающие сильной мутагенной активностью. Кроме этого, загрязнители могут попадать в организм человека непосредственно с питьевой водой или вдыхаемым воздухом.

Действие канцерогенов связано с тем, что они являются электрофилами или превращаются в электрофильные частицы в процессе своего метаболизма. Эти частицы взаимодействуют с клеточными нуклеофилами, такими как остатки метионина, цистеина, гистидина и тирозина, а также с нуклеофильными группами азотистых оснований нуклеиновых кислот, в частности гуанидиновых остатков ДНК, образуя с ними прочные ковалентные связи. При репликации нуклеотид, связанный с фрагментом канцерогена, может быть неправильно считан ДНК-полимеразой, что приводит к мутации. Например, канцерогенное действие диметилнитрозоаминов и N-метил- N-нитрозомочевины связано с образованием электрофильной частицы $[\text{CH}_3^+-\text{N}=\text{N}-\text{OH}^-]$ [15].

Другая причина, способствующая возникновению рака, – окислительный стресс, т.е. нарушение клеточного баланса между образованием и метаболизмом активных форм кислорода (АФК): супероксидных анион-радикалов (O_2^-), гидроксильных радикалов ($\text{OH}\cdot$), перекиси водорода (H_2O_2) и органических пероксидов. Причинами окислительного стресса могут быть облучение (радиационное, ультрафиолетовое, рентгеновское), эмоциональный стресс (горе, болезни), загрязнения

пищи и окружающей среды, курение, наркотики и др. АФК обладают способностью повреждать клетки путем окисления белков, липидов и ДНК, что может привести к развитию онкологии. Влияние окислительного стресса можно уменьшить или исключить потреблением сильных природных антиоксидантов, что, в свою очередь, снизит вероятность возникновения болезней.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ НА РАЗВИТИЕ РАКА

В то время как пищевые продукты с содержанием канцерогенов способствуют возникновению онкологических заболеваний, потребление продуктов, содержащих вещества с противораковой активностью, может защитить или приостановить развитие заболевания. Анализ сотен публикаций показывает, что уменьшение риска возникновения рака связано с содержанием в пище растительных полифенолов – флавоноидов, фенольных кислот, лигнанов, стильбенов и др. [17–30]. Растительные полифенолы относятся к вторичным метаболитам, т.е. не участвуют напрямую в основных биохимических процессах растительной клетки. Роль полифенолов в физиологии растений изучена недостаточно, однако считается, что они выполняют роль примитивной иммунной системы растения, защищая его от вредных воздействий внешней среды, включая механические повреждения, климатические условия, УФ-излучение, а также атаки патогенов: грибов и паразитов. Биологические эффекты полифенолов на организм человека чрезвычайно разнообразны: подтверждены их антиоксидантные, противовоспалительные, ангиогенез-стимулирующие, иммуномодулирующие, апоптоз-индуцирующие и антигипертензивные свойства [31, 32] (табл.2). Некоторые полифенолы, обладающие свойствами укреплять стенки кровеносных сосудов и регулировать их проницаемость, входят в состав лекарственных препаратов: кверцетин, рутин (кверцетин-3-O- β -D-рутинозид), гесперидин, варфарин. Механизмы противораковой активности полифенолов включают предотвращение окисления мембран, детоксикацию ксенобиотиков, индукцию апоптоза, а также эстрогенную/антиэстрогенную активность, стимулирующее воздействие на функцию иммунной системы, противовоспалительные свойства. Кроме того, полифенолы воздействуют на ядерные факторы, такие как NF κ B или белок-активатор 1 (AP-1), которые играют центральную роль в клеточных сигнальных каскадах, регулирующих транскрипцию ДНК, экспрессию генов в ответ на различные стимулы, пролиферацию клеток и выживание [24].

Среди растительных полифенолов наиболее выраженным антиканцерогенным эффектом обладают флавоноиды [33–43]. Сегодня идентифицировано около 8000 флавоноидов, которые существуют как в виде

Табл.2. Основные заболевания, мишени и сигнальные пути, на которые оказывают влияние полифенолы и флавоноиды

Заболевания, при которых могут быть полезны полифенолы [17]	Клеточные, молекулярные и биохимические мишени полифенолов [17]	Основные сигнальные пути, на которые воздействуют флавоноиды [40]
<ul style="list-style-type: none"> • Гипертония • Астма • Онкологические заболевания • Инфекционные заболевания • Диабет • Сердечно-сосудистые заболевания • Старение • Другие 	<ul style="list-style-type: none"> • Антивирусное действие • Антиангиогенное действие • Ингибирование резистентности к препаратам • Индукция апоптоза • Арест клеточного цикла • Противовоспалительное действие • Иммунодепрессантная активность • Стабилизация генома 	<ul style="list-style-type: none"> • Пути апоптоза • Внутренние (p53, цитохром C, каспаза-0, каспаза-3/7) • Внешние (TRAIL, DR-5) • Ангиогенез / инвазия (VEGPR, MMP, клаудин, β-катенин) • Пролиферация (PKC, c-FOS, JNK, c-Jun/AP-1, G1/S и G2/M арест, pRb) • Воспаление (PI3K/Akt, GSK-3β, NFkB, Cox-2, Hsp-70/90)

агликонов, так и в гликозилированном виде. Флавоноиды можно разбить на несколько классов: флаван-3-олы, флаваноны, флавонолы, флаванолы, флавоны, изофлавоны, антоцианидины и антоцианины, хальконы (рис.1).

Помимо выраженных антиоксидантных свойств флавоноидов и способности нейтрализовать свободные радикалы, механизм их противораковой актив-

сти включает ингибирование пролиферации, воспаления, ангиогенеза и метастазирования и активацию апоптоза и затрагивает множественные сигнальные пути (табл.2) [40].

Подробный анализ множественных механизмов воздействия флавоноида кверцетина на рак толстой и прямой кишки в *in vitro* и *in vivo* моделях приведен в [37].

Рис.1. Базовая структура и основные группы флавоноидов

В то время как эксперименты на клеточных линиях и образцах тканей убедительно и однозначно демонстрируют противораковую активность растительных полифенолов, эпидемиологические данные не всегда подтверждают эффективность их применения для предотвращения заболевания. Причина наблюдаемого несоответствия может состоять в ограниченной биодоступности соединений: большинство полифенолов обладает низкой растворимостью в воде, высокой скоростью метаболизма, быстрым клиренсом, плохой абсорбцией. Кроме того, биодоступность различных полифенолов сильно отличается, и наиболее распространенными в нашей диете не обязательно являются те, которые имеют лучший профиль биодоступности. Другая причина заключается в том, что большая часть эпидемиологических данных была получена из исследований "случай заболевания – контроль", которые основывались на ретроспективном сборе данных с помощью опросников, касающихся частоты и состава питания. Такая оценка может быть не всегда объективной из-за ошибок в отзывах респондентов и их субъективных предпочтений. Тем не менее в значительной части эпидемиологических исследований была статистически достоверно подтверждена взаимосвязь между риском развития онкологического заболевания и потреблением растительных полифенолов.

В обзоре [36] обобщены эпидемиологические исследования, проведенные за 2008–2019 годы (базы данных Web of Science, PubMed), в которых изучалась связь потребления пищевых продуктов, содержащих флавоноиды, с риском возникновения рака. Авторы демонстрируют, что потребление флавоноидов связано со снижением риска возникновения различных типов рака, таких как рак желудка, молочной железы, предстательной железы и колоректальный рак.

Кроме оценки корреляции между потреблением флавоноидов и общей частотой случаев заболеваемости раком, проводился более узкоспециализированный метаанализ для установления связей с конкретным типом рака. Например, в работах [32, 33] рассматривались данные исследований, проведенных в 1990–2016 и 1999–2016 годах и касающихся рака пищевода и рака желудка. Для анализа авторы использовали базы данных Cochrane, PubMed, Web of Science и Embase. Риск возникновения заболевания оценивался в когортах с максимальным и минимальным потреблением флавоноидов в целом, а также отдельных классов соединений. Исследователи [32] обнаружили, что антоцианидины, флаваноны и флавоны снижали риск развития рака пищевода на 40, 35 и 22% соответственно, в то же время увеличение потребления общих флавоноидов (>217,36 против 0–63,8 мг/

день) уменьшало риск на 22%. Согласно авторам [33], риск возникновения рака пищевода, рака желудка или любого из указанных заболеваний при недостаточном потреблении флавоноидов возрастал на 12, 20 и 17% соответственно. Детальный анализ показал, что наиболее выраженный защитный эффект флавоноиды проявляли в категориях: женщины, курящие, европейцы. Среди мужчин, курящих людей и в американской популяции влияние флавоноидов было менее выраженным.

Связь между приемом флавоноидов с пищей и риском развития рака желудка изучалась в работе [35] в популяционном исследовании, проведенном в 12 регионах Испании и включающем 2700 контрольных субъектов и 329 пациентов с раком желудка. Потребление флавоноидов снижало риск возникновения заболевания на 24%, при этом антоцианидины, халконы, дигидрофлавонолы и флаван-3-олы статистически значимо уменьшали степень риска, в то время как потребление изофлаванов было связано с повышенным риском развития рака.

Ученые из Университета Мичигана и Университета Огайо подробно описали действие флавоноидов на клеточные линии рака молочной железы и микроокружение опухоли [38]. В многочисленных модельных экспериментах, на которые ссылаются авторы, показана эффективность флавоноидов в инициировании апоптоза, вызванного окислительным стрессом, снижении экспрессии ФНО- α и интерлейкина- 1β , уменьшении фосфорилирования NF κ B, ингибировании BCRP, повышении чувствительности к терапии доксорубицином, сорафенибом, цисплатином и другими препаратами. Лабораторные исследования подтверждались клиническими данными: показано, что введение пищевых добавок, богатых флавоноидами, снижает риск развития рака молочной железы. Например, в исследовании Nutrition Study-Prevention Study-II потребление чая, содержащего большое количество флаван-3-ола, снижало риск возникновения эстроген-рецептор-отрицательной опухоли. Метаанализ 35 исследований, включающих женщин до и после менопаузы, показал, что потребление соевого изофлавона значительно снижает риск рака молочной железы у азиатских женщин, а в масштабном клиническом исследовании, где приняли участие 9500 женщин из США и Китая, продемонстрировано уменьшение риска рецидива при употреблении 15 мг/день изофлавонов. В то же время результаты клинических исследований не всегда однозначны: добавки изофлавонов сои на протяжении шести месяцев в диету взрослых западных женщин группы риска не только не уменьшали пролиферацию эпителия молочной железы, а, напротив, демонстрировали неблагоприятные эффекты у женщин в пременопаузе [38].

Табл.3. Антиканцерогенные полифенолы-антиоксиданты и их пищевые источники

Антиканцерогенные полифенолы	Пищевые источники	Ссылки
Эпигаллокатехингаллат и катехины	Зеленый чай, какао, красное вино	44–48
Кверцетин	Фрукты, ягоды, лук, яблоки и др.	49–53
Куркумин	Куркума	54–61
Ресвератрол	Виноград, красное вино, травы	62–65
Гидрокситирозол	Оливки, оливковое масло	66,67
Ликопин	Помидоры	68–72
Астаксантин	Красная рыба и икра, креветки, водоросли	73–75
Изофлавоны	Соя, продукты из сои	76–80
Антоцианины	Ягоды, фрукты, овощи	81–82
Проантоцианидины	Клюква, виноград, какао	83–85
Каротиноиды	Овощи, фрукты	86, 87
Сульфорафан	Капуста брокколи	88–90
Тимохинон	Чернушка полевая	91
Изотиоцианаты	Горчица, овощи	88, 92
Лигнаны	Лен, рожь, тыква, репа	93–94
Индо-3-карбинол	Овощи	95–99

В работе [37] исследовано влияние флавоноидов на развитие рака прямой и толстой кишки. В нем сообщается о ретроспективном клиническом исследовании, включающем 1456 клинических случаев, где были выявлены связи между потреблением шести основных подгрупп флавоноидов (флавонолы, флавоны, флаван-3-олы [катехины], процианидины, флаваноны и фитоэстрогены) и риском колоректального рака. Было обнаружено, что повышенное потребление флавоноидов, кверцетина, катехина и эпикатехина значительно снижает риск развития колоректального рака. Однако в другом исследовании показано, что увеличение потребления флавоноида кверцетина при низком общем

потреблении фруктов приводило к значительному увеличению риска развития рака дистального отдела толстой кишки. Авторы пришли к выводу, что кверцетин оказывает противоположное влияние на риск развития рака толстой кишки, который зависит от количества употребляемых в пищу фруктов или чая, при этом кверцетин оказывает защитное действие только на проксимальный, а не дистальный рак толстой кишки.

Положительное влияние некоторых соединений класса флавоноидов на заболеваемость раком мочевого пузыря описано в работе [35]. В ней проанализированы данные итальянских исследований, включающих 690 клинических случаев и 665 контрольных пациентов, поступивших в одну и ту же сеть больниц для лечения острых неопухолевых заболеваний, не связанных с табаком. Было отмечено, что изофлавоны и флавоны благоприятно влияют на риск возникновения заболевания, уменьшая его на 44 и 36% соответственно. Значительно меньшее воздействие оказывали флаван-3-олы (30%), флавонолы (15%) и общие флавоноиды (24%).

Из приведенных данных видно, что антиканцерогенные свойства полифенолов неодинаковы, более того, их активность зависит от типа рака и некоторых других факторов. Тем не менее можно выделить полифенольные соединения, обладающие наибольшим антиканцерогенным действием (табл.3). В таблице также указаны пищевые продукты, содержащие их, в ссылках указаны работы, в которых исследовалось воздействие полифенолов.

Кроме приведенных в табл.3 соединений, антиканцерогенным эффектом обладают некоторые другие флавоноиды: кемпферол [100–104], лутеолин [105], апигенин [104, 106], генистеин [107, 108], гисператин [109], мирицетин [110, 111].

Растительные полифенолы находятся во многих пищевых продуктах и напитках: овощах, фруктах и ягодах, цельных зернах, орехах, сое, чае, кофе, какао, красном вине. Некоторые источники полифенолов приведены в табл.3. Поэтому опубликовано множество исследований, где изучается взаимосвязь риска развития рака с потреблением определенного пищевого продукта.

Так, авторы [112] утверждают, что включение в рацион различных ягод, включая лиофилизированные ягоды, предотвращают рак у животных, имеются данные о профилактическом действии у людей.

Хорошо известны профилактические свойства красного вина, которое содержит в своем составе флавоноиды и стильбены: ресвератрол, аналоги процианидина В5 и мирицетин [113]. Экстракты и фракции полифенолов красного вина задерживают возникновение опухоли у трансгенных мышей, ингибируют канцерогенез, индуцированный азоксиметаном, ингибируют эпидермаль-

ный фактор роста, индуцирующий пролиферацию трансформированных эпителиальных клеток толстой кишки, и проявляют селективную цитотоксичность в отношении клеток рака молочной железы MCF-7. Установлено, что полифенолы красного вина являются мощными ингибиторами ароматазы, что указывает на потенциальное применение в лечении рака молочной железы, поскольку этот фермент играет важную роль в канцерогенезе рака этого типа. Гипотеза о том, что красное вино, в отличие от белого, обладает более сильными противораковыми свойствами, была подтверждена разницей в ингибировании активности ароматазы.

Противораковые свойства семени льна связаны с наличием в них лигнанов – группы полифенольных соединений, 95% которых составляет диглюкозид секо-изоларициресинола, превращающийся в энтеролактон и энтеродиол [92, 93]. Эти соединения обладают антиэстрогенной активностью и могут связываться с клеточными рецепторами, уменьшая рост клеток. Исследования на животных показали, что потребление льняного семени в сочетании с тамоксифеном может уменьшить размер опухоли в большей степени, чем прием одного тамоксифена. Кроме того, некоторые клинические испытания подтвердили, что льняное семя может играть важную роль в снижении риска рака молочной железы, главным образом у женщин в постменопаузе.

Влияние кофе на здоровье человека продолжает оставаться предметом горячих споров [114]. До недавнего времени считалось, что потребление кофе связано с побочными эффектами, в основном относящимися к сердечно-сосудистой системе. Тем не менее подавляющее большинство современных источников не только подчеркивает отсутствие вредного воздействия, но и предполагает положительный эффект от употребления кофе. Согласно современному представлению, потребление кофе может оказывать защитное действие по отношению к колоректальному раку, раку печени и молочных желез.

Зеленый чай по праву считается продуктом, уменьшающим риск возникновения онкологических заболеваний [46–48]. Метаанализ, включающий 163 810 женщин, продемонстрировал защитные свойства этого напитка от рака молочной железы, вероятность возникновения которого достоверно уменьшилась на 15%.

О воздействии сои, моркови и куркумина на рак простаты и рак молочной железы рассказано в работах [59, 76–79, 115], влиянии экстракта клюквы на рост и пролиферацию клеточных линий аденокарциномы Барретта и пищевода – в работе [83]. Противораковые свойства черного тмина описаны в статье [91], а капусты брокколи – в обзоре [116].

Табл.4. Синергетические эффекты комбинаций полифенолов

Комбинации полифенолов	Вид рака
Эпигаллокатехингаллат и кверцетин	Рак простаты
Эпигаллокатехингаллат и ресвератрол	Рак простаты, рак молочной железы
Эпигаллокатехингаллат и куркумин	Рак легких, лейкемия
Куркумин, ресвератрол, эпигаллокатехингаллат	Карцинома головы и шеи
Эпигаллокатехингаллат, витамин С и аминокислоты (лизин, пролин, аргинин), N-ацетилцистеин, селен, медь, марганец	12 видов рака
Эпигаллокатехингаллат, витамин С, аминокислоты и микроэлементы	Подавляет метастазирование в печени и легких

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ КОМБИНИРОВАНИИ ПОЛИФЕНОЛОВ

Большинство исследований противоопухолевых механизмов полифенолов затрагивает отдельные соединения, однако рядом авторов было показано, что противораковую эффективность можно дополнительно улучшить путем их комбинирования с химически подобными или отличными соединениями. Например, комбинация кверцетина, куркумина, зеленого чая, ресвератрола и препарата круциферекс (Cruciferex) продемонстрировала значительное ингибирование пролиферации клеток плоскоклеточного рака головы и шеи. Комбинация полифенолов (кверцетина и экстракта зеленого чая) с витамином С, аминокислотами и другими микроэлементами существенно подавляла рост ксенотрансплантатной опухоли яичника, а также метастазирование рака легкого, полученного внутрибрюшинной инъекцией животному клеток рака яичника. Та же смесь без кверцетина демонстрировала сильную противоопухолевую активность *in vivo* и *in vitro* на нескольких десятках линий раковых клеток, ингибируя рост опухолей и метастазирование, секрецию MMP-2 и -9, инвазию, ангиогенез и рост клеток и индуцируя апоптоз [24].

В табл.4 приведены исследованные комбинации нескольких полифенолов или комбинации полифенолов с другими препаратами.

Таким образом, имеет место синергетический эффект, т.е. значительное усиление воздействия от ком-

Табл.5. Потребление флавоноидов в Европе, Америке и Азии

Группа флавоноидов	Европа, %	Америка, %	Азия, %
Флаван-3-олы	17	82	16
Флаваноны	10	8	11
Антоцианидины	6	2	12
Флаванолы	6	7	20
Проантоцианидины	60	–	22
Изофлавоны	0,1	0,6	18
Флавоны	1	1	1

бинаций полифенолов, при этом могут быть задействованы различные механизмы влияния на опухоль.

Помимо лабораторных исследований, было проведено несколько клинических испытаний, где оценивался эффект полифенолов в сочетании с традиционной противораковой терапией. В фазе I исследования по применению комбинации куркумина и доцетаксела при распространенном метастатическом раке молочной железы было продемонстрировано, что комбинированный подход более эффективен, чем лечение одним доцетакселом, причем добавление к традиционной схеме куркумина в дозе до 6000 мг/день не увеличивало побочных эффектов доцетаксела. В другом клиническом исследовании изучали эффект комбинации эпигаллокатехин-3-галлата (400 мг три раза в день) и лучевой терапии для лечения пациентов с раком молочной железы. Оказалось, что полифенол эффективно снижал уровни VEGF и HGF в сыворотке и подавлял активацию MMP-9- и MMP-2-факторов, связанных с прогрессированием и метастазированием опухоли. При добавлении сыворотки пациентов, получавших лечение, в культуральную среду, содержащую высокоагрессивные клетки рака молочной железы человека, их жизнеспособность падала, клеточный цикл останавливался в фазе G0/G1 и развивался апоптоз [27].

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ

Очевидно, что потребление флавоноидов населением, проживающим в разных странах, неоднородно и связано с сельскохозяйственными, социально-демографическими и культурными факторами. В США женщины потребляют в пищу больше около 190 мг/день флавоноидов,

больше, чем потребляют мужчины этой страны. В состав флавоноидов входят 83,5% флаван-3-олов, 7,6% флаванолов, 6,8% флавонолов, 1,6% антоцианидинов, 0,8% флавонов и 0,6% изофлавонов. В Европе флаванолы и флаваноны составляли около 50% и 40% общего содержания флавоноидов, соответственно, их потребление было выше у женщин и некурящих людей, росло с уровнем образования и физической активности. Потребление флавонов женщинами и мужчинами Великобритании было самым высоким (97,0 мг/день и 130,9 мг/день соответственно), а самым низким – у жителей Швеции (37,2 мг/день и 36,8 мг/день для женщин и мужчин соответственно). Потребление флаван-3-олов максимально в Великобритании (378 мг/день и 454 мг/день у женщин и мужчин, соответственно), минимально – в Греции (125 мг/день и 10 мг/день у женщин и мужчин соответственно). Исследования, в которых оценивалось потребление изофлавонов в Японии, Китае, Гонконге и Сингапуре, показали, что ~10% населения Азии потребляли 100 мг/день этих флавоноидов, при этом потребление среднего жителя Японии составляло 25–50 мг/день, потребление в Гонконге и Сингапуре было еще меньше. Общее потребление флавонов в Соединенных Штатах (26 мг/день) меньше, чем в Европе, а потребление изофлавонов у женщин в США значительно ниже, чем у женщин в Азии. Различия в потреблении флавоноидов могут объяснить более высокую восприимчивость к определенным типам рака (например, раку молочной железы) в Соединенных Штатах по сравнению с другими географическими областями [40].

В табл.5 приведены данные о потреблении групп флавоноидов в Европе, Америке и Азии.

Для лечения онкологических заболеваний традиционно применяют химиотерапию и лучевую терапию. К сожалению, опухолевые клетки способны вырабатывать резистентность к этим методам лечения, что позволяет им инактивировать химиотерапевтические препараты, модифицировать мишени, изменять экспрессию генов и белков, участвующих в канцерогенезе, и увеличивать выработку антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 и Bcl-Xl. Для усиления эффективности традиционных методов целесообразно применение природных полифенолов, поскольку эти вещества не только нейтрализуют реактивные кислородные частицы, вызывающие развитие рака, но и способны модулировать различные сигнальные пути, участвующие в канцерогенезе. Существует ряд доказательств того, что полифенолы противодействуют росту опухоли, а использование комбинаций полифенолов с традиционными методами лечения может помочь преодолеть лекарственную устойчивость

и уменьшить побочные эффекты химиотерапии и лучевых методов.

Приведенные данные показывают, что риск рака можно значительно снизить, потребляя пищевые продукты и напитки, содержащие антиканцерогенные полифенолы, особенно флавоноиды или их смеси. Такая диета полезна и для профилактики, и для недопущения рецидивов у больных, перенесших рак. Кроме того, полифенолы обладают общим оздоровительным действием: они эффективны против воспалительных процессов, предшествующих многим болезням, в том числе

сердечно-сосудистым патологиям, диабету и др., благотворно влияют на микробиоту кишечника и защищают от окислительного стресса.

На основании приведенных в статье данных о противораковых свойствах антиоксидантов, а также перечня продуктов, их содержащих (см. табл.3), авторы считают целесообразными создание специальных лечебно-профилактических принципов питания, препятствующих развитию онкологических заболеваний, а также их широкую пропаганду среди населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Beliveau R., Gingras D.** Role of nutrition in preventing cancer // *Can. Fam. Physician*. 2007. V. 53. P. 1905–1911.
2. **Correa P.** Diet and gastric cancer. In: *Diet, Nutrition and cancer- A critical evaluation*. CRC Press. Boca Raton FL. USA. 2018. P. 1–10.
3. **Weed D.L.** The quality of nutrition and cancer. A systematic assessment // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019. V. 53. P. 276–286.
4. **Jordan T., Mastnak D.M., Palamar D.M., Nozjek N.R.** Nutritional therapy for patients with esophageal cancer // *Nutr. Cancer*. 2018. V. 70. P. 23–29.
5. **Javadi B.** Diet therapy for cancer prevention and treatment based traditional Persian medicine // *Nutr. Cancer*. 2018. V. 70. P. 376–403.
6. **Vonamala J.** Food systems approach to cancer prevention // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. V. 57. P. 2573–2588.
7. **Madigan M., Karhu E.** The role of plant-based nutrition in cancer prevention // *J. Unexplored Med. Data*. 2018. V. 3. P. 9.
8. **Ravasco P., Metrics P.** Cancer and nutrition-key determinants of quality of life // *EJC*. 2009. V. 45. P. 409.
9. **Wiseman M.J.** Nutrition and cancer prevention and survival // *Br. J. Nutr.* 2019. V. 122. P. 481–487.
10. **Emenaker N.J., Vargas A.J., Metrics P.X.** Nutrition and cancer research-resources for the nutrition and dietetics practitioner // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2018. V. 118. P. 550–554.
11. **Mayne S.T., Playdon M.C., Rock C.L.** Diet, nutrition and cancer-past, present and future // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016. V. 13. P. 504–515.
12. **Patel A., Pathak Y., Patel J., Sutariya V.** Role of nutritional factors in pathogenesis of cancer // *Food Quality Safety*. 2018. V. 2. P. 27–36.
13. **Albuquerque R.C., Baltar V.T., Marchioni D.M.** Breast cancer and dietary patterns. A systematic review // *Nutr. Re.* 2014. V. 72. P. 1–72.
14. **Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Yu.A.** Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development // *Nature*. 2015. V. 529. P. 43–47.
15. **Miller E.C.** Some Current Perspectives on Chemical Carcinogenesis in Humans and Experimental Animals: Presidential Address // *Cancer Research*. 1978. V. 38. P. 1479–1496.
16. **Яшин А.Я., Веденин А.Н., Яшин Я.И., Василевич Н.И.** Контроль качества и безопасности пищевых продуктов методом ВЭЖХ // *Лаборатория и производство*. 2019. № 1. С. 78–90.
17. **Lall R.K., Syed D.N., Adhami V.M.** et al. Dietary polyphenols in prevention and treatment of prostate cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. P. 3350–3376.
18. **Gardeazabal I., Romanos-Nanilares A., Martinez-Gonzalez M.A.** et al. Total polyphenol intake and breast cancer risk in the SUN cohort // *Br. J. Nutr.* 2018. V. 118. P. 1–23.
19. **Wu J.C., Lai C.S., Lee P.S.** et al. Anti-cancer efficacy of dietary polyphenols is mediated through epigenetic modification // *Curr. Opin. Food Sci.* 2016. V. 8. P. 1–7.
20. **Busch C., Burkard M., Leischner C.** et al. Epigenetic activities of flavonoids in the prevention and treatment of cancer // *Clin. Epigenet.* 2015. V. 7. P. 64.
21. **Liu R.H.** Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention-mechanism of action // *J. Nutr.* 2004. V. 134. P. 3479s–3485s.
22. **Fuchs-Tarlovsky V.** Role of antioxidants in cancer therapy // *Nutrition*. 2013. V. 5. P. 15–21.
23. **Mocanu M.M., Nagy P., Szollosi J.** Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols // *Molecules*. 2015. V. 20. P. 22578–22600.
24. **Niedzwiecki A.** et al. Anticancer efficacy of polyphenols and their combination // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 552.
25. **Mileo A.M., Miccadell S.** Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease-new therapeutic strategies // *Oxid. Med. Cell Long.* 2016. V. 2016. P. 6475624.
26. **Scarpa E.S., Ninfali P.** Phytochemicals as innovative therapeutic tools against cancer stem cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. P. 15727–15742.
27. **Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L.** et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols and anticancer drugs perspectives on cancer treatment // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. P. 9236–9282.
28. **Braakhuis A.J., Campion P., Bishop K.S.** Reducing breast cancer recurrence the role of dietary polyphenols // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. E547.
29. **Zhou Y., Zheng J., Li Y.** et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 515.
30. **Zamora-Ros R., Knaze V., Rothwell J.A.** Dietary polyphenols intake in Europe-the European prospective investigation in to cancer and nutrition (EPIC) study // *Eur. J. Nutr.* 2016. V. 55. P. 1359–1375.
31. **Kaulmann A.** Bioactivity of Polyphenols: Preventive and Adjuvant Strategies toward Reducing Inflammatory Bowel Diseases—Promises, Perspectives, and Pitfalls // *Oxid. Med. Cell Long.* 2016. V. 2016. P. 9346470.
32. **Cui L., Liu X., Tian Y.** et al. Flavonoids, flavonoids subclasses and esophageal cancer risk- a meta-analysis of epidemiological studies // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 350.
33. **Xie Y., Huang S., Su Y.** Dietary flavonoids intake and risk of esophageal and gastric cancer – a meta-analysis of epidemiological studies // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 91.

34. **Cas M.D., Ghidoni R.** Cancer prevention and therapy with polyphenols-sphingolipid-mediated mechanisms // *Nutrients*. 2018. V. 10. P. 940.
35. **Rossi M., Strikoudi P., Spei M.E.** et al. Flavonoid and bladder cancer risk // *Cancer Cause Control*. 2019. V. 30. P. 527–535.
36. **Rodriguez-Garcia C., Sanchez-Quesada C., Gafono J.J.** Dietary flavonoids as cancer chemopreventive agents-An updated review of human studies // *Antioxidants*. 2019. V. 8. P. 137.
37. **Darband S.G., Kaviani M., Yousefi B.** et al. Quercetin A functional dietary flavonoid with potential chemopreventive properties in colorectal cancer // *J.Cell Physiol*. 2018. V. 333. P. 6544–6560.
38. **Sudhakaran M., Sordesai M., Doseff A.I.** Flavonoids-new frontier for immunoregulation and breast cancer control // *Antioxidants*. 2019. V. 8. P. 103.
39. **Storelli F.V., Molina A.J., Zamora-Roi R.** et al. Flavonoids and the risk of gastric cancer. An exploratory case-control study in the MCC-Spain study // *Nutrients*. 2019. V. 11. P. 967.
40. **Romagnolo D.F., Selmin O.I.** Flavonoids and cancer prevention A review of the evidence // *J. Nutr. Gerontol. Geriatr*. 2012. V. 2008. V. 32. P. 206–238.
41. **Zamora-Ros R., Guino E., Alonso M.H.** et al. Dietary flavonoids, lignans and colorectal cancer prognosis // *Sci. Rep*. 2015. V. 5. P. 141–148.
42. **Xu M., Chen Y.M., Huang J.** et al. Flavonoids intake from vegetable and fruits is inversely associated with colorectal cancer risk .A case-control study in China // *Br.J. Nutr*. 2016. V. 116. P. 1275–1287.
43. **Thyagarajan A., Sohu R.P.** Potential contributions of antioxidants to cancer therapy- immunomodulation and radiosensitization // *Integrative Cancer Therapies*. 2018. V. 17. P. 210–216.
44. **Granja A., Pinheiro M., Reis S.** Epigallocatechin Gallate nanodelivery systems for cancer therapy // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 307.
45. **Gianfredi V., Nucci D., Vannini S.** et al. Biological effects of sulforaphane, epigallocatechin-3-gallate and curcumin on breast cancer cells – a systematic review of the literature // *Nutr.Cancer*. 2017. V. 69. P. 969–978.
46. **Shirakami Y., Shimizu M.** Possible mechanism of green tea and its constituents against cancer // *Molecules*. 2018. V. 23. P. 2284.
47. **Xiang L., Wang A., Ye J.** et al. Suppressive effects of tea catechins on breast cancer // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 458.
48. **Gianfredi V., Nucci D., Abalsamo A.** et al. Green tea consumption and risk of breast cancer and recurrence – a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Nutrients*. 2018. V. 10. P. 1886.
49. **Rauf A., Imran M., Khan I.A.** et al. Anticancer potential of quercetin. A comprehensive review // *Phytother. Res*. 2018. V. 32. P. 2109–2130.
50. **Sharmila G., Bhat F.A., Arunkumar R.** et al. Chemopreventive effect of quercetin natural dietary flavonoid on prostate cancer in vivo model // *Clin.Nutr*. 2014. V. 33. P. 718–726.
51. **Altundag E.M., Yilmaz A.M., Kosturk S.** et al. Synergistic induction of apoptosis by quercetin and curcumin in chronic myeloid leukemia (k562) cells // *Nutr. Cancer*. 2018. V. 70. P. 97–108.
52. **Angst E., Park J.L., Moro A.** et al. The flavonoid quercetin inhibits pancreatic cancer growth in vitro and in vivo // *Pancreas*. 2013. V. 2013. P. 223–229.
53. **Khan F., Niaz K., Magbool F.** et al. Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin- an update // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 529.
54. **Haman F.** Curcumin-new weapon against cancer // *Food Nutr*. 2014. V. 5. P. 2257–2264.
55. **Nabavi S.M., Russo G.L., Tedesco I.** et al. Curcumin and melanoma- from chemistry to medicine // *Nutr. Cancer*. 2018. V. 70. P. 164–175.
56. **Pavon A.R., da Silva G.D.B., Jornada D.H.** et al. Unraveling the anticancer effect of curcumin and resveratrol // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 628.
57. **Calaf G.M., Echiburu-Chau C., Roy D.** et al. Protective role of curcumin in oxidative stress of breast cancer // *Oncol. Reports*. 2011. V. 26. P. 1029–1035.
58. **Aggarwal B.B., Kumar A.,Bharti A.C.** Anticancer potential of curcumin – Preclinical and clinical studies // *Anticancer Res*. 2003. V. 23. P. 363–398.
59. **Aggarwal B.B.** Prostate cancer and curcumin-Add spice to your life // *Cancer Biol. Therapy*. 2008. V. 7. P. 1436–1440.
60. **Villegas I., Sanches-Fidalgo S., de la Lastra A.** New mechanisms and therapeutic potential of curcumin for colorectal cancer // *Mol. Nutr. Food Res*. 2008. V. 52. P. 1040–1061.
61. **Bimonte S., Barbieri A.,Leongito M.** et al. Curcumin anticancer studies in pancreatic cancer // *Nutrients*. 2016. V. 8. P. 433.
62. **Arora V., Sachdeva A.K., Singh P.** et al. Resveratrol and lycopene in the diet and cancer prevention. In *Cancer – oxidative stress and dietary antioxidants* V. Preedy. Elsevier Amsterdam. 2014. P. 127–138.
63. **Whitlock N.C., Baek S.J.** The anticancer effects of resveratrol-modulation of transcription factors // *Nutr. Cancer*. 2012. V. 64. P. 493–502.
64. **Aggarwal B.B., Bhardwaj A., Aggarwal R.S.** et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer –pre-clinical and clinical studies // *Anticancer Res*. 2004. V. 24. P. 2783–2840.
65. **Athar M., Back J.H., Tang X.** et al. Resveratrol –A review of preclinical studies for human cancer prevention // *Toxic. Appl. Pharm*. 2007. V. 224. P. 274–283.
66. **Warleta F., Quesada C.S., Campos M.** et al. Hydroxytyrosol protects against oxidative DNA damage in human breast cancer cells // *Nutrients*. 2011. V. 3. P. 839–857.
67. **Sun L., Luo C., Liu J.** Hydroxytyrosol induces apoptosis in human colon cancer cells through ROS generation // *Food Function*. 2014. V. 5. P. 1909–1914.
68. **Van Breemen R.B., Pajkovic N.** Multitargeted therapy of cancer by lycopene – A review // *Cancer Lett*. 2008. V. 269. P. 339–351.
69. **Omoni A.O., Aluko R.E.** The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene-A review // *Trends Food Sci. Technol*. 2005. V. 16. P. 344–350.
70. **Ford N., Erdman J.W.** Lycopene and Cancer. Springer- Carotenoids and Human Health. 2013. P. 193–214.
71. **Seren S., Lieberman R.,Bayraktar U.D.** et al. Lycopene in cancer prevention and treatment // *Am.J. Ther*. 2008. V. 15. P. 66–81.
72. **Giovannucci E.** A review of epidemiological studies of tomatoes, lycopene and prostate cancer // *Exp. Biol. Med* (Maywood). 2002. V. 227. P. 852–859.
73. **Dore J.E.** Astaxanthin and cancer chemoprevention. In: **Bagchi D., Preuss H.G.** (Eds). *Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention*.CRC Press. Boca Raton FL. 2005. P. 555–570. (Chapter 34).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРОИЗВОДСТВАМ

Фирма Biotage предлагает эффективные решения для синтеза, разделения и очистки

- **очистка белков и плазмид**
- **инновационные технологии синтеза пептидов**
- **новый модельный ряд флэш-хроматографов**

PhyNexus – теперь в составе Biotage

высокая степень очистки и стабильность разделения

Уникальная технология очистки в двух противоположных направлениях попеременно с использованием колонок PhyNexus PhyTip® обеспечивает полноту связывания, высокую концентрацию очищенного целевого компонента и стабильность разделения.

Широкий выбор объема образца и размера колонки. Возможность автоматизации процесса с помощью большинства известных роботов.

Степень извлечения белков и плазмид достигает 95%.

Микроволновые пептидные синтезаторы позволяют в разы ускорить синтез пептидов

Автоматическая замена реакционных виал в модели Initiator+ Sixty для автономного проведения до шестидесяти индивидуальных синтезов.

Уникальная технология контроля температуры и давления позволяет безопасно исследовать синтетические процессы при температурах до 300°C и давлениях до 30 бар.

Программное обеспечение в микроволновых пептидных синтезаторах Biotage® Initiator+ Alstra™ обеспечивает синтез сложных по структуре – циклических, разветвленных и т.д. – пептидов с высоким выходом и производительностью.

Новый модельный ряд флэш-хроматографов

Biotage® Selekt

новые возможности в разделении синтетических смесей

Повышенное давление в хроматографах Selekt (до 30 бар) в сочетании с новой линией картриджей Sfär, заполненных сферическими сорбентами зернением 20-25 мкм, приближают разрешение при разделении органических смесей к эффективности препаративной ВЭЖХ, сохраняя при этом преимущества флэш-хроматографии.

74. Rao A.R., Sindhuja H.N., Dharmesh C.M. et al. Effective inhibition of skin cancer by astaxanthin // *J. Agric. Food Chem.* 2013. V. 61. P. 3842–3851.
75. Palozza P., Torelli C., Boninsegna A. et al. Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* in human colon cancer cells // *Cancer Lett.* 2009. V. 283. P. 108–117.
76. Jian L. Soy, isoflavones and prostate cancer // *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. V. 53. P. 217–226.
77. Mahmoud A.M., Yang W., Bosland M.C. Soy isoflavones and prostate cancer- a review of molecular mechanisms // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. V. 140. P. 116–132.
78. Dong J.Y., Qin L.Q. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence – a meta-analysis of prospective studies // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. V. 125. P. 315–323.
79. Fritz H., Seely D., Flower G. et al. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer – a systematic review // *PLoS One.* 2014. V. 8. e81968.
80. Touilland M., Gelat A., Mersine S. et al. Use of dietary supplement containing soy isoflavones and breast cancer risk among women >50y- a prospective study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. V. 109. P. 597–605.
81. Hou D.X. Potential mechanisms of cancer chemoprevention by anthocyanins // *Curr. Mol. Med.* 2003. V. 3. P. 149–159.
82. Wang L., Stoner G.D. Anthocyanins and their role in cancer prevention // *Cancer Lett.* 2008. V. 269. P. 281–290.
83. Weh K., Aiyer H.S., Howell A.B., Kresty L.A. Cranberry proanthocyanidins modulate reactive oxygen species in Barretts and esofagel adenocarcinoma cell lines // *J. Berry Res.* 2016. V. 6. P. 125–136.
84. Rossi M., Negri E., Parpinet M. et al. Proanthocyanidins and the risk colorectal cancer in Italy // *Cancer Causes Control.* 2010. V. 21. P. 243–250.
85. Rossi M., Lugo A., Lagiou P. et al. Proanthocyanidins and other flavonoids in relation to pancreatic cancer – a case – control study to Italy // *Ann. Oncol.* 2012. V. 23. P. 1488–1493.
86. Hoang D.V., Pham N.M., Lee A.H. et al. Dietary carotenoid intake and prostate cancer risk- a case-control study from Vietnam // *Nutrients.* 2018. V. 10. P. 70.
87. Lu M.S., Fang Y.J., Chen Y.M., Luo W.P. Higher intake of carotenoid is associated with a lower risk of colorectal cancer in Chinese adults- a case-control studies // *Eur. J. Nutr.* 2015. V. 54. P. 619–628.
88. Pawlic A., Wala M., Hae A. et al. Sulfophafane as isothiocyanate present in radish plants, inhibits proliferation of human breast cancer cells // *Phytomedicine.* 2017. V. 29. P. 1–10.
89. Traka M.H., Melchini A., Coode-Bate J. et al. Effect of sulforaphane on prostate cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. V. 109. p. 1133–1144.
90. Li Y., Zhang T., Korkaya H. et al. Sulforaphane a dietary component of broccoli/broccoli sprouts inhibit breast cancer stem cells // *Clin Cancer Res.* 2010. V. 16. P. 2580–2590.
91. Majdalowich A.F., Fyyad M.W., Nasra Ilah G.K. Anti-cancer properties and mechanisms of action of thymoquinone, the major active ingredients of *Nigella sativa* // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. V. 57. P. 3911–3928.
92. Mitsiogianni M., Koutsidis G., Macrourdis W. et al. The role of isothiocyanates as cancer chemopreventive, chemotherapeutic and anti-melanoma agents // *Antioxidants.* 2019. V. 8. P. 106.
93. Patterson R.E. Flaxseed and breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29. P. 3723–3724.
94. Calado A., Neves P.M., Santos T., Ravasco P. The effect of flaxseed in breast cancer. A literature review // *Front. Nutr.* 2018. V. 5. P. 4.
95. Sarkar F.H., Li Y. Indol-3-carbinol and prostate cancer // *J. Nutr.* 2004. V. 134. P. 3493s
96. Bradlow H.L. Indole-3-carbinol as a chemopreventive agent in breast and prostate cancer // *In vivo.* 2008. V. 22. P. 441–446.
97. Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anti-cancer potential of indol-3-carbinol and its derivatives // *Cell Cycle.* 2005. V. 4. P. 1201–1215.
98. Kim Y.S., Milner J.A. Targets for indol-3-carbinol in cancer prevention // *J. Nutr. Biochem.* 2005. V. 16. P. 65–73.
99. Garikapaty V.P., Ashok B.T., Chen Y.G. et al. Anticarcinogenic and anti-metastatic properties of indol-3-carbinol in prostate cancer // *Oncol. Rwp.* 2005. V. 13. P. 89–93.
100. Imran M., Salehi B., Sharifibad J. et al. Kaempferol-a key emphasis to its anticancer potential // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 2277.
101. Song H., Bao J., Wei Y. et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth-An in vitro and in vivo study // *Oncol. Rep.* 2015. V. 33. P. 868–874.
102. Lee J., Kim J.H. Kaempferol inhibits pancreatic cancer cell growth // *PLoS ONE.* 2016. V. 11. P. e0155264.
103. Kim S.H., Hwang K.A., Choi K.C. Treatment with kaempferol suppresses breast cancer growth // *J. Nutr. Biochem.* 2016. V. 28. P. 70–82.
104. Swanson H.I., Choi E.Y., Helton W.B. et al. Impact of apigenin and kaempferol on human head and neck squamous cell carcinoma // *Oral Surg. Oral Med.* 2014. V. 117. P. 214–220.
105. Imran M., Rauf A., Abu-Izneid T. et al. Luteolin a flavanoid as an anticancer agent. A review // *Biomed. Pharmacother.* 2019. V. 112. P. 108612.
106. Zheng Y., Yu L., Yang J. et al. Synthesis and anticancer activities of apigenin derivatives // *Med. Chem.* 2014. V. 10. P. 747–752.
107. Spagnuolo C., Russo G.L., Orhan I.E. et al. Genistein and cancer. Current status, challenges and future directions // *Adv. Nutr.* 2015. V. 6. P. 408–419.
108. Wu Y., Zhang L., Na R. et al. Plasma genistein and risk of prostate cancer in Chinese population // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. V. 47. P. 965–970.
109. Zarebczan B., Pinchot S.N. et al. Hisperatin as potential therapy for carcinoid cancer // *Am. J. Surg.* 2011. V. 201. P. 329–332.
110. Kang N.J., Jung S.K., Lee K.W., Lee H.J. Myricetin is a potential chemoprevention phytochemical in skin carcinogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011. V. 1229. P. 124–132.
111. Huang H., Chen A.Y. et al. Dietary compounds galangin and myricetin suppress ovarian cancer cell angiogenesis // *J. Funct. Foods.* 2015. V. 17. P. 464–475.
112. Berries and cancer prevention. Eds Stoner G.D., Seeram N.P. Part 3. Springer. New York. 2011.
113. He S., Sun C., Pan Y. Red wine polyphenols for cancer prevention // *Intl. J. Mol. Sci.* 2008. V. 9. P. 843–853.
114. Wierzejska R. Coffee consumption vs cancer risk – A review of scientific data // *Panstwowego Zakladu Hig.* 2015. V. 66. P. 293–298.
115. Xu X., Cheng Y., Li S. et al. Dietary carrot consumption and the risk of prostate cancer // *Eur. J. Nutr.* 2014. V. 53. P. 1615–1623.
116. Bessler H., Djaldetti M. Broccoli and human health-immunomodulatory effect of sulforaphane in a model of colon cancer // *Intern. J. Food Sci. Nutr.* 2018. V. 69. P. 946–953.

XVIII МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

БИОТЕХПРОМ & АНАЛИТИКА

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ

- Аналитика
- БИОФарма
- Функциональные продукты питания
- БИОЛаб
- БИОСофт
- БИОМед
- БИОАгро
- БИОВенчур, БИОФранчайзинг, Стартапы, Кластеры, Технопарки
- Промышленная биотехнология
- Лабораторная мебель БИОЛабДрайв

XVIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ

БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

ОСНОВНЫЕ ПОТОКИ ФОРУМА

- Фундаментальные вопросы биотехнологии
- Геномная инженерия
- Биотехнология и медицина
- Биофарма
- Биоинформатика
- Сельское хозяйство
- Life science

CON

27-29 МАЯ
МОСКВА
ГОСТИНЫЙ ДВОР

**МИНПРОМТОРГ
РОССИИ**

RED
GROUP

+7 (495) 780-41-09
+7 (495) 722-20-74

info@biomos.ru
www.biomos.ru