

ОБЗОР

УДК 616-006.6

©Зиновьева, Спасов

МЕХАНИЗМЫ АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ II. СУПРЕССИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

В.Н. Зиновьева, А.А. Спасов*

НИИ фармакологии и кафедра фармакологии Волгоградского
медицинского университета, пл. Павших Борцов, 1, 400131 Волгоград;
эл. почта: vzinovjeva@yandex.ru

Рассмотрены механизмы супрессирующего действия растительных полифенольных соединений на промоцию/прогрессию канцерогенеза. Они могут проявлять антипролиферативную активность, вызывая в опухолевых клетках арест клеточного цикла за счет снижения уровня циклинов и циклин-зависимых киназ и активации ингибирующих их белков. Растительные полифенолы способны также модулировать активность участвующих в апоптозе белков и оказывать проапоптотическое действие. Кроме того, они могут ингибировать метастазирование и ангиогенез опухолей. В основе действия полифенолов на опухолевый рост лежит их способность вмешиваться в систему внутриклеточной сигнальной трансдукции и оказывать положительное либо отрицательное влияние на экспрессию генов, контролирующих развитие опухоли.

Ключевые слова: полифенольные соединения растительного происхождения, промоция и прогрессия канцерогенеза, остановка клеточного цикла, индукция апоптоза, метастазирование и ангиогенез опухоли, модуляция внутриклеточной сигнальной трансдукции.

ВВЕДЕНИЕ. Исследования последних лет показали, что некоторые фитонутриенты могут оказывать антиканцерогенное действие. Такими свойствами обладают, в частности, многие растительные полифенольные соединения. Механизмы их действия на стадии инициации канцерогенеза рассмотрены нами в первой части обзора. Особый интерес вызывает способность полифенольных соединений к избирательному ингибированию роста опухолевых клеток. В связи с этим полифенолы перспективны для использования не только в качестве профилактических средств, но и в качестве адъювантов для усиления эффективности химиотерапевтических препаратов [1, 2]. Уже проводятся клинические испытания куркумина, выделяемого из пряности куркумы,

* - адресат для переписки

экстрагируемого из зеленого чая (-)-эпигаллокатехин-3-галлата (ЭГКГ), ресвератрола, получаемого из винограда, ягод или орехов, и геништейна, основного флавоноида сои [3-6]. Механизмы супрессии полифенолами опухолевого роста рассматриваются в настоящем обзоре.

1. ОСТАНОВКА КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА.

Деление эукариотических клеток находится, как известно, под строгим контролем. Клеточный цикл включает четыре фазы: G1 (подготовка клетки к дупликации ДНК), S (синтез ДНК), G2 (подготовка к делению), митоз М (деление хромосом, а затем и самой клетки). В определённые моменты цикла происходит проверка готовности клетки к вступлению в следующую стадию. В четырех основных контрольных точках (в фазе G1, при переходе из фазы G1 в фазу S, при переходе от фазы G2 к митозу, при переходе из метафазы митоза в анафазу) продвижение клеточного цикла регулируется циклин-зависимыми протеинкиназами (CDK), которые становятся активными при связывании с белками циклинами (рис. 1) [7]. Члены семейства CDK-киназ, взаимодействуя с различными циклинами, передают сигнал к экспрессии генов, кодирующих продукты, необходимые для следующей фазы клеточного цикла.

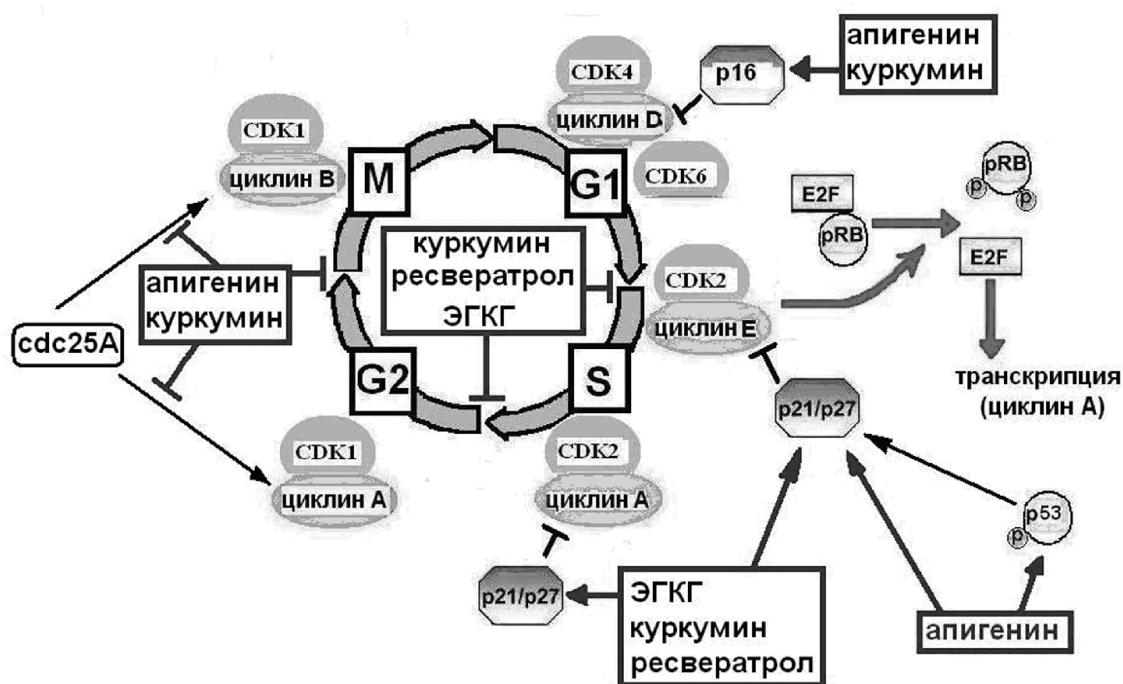


Рисунок 1.

Упрощённая схема регуляции клеточного цикла.

Показано активирующее (□) или ингибирующее (⊥) действие некоторых полифенолов.

В качестве примера рассмотрим переход клетки из фазы G1 в фазу S [7, 8]. Сначала ростовые факторы или иные стимулы индуцируют в клетке образование циклина E, который активирует киназу CDK2. Она, в свою очередь, осуществляет фосфорилирование белка ретинобластомы pRb, в комплексе с которым находится транскрипционный фактор E2F (рис. 1). Этот фактор освобождается и включает транскрипцию генов, кодирующих ферменты тимидинкиназу и дигидрофолатредуктазу, которые требуются для синтеза ДНК, а также генов

циклинов и CDK-киназ, специфичных для следующей стадии цикла. Приостановить переход $G1 \rightarrow S$ могут ингибиторы циклин-зависимых киназ (белки CDK1), а именно белок CIP1/p21, который связывается с комплексом циклин E–CDK2 и препятствует фосфорилированию белка pRb (рис. 1). Белок p21 ингибирует также комплекс циклин A–CDK2, активирующий переход $S \rightarrow G2$. Ингибиторными белками являются также белки семейства KIP1, в частности, белок p27 (рис. 1). Негативная регуляция клеточного цикла обеспечивает, таким образом, задержку клетки на какой-то из его стадий, известной также как арест клеточного цикла. Он необходим, например, для проведения репарации ДНК, если в ней возникли повреждения.

В клетках неоплазий происходит сбой в контроле клеточного цикла, в основном за счёт нарушения баланса регуляторных молекул [9, 10]. В них те факторы транскрипции, которые позитивно контролируют пролиферацию, функционируют конститутивно, а уровень циклинов, как правило, повышен. Многие растительные полифенолы ингибируют рост опухолевых клеток, вызывая задержку клеточного цикла (рис. 1). При этом механизмы действия полифенольного соединения в разных линиях опухолевых клеток могут отличаться. Так, ресвератрол приостанавливал переход из фазы S в фазу G2 в лейкемических промиелоцитах HL60, в клетках лимфомы U937, в колоректальных раковых клетках CaCo-2, в клетках аденокарцином молочной железы, кишечника, простаты [11–14], а в клетках эпидермоидной карциномы A431 он вызывал арест цикла в фазе G1 [15]. В последнем случае ресвератрол уменьшал уровень циклинов D1, D2 и E, циклин-зависимых киназ CDK2, CDK4/6; его мишенью являлся также ингибиторный белок p21, экспрессия которого при воздействии ресвератрола возрастала [15]. Под влиянием ресвератрола происходило снижение уровня экспрессии циклина B1 в клеточных линиях пяти различных опухолей, а циклинов D1 и A – только в клетках карциномы кишечника SW480, при этом уровень циклина D1 уменьшался за счёт индукции ресвератролом его деградации в протеосоме [16]. Механизмы антипролиферативного действия экстракта косточек винограда также различны. В одной из трех культур клеток карциномы кишечника он останавливал клеточный цикл в фазе S и G2, в двух других – в фазе G1; во всех культурах экстракт индуцировал синтез белка p21, и только в одной – белка p27 [17]. Такое варьирование действия полифенолов на белки, контролирующие клеточный цикл, видимо, обусловлено особенностями транскрипции этих белков в различных клеточных линиях.

Эпигаллокатехин-3-галлат вызывает остановку клеточного цикла в клетках многих опухолей человека [18–20]. В большинстве случаев она происходит на стадии G1 (рис. 1). В клетках карциномы поджелудочной железы ЭГКГ останавливает клеточный цикл в фазе G1, регулируя уровень циклина D1, киназ CDK4, CDK6, ингибиторов CDK p21 и p27 [21]. Уровень белка p21 возрастает под влиянием ЭГКГ также в клетках рака простаты независимо от их чувствительности к андрогенам и от наличия функционально активного гена p53 [19]. Известно, что белок p53, который называют “главным хранителем генома”, в нормальных клетках при возникновении повреждений ДНК активируется и обеспечивает приостановку клеточного цикла, а ген p21 является его транскрипционной мишенью. Ген p53 инактивирован во многих опухолях, поэтому способность ЭГКГ к индукции белка p21 и к остановке клеточного цикла независимо от гена p53 особенно важна.

Апигенин (4',5,7-тригидроксифлавонон), обнаруженный в сельдерее, петрушке и других овощах, останавливает пролиферацию раковых клеток и усиливает экспрессию белка p21 также p53-независимым путём [22]. В клетках рака простаты его мишенями помимо белка p21 являются ингибиторные белки p27, INK4a/p16 и INK4c/p18, циклины D1, D2, E и циклин-зависимые киназы (CDK2,4,6) [23, 24]. Кроме того, апигенин снижает фосфорилирование белка pRb,

а в клетках с активным белком p53 апигенин стабилизирует его путём фосфорилирования остатка серина в 15-м положении, тем самым обеспечивая задержку клеточного цикла посредством p53-зависимого пути [23]. Учитывая, что в клетках карциномы поджелудочной железы апигенин, снижая уровень циклинов В и А, фосфорилированных форм киназы CDK2 и активаторного белка cdc25A, ингибирует переход клеток из фазы G2 к митозу [25], можно сказать о множественном действии этого флавоноида на регулирующие клеточный цикл белки (рис. 1).

Родственный апигенину трицин (4',5,7-тригидрокси-3',5'-диметоксифлавоон), с которым связывают антиканцерогенные эффекты традиционного для населения Востока коричневого риса, также вызывает в раковых клетках арест цикла на стадии G2 [26]. Сходным образом действует флавоноид сои генистеин (5,7,4'-тригидроксиизофлавоон) [7, 27]. В клетках раковых опухолей молочной железы генистеин усиливал экспрессию гена p27 [28].

Выявлено множество мишеней для силимарина, представляющего собой смесь флавоноидов (силибин, изосилибин, силикрестин, силидианин и таксифолин), которую получают из расторопши *Silybum marianum* [29, 30]. Он вызывает остановку при переходе клетки из фазы G1 в фазу S, индуцирует ингибиторные белки p21, p27, INK4a/p15, негативно регулирует уровень циклина D1. Силимарин активен и *in vivo* на моделях лабораторных грызунов с использованием различных промоторов опухолевого роста: УФ-света, 7,12-диметил-бенз(а)антрацена, форбол-12-миристан-13-ацетата [30].

В основе действия куркумина, ингибирующего пролиферацию многих раковых клеток *in vitro* и оказывающего противоопухолевые эффекты *in vivo*, лежит его способность осуществлять негативный контроль активности циклинов и циклин-зависимых киназ и усиливать экспрессию ингибиторных белков CDKI (рис. 1) [7, 31, 32].

Выявление механизмов противоопухолевых эффектов полифенолов *in vivo*, которые изучаются на моделях с применением различных промоторов опухолей, на мутантных животных и с использованием метода ксенографтов, не всегда возможно. Генистеин, апигенин и куркумин проявляли антипролиферативную активность на модели ксенографтов, когда иммунодефицитным животным имплантировали раковые клетки человека [23, 33, 34]. Результаты *in vivo* могут отличаться от полученных в опытах с культурами клеток. Так, человеческие раковые клетки молочной железы, обработанные трицином, после введения мышам с ослабленным иммунитетом теряли способность к образованию опухоли только в случае, если концентрация флавоноида в 10 раз превышала концентрацию, эффективную *in vitro* [26]. Это указывает на более высокий пролиферативный потенциал клеток в условиях целого организма.

2. АПОПТОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИФЕНОЛОВ.

Задержка клеточного деления дает клетке время для устранения различных повреждений. В противном случае клетка погибает. Запрограммированная гибель клеток, в которой главную роль играют каспазы (ферменты семейства цистеиновых протеиназ), носит название апоптоз. Многие растительные полифенолы оказывают на предраковые и раковые клетки наряду с цитостатическим действием (арест клеточного цикла) и цитотоксические эффекты, индуцируя их апоптоз.

Известно два основных пути апоптоза. В первом случае апоптоз активируется при взаимодействии на поверхности клетки специфических лигандов с рецепторными белками, содержащими “домены смерти” (рис. 2А) [25]. К ним относятся рецепторы TNF, TRAIL, Fas. В частности, после связывания с лигандом, рецептор Fas/APO1/CD95 подвергается тримеризации и рекрутирует белок FADD; это ведёт к образованию надмолекулярного комплекса с прокаспазой-8, что ведёт к её активации; каспаза-8 в свою очередь активирует каспазу-3, центральную “экзекуторную” каспазу клетки.

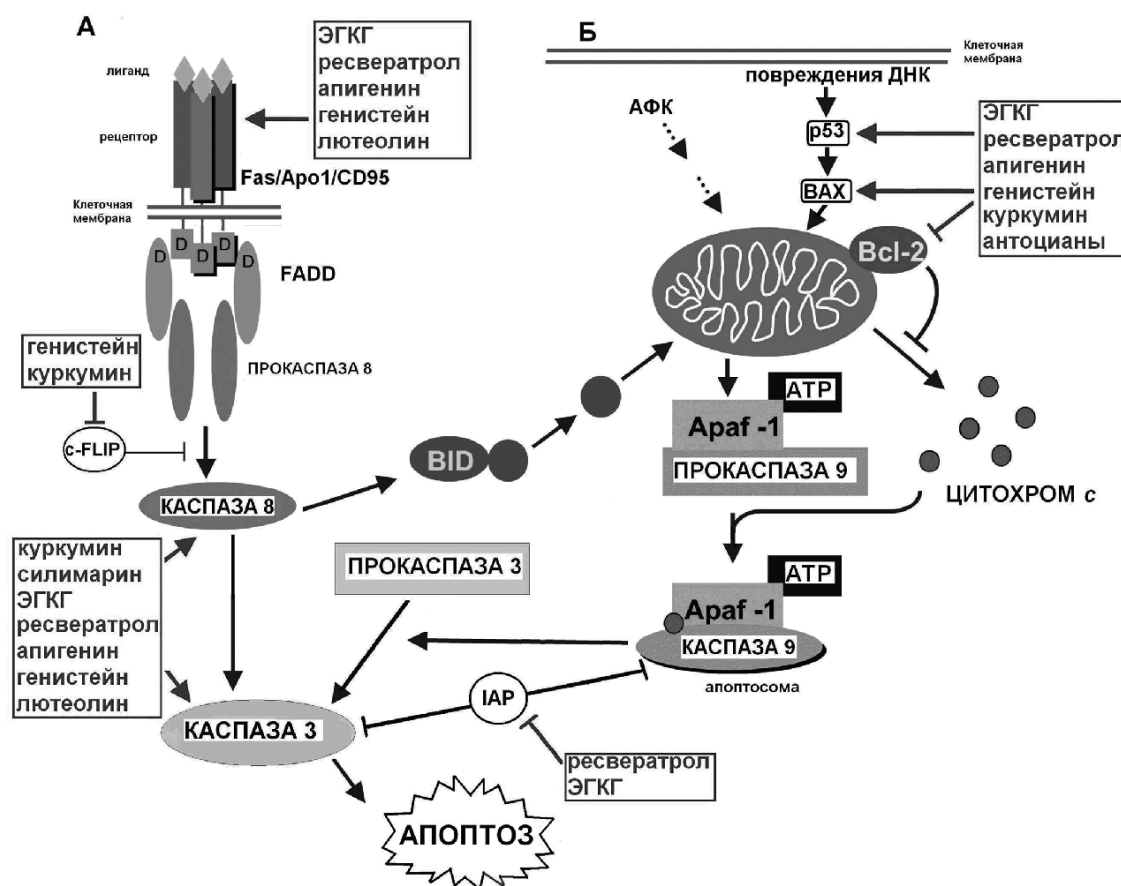


Рисунок 2.

Индукция апоптоза растительными полифенолами (по [1, 53] с изменениями).

Митохондриальный путь апоптоза (рис. 2Б) начинается с коллапса мембранного потенциала митохондрий и сопровождается высвобождением цитохрома *c* из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки. Кроме того, из митохондрий освобождаются другие индуцирующие апоптоз факторы, например Араф-1. Цитохром *c*, Араф-1, АТФ и прокаспаза-9 формируют надмолекулярный комплекс (апоптосому), в котором посредством автокатализа активируется каспаза-9 (рис. 2). Каспаза-9, как и каспаза-8, активирует центральную каспазу-3, которая запускает процесс разрушения ДНК и цитоскелета клетки ДНКазы и другими каспазами [36].

Рассмотренные пути апоптоза взаимодействуют между собой и с другими его путями. В частности, каспаза-8 активирует апоптогенный белок BID, обеспечивающий выход цитохрома *c* из митохондрий (рис. 2). В клетке также существуют белки, ингибирующие как прокаспазы, так и зрелые каспазы. К ним относятся белки семейства IAP. Активацию каспазы-8 блокирует белок c-FLIP (рис. 2). Кроме того, важную роль в контроле апоптоза играют белки семейства Bcl-2, члены которого проявляют либо проапоптотическую (Bax, Bad, Bak, Bid, Bcl-Xs), либо антиапоптотическую (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W) активность [37].

Раковые клетки, как правило, развивают устойчивость к апоптозу за счёт сверхпродукции антиапоптогенных белков и снижения уровня апоптогенных белков. Растительные полифенолы запускают апоптоз

опухолевых клеток, воздействуя на разные стадии этого процесса. Способность к активации каспаз обнаружена у ЭГКГ, ресвератрола, куркумина, флавоноидов апигенина и генистеина [38-42]. ЭГКГ активирует митохондриальный путь апоптоза, увеличивая уровень проапоптотического белка Вах и ингибируя антиапоптотические белки семейства Bcl-2 [43]. Генистеин также негативно регулирует последнюю группу белков [44]. Кроме того, синтетический аналог генистеина ингибирует белок c-FLIP [45], а ресвератрол и ЭГКГ – белки семейства IAP [37, 46]. Куркумин, ресвератрол, ЭГКГ усиливают апоптоз, индуцированный фактором некроза опухолей (TNF) [40, 46, 47]. Эти же соединения, а также лютеолин и апигенин вызывают апоптоз путем активации белка p53 [48-52].

Полученный к настоящему времени громадный экспериментальный материал, обобщенный в ряде обзоров [1, 53], свидетельствует, что некоторые полифенолы оказывают апоптогенное действие, используя множество клеточных мишеней (рис. 2). Благодаря такому плеiotропному эффекту спектр раковых клеточных линий, апоптоз которых индуцируют полифенолы, очень широк. Известно, например, что химиотерапия опухолей молочной железы, в клетках которых не отмечена сверхэкспрессия рецептора HER2 и утрачены рецепторы к эстрогену и прогестерону, затруднена, однако куркумин запускает апоптоз таких клеток [54]. Куркумин вызывает задержку в цитоплазме клеток белка BRCA1, напрямую не участвующего в апоптозе, а отвечающего за репарацию ДНК. Невозможность репарации и служит сигналом к апоптозу. Важно, что, вызывая гибель раковых клеток, полифенолы (например, куркумин, ЭГКГ, апигенин) не проявляют цитотоксичности в отношении нормальных клеток, т.е. действуют избирательно [55-57].

Апоптогенная активность полифенолов показана также в опытах *in vivo*. Ресвератрол, в частности, индуцирует апоптоз в эпителии молочной железы крыс, на модели рака кожи мышей и на модели ксенографтов нейробластомы человека [5]. Способность к индукции апоптоза обнаружена у апигенина на модели ксенографтов рака простаты с помощью иммуноферментного метода и Вестерн-блотт анализа [23]. При использовании ксенографтов рака кишечника показана апоптогенная активность полифенолов экстракта косточек винограда и флавоноида силибинина [58, 59]. Существуют и различия в действии полифенолов *in vitro* и *in vivo*. Так, ресвератрол, индуцируя апоптоз андроген-чувствительных клеток рака простаты LNCaP *in vitro*, на модели ксенографтов ингибировал его и усиливал ангиогенез опухолей [60]. При этом в обоих случаях ресвератрол модулировал сигнальные пути, зависимые от андрогеновых рецепторов, и снижал экспрессию активируемых андрогенами генов. По-видимому, активация этого сигнального каскада происходит при низкой концентрации ресвератрола, в то время как активация p53-зависимого сигнального пути, индуцирующего апоптоз, требует значительно более высокой концентрации, не достижимой *in vivo*.

3. ИНГИБИРОВАНИЕ ИНВАЗИВНОСТИ, АНГИОГЕНЕЗА И ВОСПАЛЕНИЯ.

Ключевым этапом инвазии является деградация базальных клеточных мембран, которая происходит благодаря усиленной секреции раковыми клетками протеиназ, в частности матриксных металлопротеиназ (ММР) и активаторов плазминогена. ЭГКГ, куркумин, ресвератрол, силимарин, антоцианы могут уменьшать уровень этих ферментов [38, 61-64]. С другой стороны, снижению инвазивности способствует усиление экспрессии белков, ингибирующих ферменты деградации. Показано, что куркумин стимулирует экспрессию тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMMP-1), а антоцианы – ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [65, 66]. Интересно, что ЭГКГ восстанавливал негативный эффект гена супрессора опухолей *RECK* на экспрессию металлопротеиназ, вызывая его деметилирование [67].

В некоторых случаях миграция раковых клеток облегчается благодаря преобразованию их цитоскелета. Так, при раке молочной железы на поверхности инвазивных клеток возникают новые структуры – ламеллоподии. Ремоделирование цитоскелета регулируется с участием GTPаз семейства Rho (Rac и Cdc42). Ресвератрол в высоких концентрациях уменьшает активность GTPаз и препятствует миграции клеток [68].

Ангиогенез опухолей представляет собой сложный процесс, чрезвычайно важный для их роста и метастазирования и протекающий с участием многих факторов [69]. К наиболее важным молекулам, активирующим ангиогенез, относятся васкулярные эндотелиальные ростовые факторы (VEGF), которые в развивающихся опухолях часто интенсивно экспрессируются. Ряд полифенолов (силимарин, антоцианы, ЭГКГ) снижают экспрессию VEGF [63, 70, 71]. Куркумин уменьшает экспрессию не только фактора VEGF, но и ангиопоэтинов 1 и 2, а также основного фактора роста фибробластов (bFGF) [72]. В опытах с имплантацией клеток карциномы печени иммунодефицитным мышам куркумин снижал как плотность неоканализованных опухолей, так и уровень фактора VEGF в плазме животных [73].

Существуют и иные механизмы влияния полифенолов на ангиогенез. ЭГКГ, например, непосредственно снижает уровень белка bFGF, активируя его убиквитин-зависимую протеасомную деградацию [74]. У куркумина обнаружена способность к прямой инактивации аминопептидазы N (CD13) из семейства матриксных металлопротеиназ, уровень которой повышается при интенсификации ангиогенеза [75].

Матриксные металлопротеиназы, как известно, не только играют роль в ангиогенезе опухоли, но задействованы также в развитии воспалительных процессов. С другой стороны, и прогрессия опухоли во многих случаях сопровождается воспалением. Обнаружено, что повышенный уровень медиатора воспаления оксида азота коррелирует с ростом опухоли и ее васкуляризацией. В связи с этим NO рассматривается в качестве мишени при терапии, как воспаления, так и рака [76]. Полифенолы (куркумин, катехины зеленого чая, ресвератрол, кверцетин) могут оказывать ингибирующее действие на уровень NO с помощью нескольких механизмов [76]. Катехины чая, например, служат ловушками NO или ингибируют экспрессию индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) [77, 78].

Полифенолы влияют и на другие, многочисленные факторы воспаления, прежде всего, на провоспалительный фермент циклооксигеназу-2 (COX-2) [79]. Список фитонутриентов, ингибирующих COX-2, включает ресвератрол, ЭГКГ, кверцетин, куркумин, силимарин, антоцианы [80]. Эффекты этих соединений, как правило, опосредованы воздействием на транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию циклооксигеназы, или на другие компоненты сигнальных внутриклеточных каскадов.

4. ДЕЙСТВИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ НА СИГНАЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ.

Факторы, отвечающие за арест клеточного цикла, участвующие в апоптозе или способствующие ангиогенезу и метастазированию опухоли, контролируются сигнальными путями, которые входят в существующую в клетке сеть. Её упрощенная схема приведена на рисунке 3. Одним из факторов, который активирует экспрессию генов, кодирующих COX-2, iNOS, антиапоптотические белки и белки, отвечающие за пролиферацию, является ядерный фактор активации транскрипции NF-κB (NF-κB). В обычных условиях он присутствует в цитоплазме клеток в виде неактивных тримерных комплексов, состоящих из субъединиц p50 и p65 и ингибиторного белка I-κB [81]. Фосфорилирование белка I-κB специфическими протеинкиназами (IKK) вызывает его диссоциацию от комплекса и последующую деградацию в протеасоме. Это способствует активации субъединиц p50 и p65 и их переносу в ядро клетки, где они связываются с промоторами контролируемых фактором NF-κB генов (рис. 3).

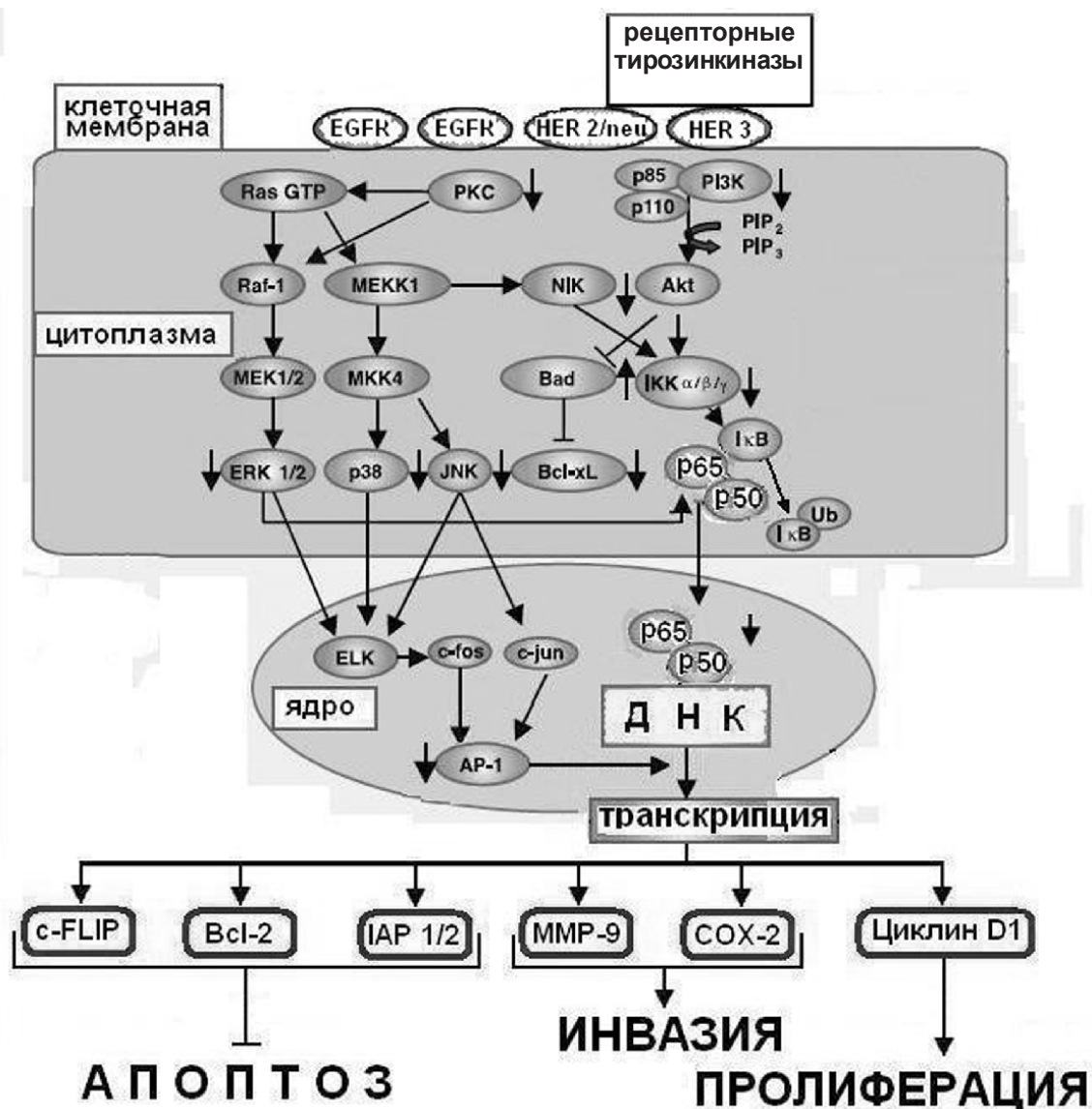


Рисунок 3.

Упрощённая схема внутриклеточной сигнальной трансдукции (по [2] с изменениями и дополнениями).

Показано ингибирующее (↓) действие ЭГКГ на некоторые протеинкиназы сигнальных путей и транскрипционные факторы AP-1 и NF-κB (представлен как комплекс субъединиц p65 и p50).

В нормальных клетках активация фактора NF-κB происходит в ответ на митогенные и другие стимулы, однако в клетках многих типов опухолей его экспрессия, а значит и экспрессия факторов опухолевого роста в силу разных причин становится конститутивной. В связи с этим фактор NF-κB рассматривается как возможная мишень при поиске противораковых терапевтических и профилактических средств [81]. Обнаружено, что многие полифенольные соединения оказывают на него модулирующее действие. Ресвератрол, например, ингибирует фосфорилирование субъединиц IκBα и p65 фактора NF-κB и снижает его активность в клетках миеломы, в которых фактор NF-κB активен конститутивно [82]. Сходным образом действует куркумин [83, 84]. ЭГКГ препятствует деградации субъединицы IκBα и тем самым ингибирует

индуцированную TNF α активацию фактора NF- κ B [85], а флавоноиды силимарина снижают как индуцированную TNF α , так и конститутивную активацию NF- κ B [86]. Следовательно, действие полифенолов в качестве модуляторов пролиферации, апоптоза, воспаления, ангиогенеза и метастазирования может быть опосредовано их эффектами на фактор NF- κ B.

С другой стороны, полифенолы могут воздействовать на компоненты сигнальных путей, стоящие в их начале, прежде всего на рецепторные тирозиновые киназы (RTK) [87]. К ним относятся, в частности, рецепторы васкулярных эндотелиальных ростовых факторов VEGFR, которые включают сигнальный каскад, приводящий к пролиферации эндотелиальных клеток, к их миграции и дифференциации с образованием капиллярных трубок. Показано, что катехины чая ингибируют рецепторы VEGFR [88].

Другой класс RTK включает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), лигандами которого являются трансформирующий фактор роста α (TGF- α) и EGF, рецептор HER2 (лиганд не идентифицирован), а также рецепторы HER3 и HER4. RTK ассоциированы с клеточной мембраной (рис. 3). В нормальных клетках после взаимодействия RTK со специфическими лигандами происходит их автофосфорилирование, результатом которого является активация протеинкиназ соответствующих сигнальных каскадов (Ras/MAPK и PI3K/Akt). Путем последовательного фосфорилирования других протеинкиназ каскада сигнал к активации передается транскрипционным факторам (c-jun, c-fos, ELK, AP-1, NF- κ B). В раковых клетках очень часто наблюдается сверхэкспрессия различных RTK и активирующий транскрипцию сигнал становится постоянным. RTK являются мишенями растительных полифенолов. ЭГКГ, например, ингибирует автофосфорилирование рецепторов EGFR, HER2 и HER3 [87]. В результате происходит ингибирование ERK, c-fos, транскрипции циклина D1 и антиапоптотических белков Bcl-X, что становится причиной, соответственно, ареста клеточного цикла на стадии G1 и индукции апоптоза. Ингибитором активации рецептора EGFR является куркумин [32].

Модулирующий эффект растительных полифенолов на экспрессию генов в раковых клетках опосредуется также их воздействием на протеинкиназы сигнальных путей. Так, ресвератрол вызывает снижение уровня металлопротеиназы-9 благодаря ингибированию протеинкиназ JNK и PKC [89]. Антоцианы уменьшают экспрессию фактора VEGF за счет ингибирования каскада PI3K/Akt [70]. Действие катехинов чая на ангиогенез также связано с ингибированием протеинкиназы Akt [71]. ЭГКГ, кроме того, негативно регулирует протеинкиназы NIK, PI3K, PKC, IKK, ERK1/2, p38, JNK (рис. 3) [2]. Ингибирование компонентов одного из сигнальных путей, безусловно, влияет и на другие пути, поскольку они взаимосвязаны, а многообразие мишеней полифенолов, по-видимому, не уступает многообразию существующих фенотипов опухолей. Так, в клетках опухоли с аномально активированным транскрипционным фактором Stat3 ресвератрол ингибирует каскад сигналов, в котором участвуют Stat3 и протеинкиназа Src [90].

Таким образом, в клетках опухолей существует множество мишеней, на которые могут воздействовать полифенольные соединения. Фактор NF- κ B, тем не менее, можно считать центральной мишенью, поскольку он контролирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию, апоптоз, метастазирование и ангиогенез опухолей.

5. ИНДУКЦИЯ АФК КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ.

Несмотря на то, что в раковых клетках выявлены многочисленные мишени растительных полифенолов, молекулярные механизмы их действия остаются не исследованными. Однако, существует мнение, что эффект, оказываемый полифенолами, обусловлен их влиянием на окислительный потенциал клетки [52, 91]. Эти антиоксидантные соединения в определенных условиях могут действовать как прооксиданты. Показано, что уровень АФК в раковых клетках

возрастал при воздействии полифенолов ферментированного соевого молока, куркумина, антоцианового соединения цианидин-3-рутинозида и апигенина, что сопровождалось индукцией апоптоза [52, 92-95]. При этом обработка клеток антиоксидантами (глутатионом, N-ацетилцистеином, каталазой) ингибировала как образование АФК, так и апоптоз. Аналогичные данные получены при изучении противоопухолевых свойств других фитонутриентов: сероорганических соединений лука и чеснока, изотиоцианатов капустных растений, которые, как и полифенолы, индуцировали АФК, как правило, в раковых, а не в нормальных клетках [96].

Избирательность действия полифенолов, возможно, связана с тем, что опухолевые клетки находятся в состоянии окислительного стресса [97, 98]. Дополнительное повышение уровня АФК в них может вызвать конформационные изменения потенциал-чувствительных белков, к которым относятся транскрипционный фактор NF-κB и регулирующие его активность протеинкиназы [99, 100]. В результате сигнальный каскад, индуцирующий пролиферацию раковых клеток, будет прерван. Например, активирующее фактор NF-κB фосфорилирование его субъединицы I-κBα осуществляет протеинкиназа IKK (рис. 3). Остатки цистеина в молекуле IKK, критичные для её каталитической активности, могут быть окислены при изменении окислительного потенциала клетки [99]. Кроме того, некоторые полифенольные соединения, благодаря электрофильности, могут напрямую модифицировать цистеиновые остатки белковых молекул. В основе ингибирования фактора NF-κB куркумином, который содержит электрофильные α,β-ненасыщенные карбонильные группы, лежит, по-видимому, эта его способность [101]. Модификация электрофилами или АФК тиоловых групп в молекулах других протеинкиназ, участвующих в активации субъединиц фактора NF-κB, также будет вызывать его ингибирование [99]. С другой стороны, АФК могут активировать протеинкиназы, которые индуцируют апоптоз; такое действие оказывает ресвератрол в отношении протеинкиназы JNK в опухолевых клетках молочной железы MCF-7 [102], а ЭГКГ – в клетках аденокарциномы кишечника HT-29 [56]. Таким образом, полифенолы действуют как генераторы АФК, выполняющих роль вторичных мессенджеров в клеточной сигнальной трансдукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Приведенные сведения позволяют сделать вывод, что в основе действия полифенолов на промоцию/прогрессию опухоли лежит их способность вмешиваться в систему внутриклеточной передачи сигналов и оказывать положительное либо отрицательное влияние на экспрессию многочисленных генов, контролирующих пролиферацию, апоптоз, метастазирование и ангиогенез. Следует добавить, что некоторые полифенолы (куркумин, ресвератрол, ЭГКГ) [103-105] регулируют экспрессию генов, оказывая влияние на активность отвечающих за моделирование хроматина ферментов, в частности, на ацетилтрансферазы гистонов и ДНК-метиلاзы. Это свойство весьма существенно, так как в опухолевых клетках транскрипционная активность генов, вовлеченных в канцерогенез, часто изменена именно за счет эпигенетических процессов [106, 107].

Синтетические средства химиотерапии имеют обычно ограниченное количество мишеней, в то время как природные полифенольные соединения, как правило, обладают множественным действием. О том, что это является преимуществом полифенолов, говорит следующий факт. Новое противоопухолевое соединение S9, при создании которого в качестве мишеней были выбраны протеинкиназы PI3K и mTOR, неожиданно оказало эффект и на полимеризацию тубулина, что значительно усилило антипролиферативное действие S9 [108]. В отличие от синтетических препаратов, действие полифенолов избирательно, по отношению к нормальным клеткам они не токсичны. В связи с этим перспективно их применение совместно с противоопухолевым препаратом для снижения его терапевтической дозы. Полифенолы могут также увеличить спектр противоопухолевой активности препарата. Так, использование ЭГКГ

совместно с тамоксифеном, который не оказывает действия на клетки рака молочной железы, не несущие эстрогеновых рецепторов, оказалось эффективным в отношении этих клеток *in vitro* и на модели бестимусных мышей [109, 110]. Чрезвычайно важна также способность полифенолов преодолевать часто развивающуюся резистентность раковых клеток к противоопухолевым антибиотикам [111, 112].

Согласно ряду публикаций, рак можно рассматривать как заболевание, поддающееся профилактике, в которой существенную роль отводят диете, богатой овощами и фруктами [113, 114]. Будут ли использоваться активные компоненты съедобных растений, в частности, полифенолы в качестве профилактических или терапевтических средств покажут дальнейшие исследования и масштабные клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan N., Afaq F., Mukhtar H. (2007) Carcinogenesis, **28**(2), 233-239.
2. Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H. (2006) Cancer Res., **66**(5), 2500-2505.
3. Dhillon N., Wolff R.A., Abbruzzese J.L., Hong D.S., Camacho L.H., Li L., Braiteh F.S., Kurzrock R. (2006) J. Clin. Oncol., **24**, 14151.
4. Jatoi A., Ellison N., Burch P., Sloan J., Dakhil S., Novotny P., Tan W., Fitch T., Rowland K., Young C., Flynn P. (2003) Cancer, **97**, 1442-1446.
5. Bishayee A. (2009) Cancer Prev. Res. (Phila Pa), **2**(5), 409-418.
6. Taylor C.K., Levy R.M., Elliott J.C., Burnett B.P. (2009) Nutr. Rev., **67**(7), 398-415.
7. Meeran S.M., Katiyar S.K. (2008) Front Biosci., **13**, 2191-2202.
8. Cam H., Dynlacht B.D. (2003) Cancer Cell, **3**, 311-316.
9. McDonald E.R., El-Deiry W.S. (2000) Int. J. Oncol., **16**, 871-886.
10. Malumbres M. (2007) J. BUON, **12**(Suppl. 1), S45-S52.
11. Ragione F.D., Cucciolla V., Borriello A., Pietra V.D., Racioppi L., Soldati G., Manna C., Galletti P., Zappia V. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., **250**, 53-58.
12. Park J.W., Choi Y.J., Jang M.A., Lee Y.S., Jun D.Y., Suh S.I., Baek W.K., Suh M.H., Jin I.N., Kwon T.K. (2001) Cancer Lett., **163**, 43-49.
13. Schneider Y., Vincent F., Duranton B., Badolo L., Gosse F., Bergmann C., Seiler N., Raul F. (2000) Cancer Lett., **158**, 85-91.
14. Sgambato A., Ardito R., Faraglia B., Boninsegna A., Wolf F.I., Cittadini A. (2001) Mutat. Res., **496**, 171-180.
15. Ahmad N., Adhami V.M., Afaq F., Feyes D.K., Mukhtar H. (2001) Clin. Cancer Res., **7**, 1466-1473.
16. Joe A.K., Liu H., Suzui M., Vural M.E., Xiao D., Weinstein I.B. (2002) Clin. Cancer Res., **8**, 893-903.
17. Kaur M., Mandair R., Agarwal R., Agarwal C. (2008) Nutr. Cancer, **60**(Suppl. 1), 2-11.
18. Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar H. (1997) J. Natl. Cancer Inst., **89**, 1881-1886.
19. Gupta S., Ahmad N., Nieminen A.L., Mukhtar H. (2000) Toxicol. Appl. Pharmacol., **164**, 82-90.
20. Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H. (2006) Cancer Res., **66**, 2500-2505.
21. Shankar S., Suthakar G., Srivastava R.K. (2007) Front Biosci., **12**, 5039-5051.
22. Takagaki N., Sowa Y., Oki T., Nakanishi R., Yogosawa S., Sakai T. (2005) Int. J. Oncol., **26**, 185-189.
23. Shukla S., Gupta S. (2006) Mol. Cancer Ther., **5**, 843-852.
24. Shukla S., Gupta S. (2007) Cell Cycle, **6**, 1102-1114.

25. *Ujiki M.B., Ding X.Z., Salabat M.R., Bentrem D.J., Golkar L., Milam B., Talamonti M.S., Bell R.H. Jr., Iwamura T., Adrian T.E.* (2006) *Mol. Cancer*, **5**, 76.
26. *Cai H., Hudson E.A., Mann P., Verschoye R.D., Greaves P., Manson M.M., Steward W.P., Gescher A.J.* (2004) *Br. J. Cancer*, **91**, 1364-1371.
27. *Oki T., Sowa Y., Hirose T., Takagaki N., Horinaka M., Nakanishi R., Yasuda C., Yoshida T., Kanazawa M., Satomi Y., Nishino H., Miki T., Sakai T.* (2004) *FEBS Lett.*, **577**(1-2), 55-59.
28. *Eto I.* (2006) *Cancer Cell Int.*, **6**, 20.
29. *Deep G., Agarwal R.* (2007) *Integr. Cancer Ther.*, **6**, 130-145.
30. *Agarwal R., Agarwal C., Ichikawa H., Singh R.P., Aggarwal B.B.* (2006) *Anticancer Res.*, **26**, 4457-4498.
31. *Salvioli S., Sikora E., Cooper E.L., Franceschi C.* (2007) *eCAM*, **4**(2), 181-190.
32. *Sa G., Das T.* (2008) *Cell Division*, **3**, 14.
33. *Constantinou A.I., Krygier A.E., Mehta R.R.* (1998) *Am. J. Clin. Nutr.*, **68**, 1426S-1430S.
34. *LoTempio M., Veena M., Steele H., Ramamurthy B., Ramalingam T., Cohen A., Chakrabarti R., Srivatsan E., Wang M.* (2005) *Clin. Cancer Res.*, **11**, 6994-7002.
35. *Ashkenazi A., Dixit V.M.* (1998) *Science*, **281**(5381), 1305-1308.
36. *Green D.R.* (2000) *Cell*, **102**, 1-4.
37. *Roset R., Ortet L., Gil-Gomez G.* (2007) *Front Biosci.*, **12**, 4722-4730.
38. *Baliga M., Meleth S., Katiyar S.K.* (2005) *Clin. Cancer Res.*, **11**, 1918-1927.
39. *Clement M., Hirpara J.L., Chawdhury S.H., Pervaiz S.* (1998) *Blood*, **92**, 996-1002.
40. *Gao X., Deeb D., Jiang H., Liu Y.B., Dulchavsky S.A., Gautam S.C.* (2005) *J. Exp. Ther. Oncol.*, **5**, 39-48.
41. *Vargo M.A., Voss O.H., Poustka F., Cardounel A.J., Grotewold E., Doseff A.I.* (2006) *Biochem. Pharmacol.*, **72**, 681-692.
42. *Park S.S., Kim Y.N., Jeon Y.K., Kim Y.A., Kim J.E., Kim H., Kim C.W.* (2005) *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **56**, 271-278.
43. *Nihal M., Ahmad N., Mukhtar H., Wood G.S.* (2005) *Int. J. Cancer*, **114**, 513-521.
44. *Su S.J., Chow N.H., Kung M.L., Hung T.C., Chang K.L.* (2003) *Nutr. Cancer*, **45**, 113-123.
45. *Choueiri T.K., Wesolowski R., Mekhail T.M.* (2006) *Curr. Oncol. Rep.*, **8**, 104-107.
46. *Fulda S., Debatin K.M.* (2004) *Cancer Res.*, **64**, 337-346.
47. *Nishikawa T., Nakajima T., Moriguchi M., Jo M., Sekoguchi S., Ishii M., Takashima H., Katagishi T., Kimura H., Minami M., Itoh Y., Kagawa K., Okanoue T.* (2006) *J. Hepatol.*, **44**, 1074-1082.
48. *Shankar S., Srivastava R.K.* (2007) *Int. J. Oncol.*, **30**(4), 905-918.
49. *Alkhalaf M.* (2007) *Pharmacology*, **80**(2-3), 134-143.
50. *Hastak K., Gupta S., Ahmad N., Agarwal M.K., Agarwal M.L., Mukhtar H.* (2003) *Oncogene*, **22**(31), 4851-4859.
51. *Liu C., Russell R.M., Wang X.D.* (2006) *J. Nutr.*, **136**, 106-111.
52. *Shukla S., Gupta S.* (2008) *Free Radic. Biol. Med.*, **44**(10), 1833-1845.
53. *D'Archivio M., Santangelo C., Scazzocchio B., Vari R., Filesì C., Masella R., Giovannini C.* (2008) *Int. J. Mol. Sci.*, **9**, 213-228.
54. *Rowe D.L., Ozbay T., O'Regan R.M., Nahta R.* (2009) *Breast Cancer*, **3**, 61-75.
55. *Choudhuri T., Pal S., Das T., Sa G.* (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 20059-20068.
56. *Chen C., Shen G., Hebbar V., Hu R., Owuor E.D., Kong A-N.T.* (2003) *Carcinogenesis*, **24**(8), 1369-1378.
57. *Gupta S., Afaq F., Mukhtar H.* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **287**, 914-920.
58. *Kaur M., Singh R.P., Gu M., Agarwal R., Agarwal C.* (2006) *Clin. Cancer Res.*, **12**, 6194-6202.
59. *Singh R.P., Gu M., Agarwal R.* (2008) *Cancer Res.*, **68**, 2043-2050.
60. *Wang T.T.Y., Hudson T.S., Wang T-C., Remsberg C.M., Davies N.M., Takahashi Y., Kim Y.S., Seifried H., Vinyard B.T., Perkins S.N., Hursting S.D.* (2008) *Carcinogenesis*, **29**(10), 2001-2010.

61. Mohan R., Sivak J., Ashton P., Russo L.A., Pham B.Q., Kasahara N., Raizman M.B., Fini M.E. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 10405-10412.
62. Cao Y., Fu Z.D., Wang F., Liu H.Y., Han R. (2005) *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **7**, 205-213.
63. Jiang C., Agarwal R., Lu J. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 371-378.
64. Chen P.N., Kuo W.H., Chiang C.L., Chiou H.L., Hsieh Y.S., Chu S.C. (2006) *Chem. Biol. Interact.*, **163**, 218-229.
65. Shao Z.M., Shen Z.Z., Liu C.H., Sartippour M.R., Go V.L., Heber D., Nguyen M. (2002) *Int. J. Cancer*, **98**, 234-240.
66. Coates E.M., Popa G., Gill C.I., McCann M.J., McDougall G.J., Stewart D., Rowland I. (2007) *J. Carcinog.*, **6**, 4.
67. Kato K., Long N.K., Makita H., Toida M., Yamashita T., Hatakeyama D., Hara A., Mori H., Shibata T. (2008) *Br. J. Cancer*, **99**, 647-654.
68. Azios N.G., Krishnamoorthy L., Harris M., Cubano L.A., Cammer M., Dharmawardhane S.F. (2007) *Neoplasia*, **9**, 147-158.
69. Sagar S.M., Yance D., Wong R.K. (2006) *Curr. Oncol.*, **13**(1), 14-26.
70. Huang C., Li J., Song L., Zhang D., Tong Q., Ding M., Bowman L., Aziz R., Stoner G.D. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 581-587.
71. Tang F., Nguyen N., Meydani M. (2003) *Int. J. Cancer*, **106**, 871-878.
72. Gururaj A.E., Belakavadi M., Venkatesh D.A., Marme D., Salimath B.P. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **297**, 934-942.
73. Yoysungnoen P., Wirachwong P., Bhattarakosol P., Niimi H., Patumraj S. (2006) *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **34**, 109-115.
74. Sukhthankar M., Yamaguchi K., Lee S.H., McEntee M.F., Eling T.E., Hara Y., Baek S.J. (2008) *Gastroenterology*, **134**(7), 1972-1980.
75. Shim J.S., Kim J.H., Cho H.Y., Yum Y.N., Kim S.H., Park H.J., Shim B.S., Choi S.H., Kwon H.J. (2003) *Chem. Biol.*, **10**, 695-704.
76. Hofseth L.J. (2008) *Cancer Lett.*, **268**(1), 10-30.
77. Joshi S., Hasan S.K., Chandra R., Husain M.M., Srivastava R.C. (2004) *Biomed. Environ. Sci.*, **17**, 402-409.
78. Tedeschi E., Menegazzi M., Yao Y., Suzuki H., Forstermann U., Kleinert H. (2004) *Mol. Pharmacol.*, **65**, 111-120.
79. Surh Y.-J., Chun K.-S., Cha H.-H., Han S.S., Keum Y.-S., Park K.-K., Lee S.S. (2001) *Mut. Res.*, **480-481**, 243-268.
80. Sagar S.M., Yance D., Wong R.K. (2006) *Curr. Oncol.*, **13**(3), 99-107.
81. Brown M., Cohen J., Arun P., Chen Z., Van Waes C. (2008) *Expert. Opin. Ther. Targets*, **12**(9), 1109-1122.
82. Bhardwaj A., Sethi G., Vadhan-Raj S., Bueso-Ramos C., Takada Y., Gaur U., Nair A., Shishodia S., Aggarwal B. (2007) *Blood*, **109**, 2293-2302.
83. Aggarwal S., Takada Y., Singh S., Myers J.N., Aggarwal B.B. (2004) *Int. J. Cancer*, **111**(5), 679-692.
84. Bharti A.C., Donato N., Singh S., Aggarwal B.B. (2003) *Blood*, **101**, 1053-1062.
85. Ahmad N., Gupta S., Mukhtar H. (2000) *Arch. Biochem. Biophys.*, **376**(2), 338-346.
86. Dhanalakshmi S., Singh R.P., Agarwal C., Agarwal R. (2002) *Oncogene*, **21**(11), 1759-1767.
87. Shimizu M., Shirakami Y., Moriwaki H. (2008) *Int. J. Mol. Sci.*, **9**, 1034-1049.
88. Kojima-Yuasa A., Hua J.J., Kennedy D.O., Matsui-Yuasa I. (2003) *Life Sci.*, **73**, 1299-1313.
89. Woo J.H., Lim J.H., Kim Y.H., Suh S.I., Min D.S., Chang J.S., Lee Y.H., Park J.W., Kwon T.K. (2004) *Oncogene*, **23**, 1845-1853.
90. Kotha A., Sekharam M., Cilenti L., Siddiquee K., Khaled A., Zervos A.S., Carter B., Turkson J., Jove R. (2006) *Mol. Cancer Ther.*, **5**, 621-629.
91. Loo G. (2003) *J. Nutr. Biochem.*, **14**(2), 64-73.

92. *Chang W.H., Liu J.J., Chen C.H., Huang T.S., Lu F.J.* (2002) *Nutr. Cancer*, **43**, 214-226.
93. *Bhaumik S., Anjum R., Rangaraj N., Pardhasaradhi B.V.V., Khar A.* (1999) *FEBS Lett.*, **456**, 311-314.
94. *Atsumi T., Fujisawa S., Tonosaki K.* (2005) *Oral Dis.*, **11**, 236-242.
95. *Feng R., Ni H.M., Wang S.Y., Tourkova I.L., Shurin M.R., Harada H., Yin X.M.* (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 13468-13476.
96. *Antosiewicz J., Ziolkowski W., Kar S., Powolny A.A., Singh S.V.* (2008) *Planta Med.*, **74**(13), 1570-1579.
97. *Owuor E.D., Kong A.N.* (2002) *Biochem. Pharmacol.*, **64**, 765-770.
98. *Surh Y.J.* (2003) *Nature Rev. Cancer*, **3**, 768-780.
99. *Surh Y.J., Na H.K.* (2008) *Genes Nutr.*, **2**, 313-317.
100. *Nair S., Li W., Kong A.N.* (2007) *Acta Pharmacol. Sin.*, **28**, 59-72.
101. *Kunnumakkara A.B., Guha S., Aggarwal B.B.* (2009) *Curr. Colorectal Cancer Reports*, **5**, 5-14.
102. *Filomeni G., Graziani I., Rotilio G., Ciriolo M.R.* (2007) *Genes Nutr.*, **2**, 295-305.
103. *Balasubramanyam K., Varier R.A., Altaf M., Swaminathan V., Siddappa N.B., Ranga U., Kundu T.K.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 51163-51171.
104. *Borra M.T., Smith B.C., Denu J.M.* (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 17187-17195.
105. *Fang M.Z., Chen D., Yang C.S.* (2007) *J. Nutr.*, **137**(Suppl.), 223S-228S.
106. *Jones P.A., Baylin S.B.* (2002) *Nat. Rev. Genet.*, **3**, 415-428.
107. *Fucito A., Lucchetti C., Giordano A., Romano G.* (2008) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **40**(4), 565-575.
108. *Zhang C., Yang N., Yang C., Ding H., Luo C., Zhang Y., Wu M., Zhang X., Shen X., Jiang H., Meng L., Ding J.* (2009) *PLoS ONE*, **4**(3), e4881.
109. *Stuart E.C., Larsen L., Rosengren R.J.* (2007) *Int. J. Oncol.*, **30**, 1407-1412.
110. *Scandlyn M.J., Stuart E.C., Somers-Edgar T.J., Menzies A.R., Rosengren R.J.* (2008) *Br. J. Cancer*, **99**, 1056-1063.
111. *Sung B., Kunnumakkara A.B., Sethi G., Anand P., Guha S., Aggarwal B.B.* (2009) *Mol. Cancer Ther.*, **8**(4), 959-970.
112. *Wu C.-P., Calcagno A.M., Ambudkar S.V.* (2008) *Curr. Mol. Pharmacol.*, **1**(2), 93-105.
113. *Barnard R.J.* (2004) *eCAM*, **1**(3), 233-239.
114. *Rajamanickam S., Agarwal R.* (2008) *Prospects Drug Dev. Res.*, **69**(7), 460-471.

Поступила: 01. 04. 2010.

**MECHANISMS OF ANTI-CANCER EFFECTS OF PLANT POLYPHENOLS
II. SUPPRESSION ON TUMOR GROWTH**

V.N. Zinov'eva, A.A. Spasov

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov sq.,
Volgograd, 400131 Russian Federation; e-mail: vzinovjeva@yandex.ru

Mechanisms of suppression of carcinogenesis promotion/progression by plant polyphenols have been considered. They can decrease cyclins and cycline dependent kinases and activate inhibitor proteins in tumor cells that results in cell cycle arrest. Plant polyphenols can induce apoptosis by modulating anti/proapoptotic proteins and also can inhibit tumor metastasis and angiogenesis. Polyphenols act through the regulation of cell signal transduction and gene expression.

Key words: plant polyphenols, carcinogenesis promotion/progression, cell cycle arrest, apoptosis induction, inhibition of tumor metastasis and angiogenesis, modulation of cell signal transduction.