

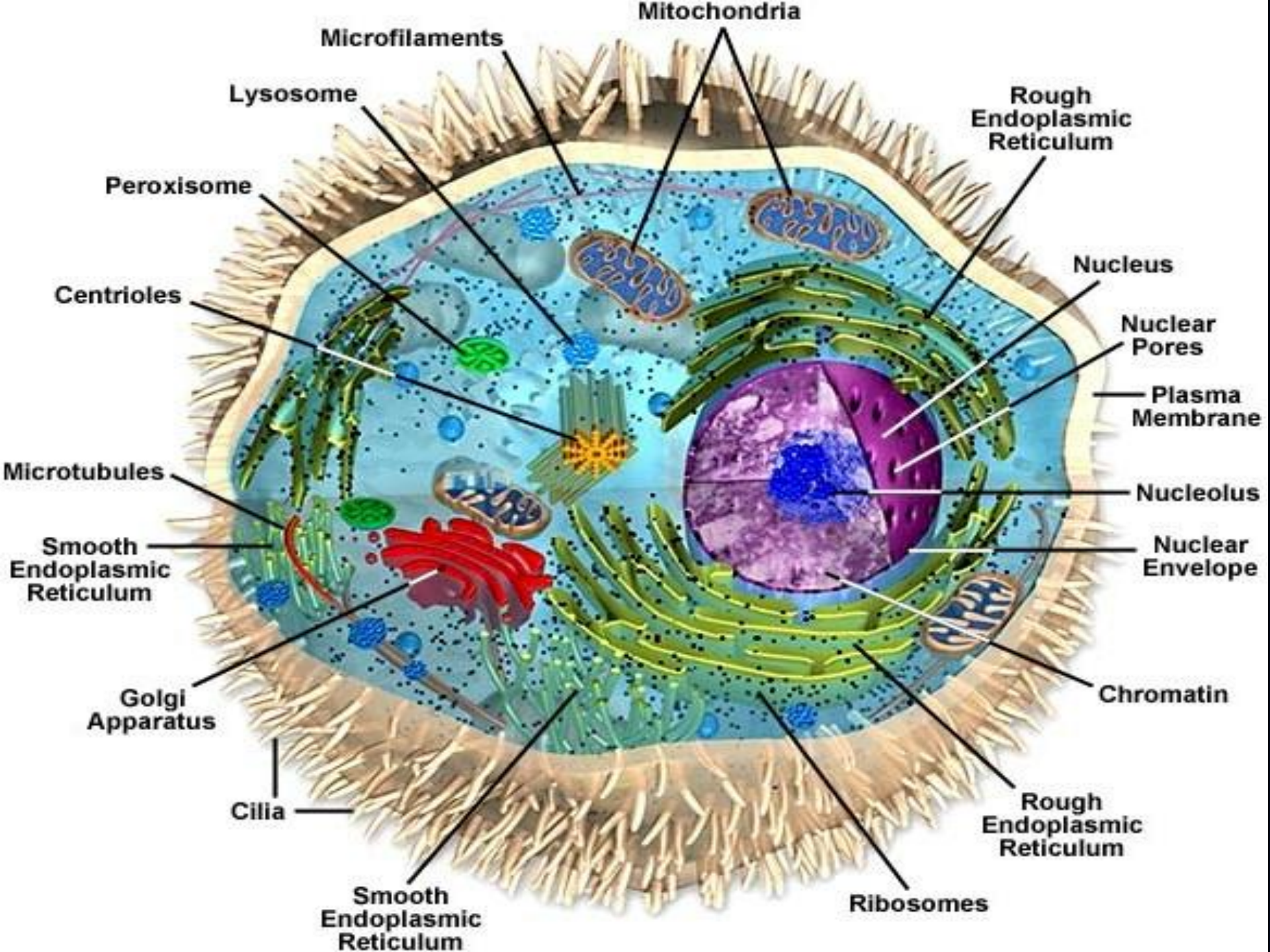


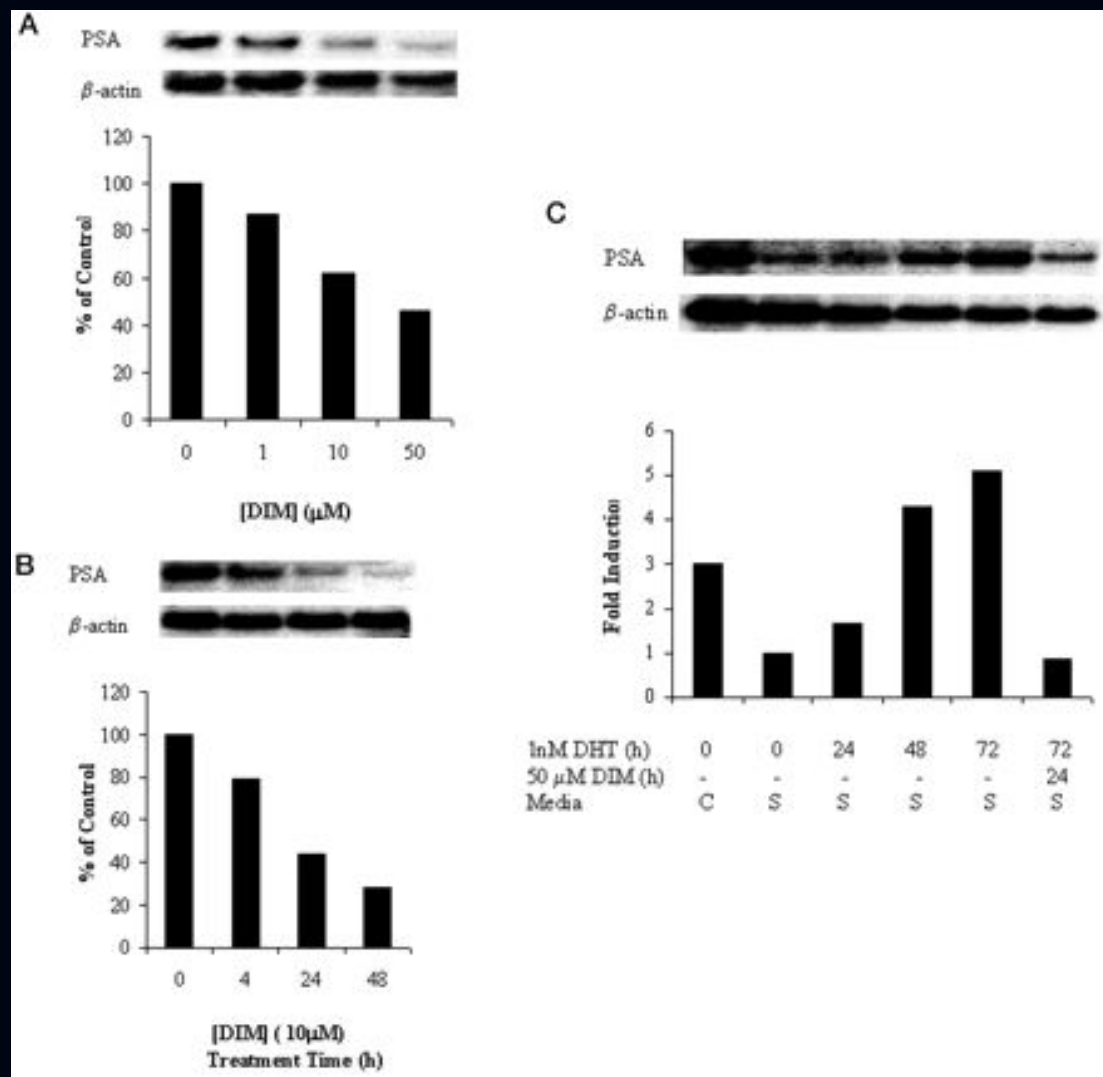
НИИ УРОНЕФРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА



**Результаты
клинического применения
Индигала
при аденоме простаты (ГПЖ, ДГПЖ)
и
простатической
интраэпителиальной неоплазии
(ПИН)**

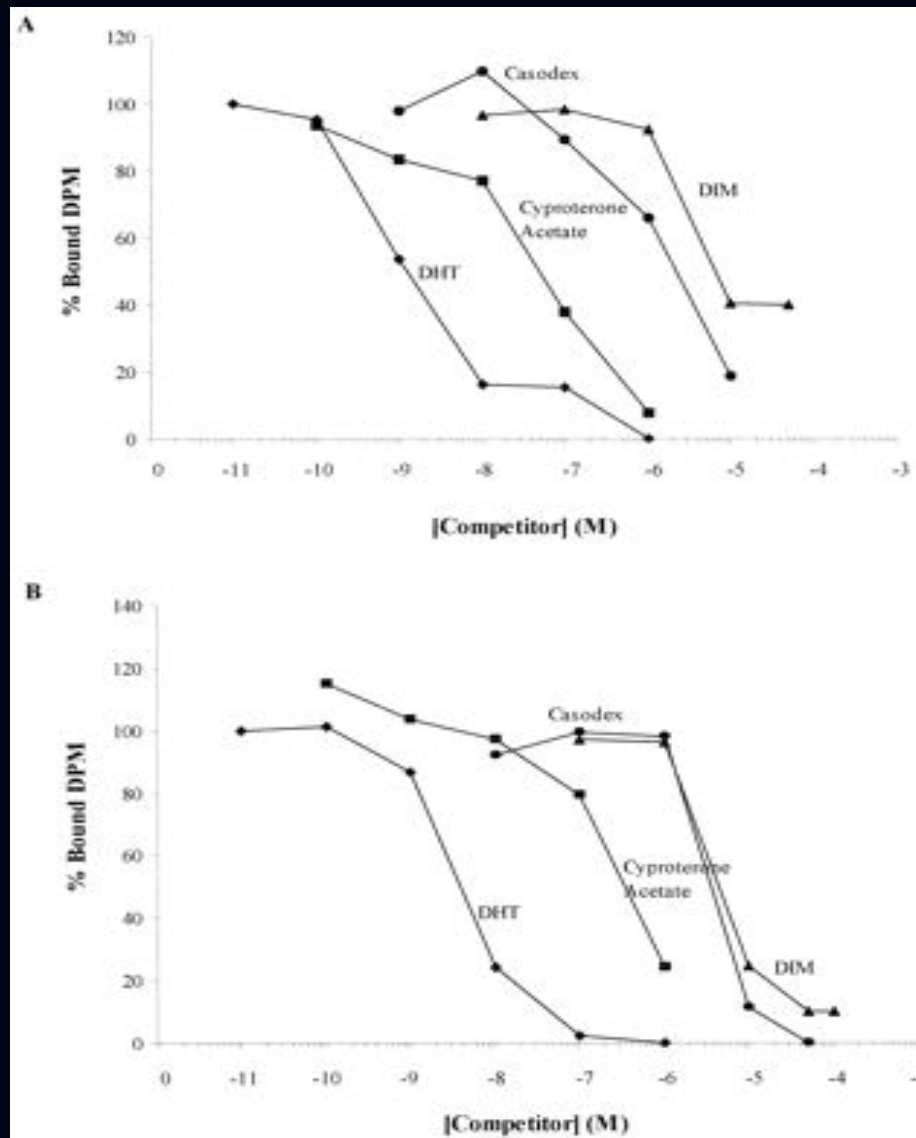
Профессор А.З. Винаров





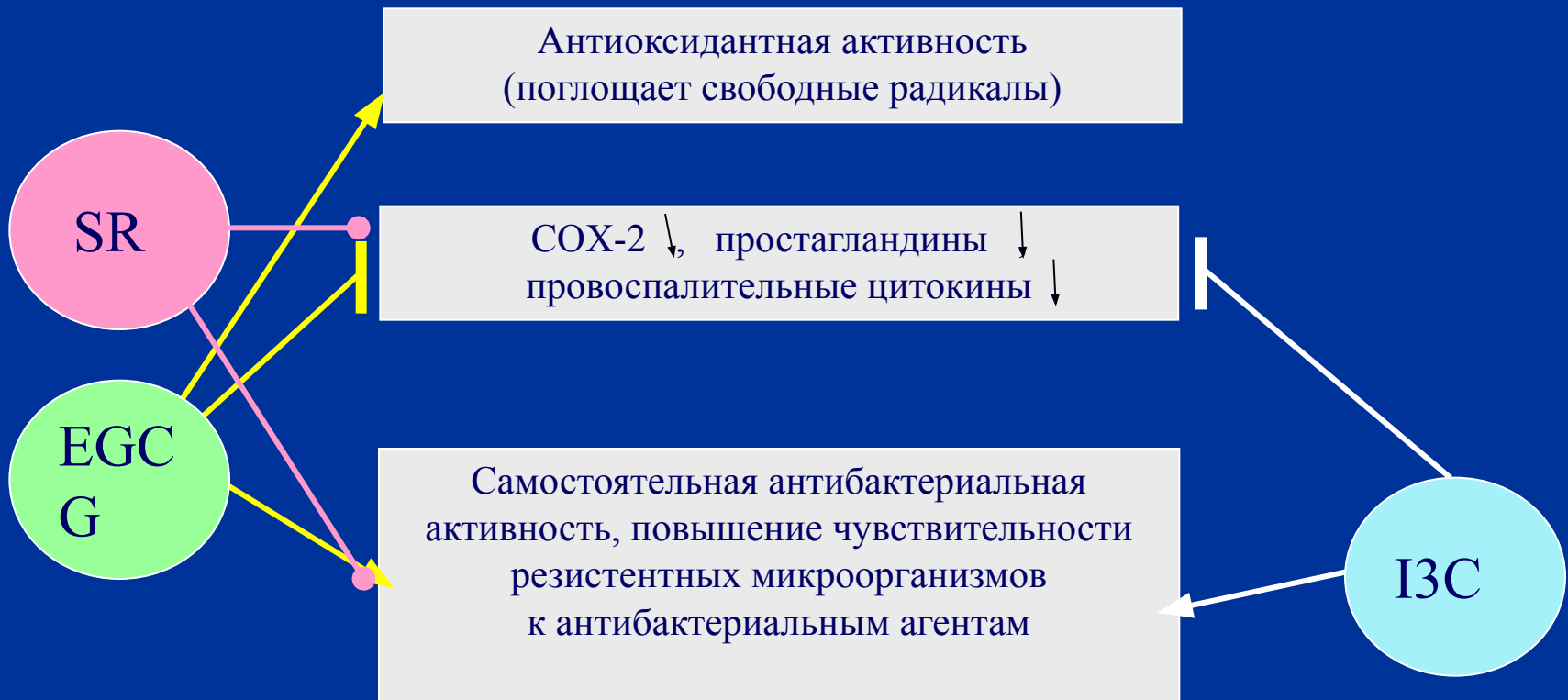
H. T. Le, Ch. M. Schaldach, G. L. Firestone and L. F. Bjeldanes »Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells».

J. Biol. Chem., Vol. 278, Issue 23, 21136-21145, June 6, 2003



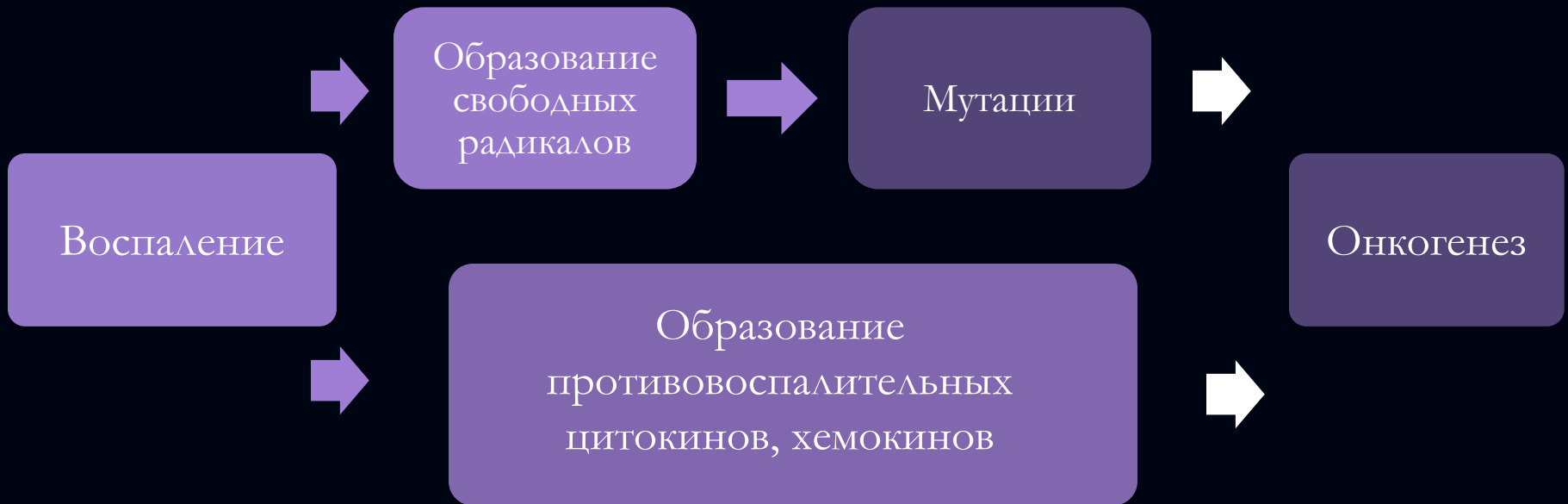
H. T. Le, Ch. M. Schaldach, G. L. Firestone and L. F. Bjeldanes »Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells».
 J. Biol. Chem., Vol. 278, Issue 23, 21136-21145, June 6, 2003

ИндигалПлюс подавляет воспаление в тканях простаты



Переход хронического воспаления в канцерогенез

- Существует связь хронического воспаления (при простатите) и повышенного риска развития злокачественных опухолей
- Длительное воспаление = более высокий риск развития рака



Антиоксидантная активность EGCG

- в 100 раз выше, чем у витамина С,
- в 25 выше, чем у витамина Е (α -токоферола)

- поглощает свободные радикалы (супероксид-анионные и гидроксильные радикалы)
- связывает тяжелые металлы, в частности, двух- и трехвалентные катионы железа



«НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ»

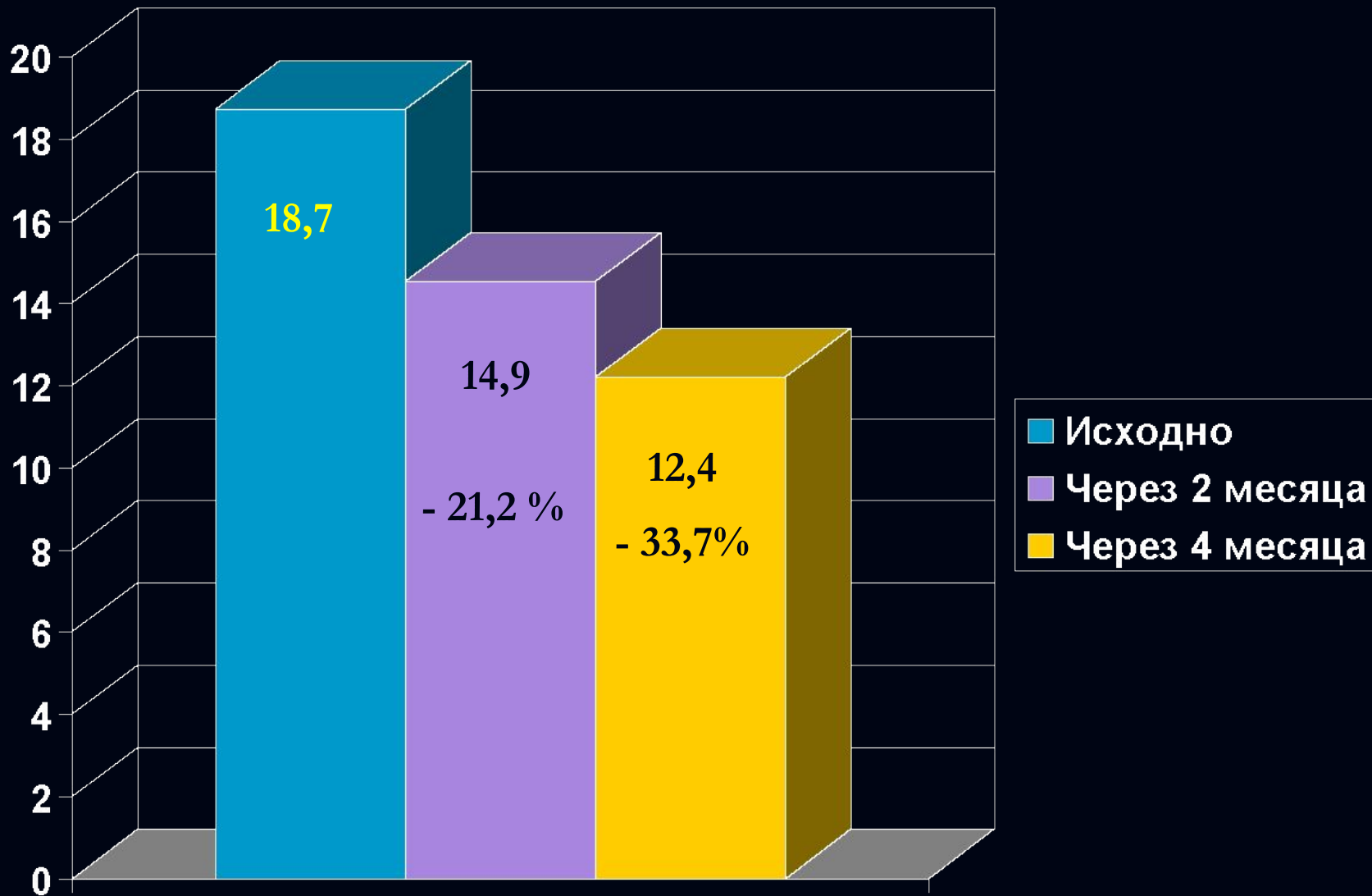
- Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ
- Е.В. БРИЖАТЮК
- А.А. БРЕУСОВ

«ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В
УРОЛОГИИ» № 1 АПРЕЛЬ 2009 ГОД.

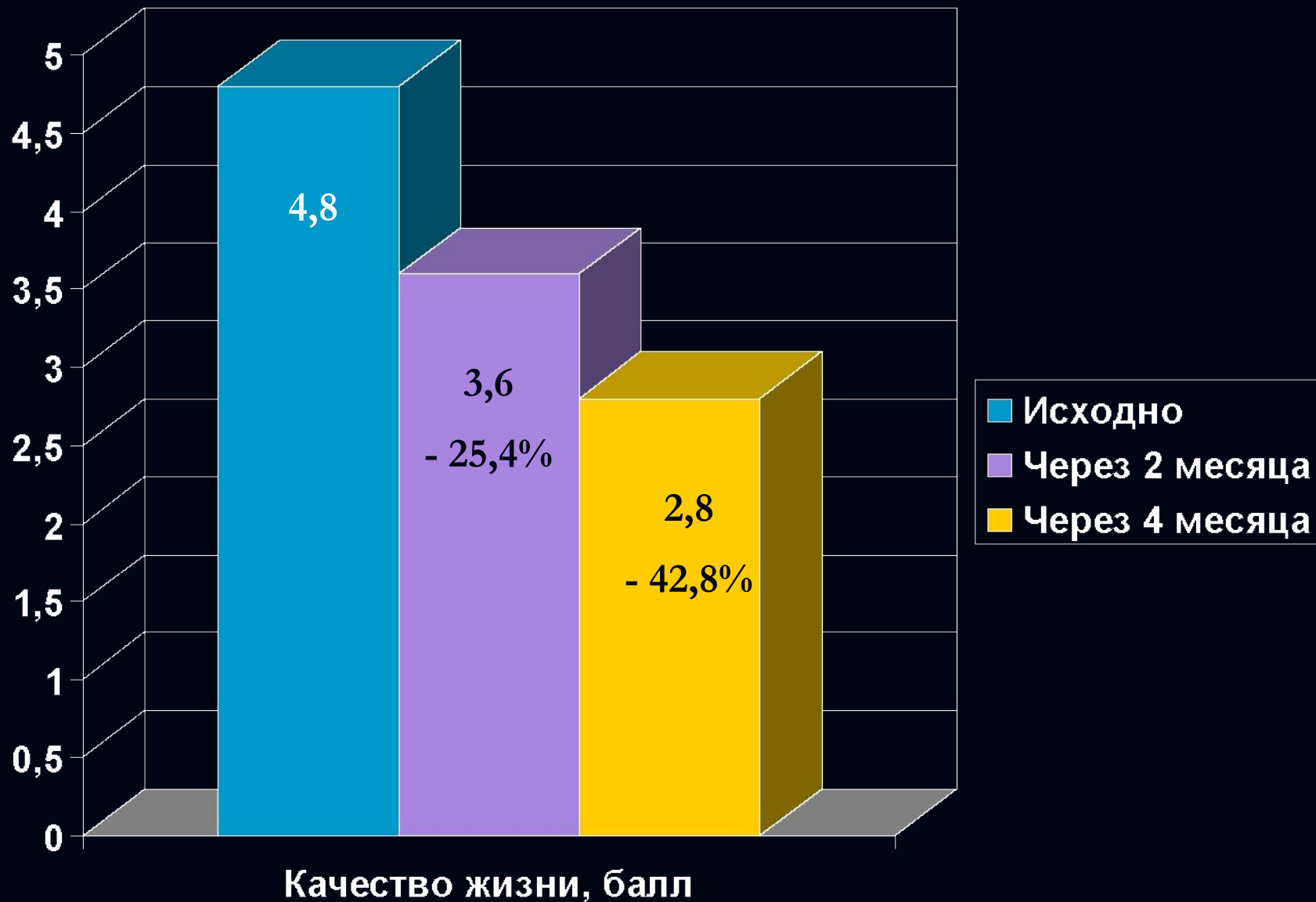
- В исследование был включен 31 пациент с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в возрасте от 51 до 75 лет, в среднем – $60,9 \pm 6,1$.
- Все пациенты в течение 4 месяцев получали монотерапию Индигалом 400 мг. ежедневно per os по 2 капсулы на прием дважды в день (всего 1600 мг), запивая стаканом воды.
- Уровень ПСА колебался от 0,3 до 3,6 нг/мл, в среднем составляя $2,1 \pm 0,9$ нг/мл.
- Предстательная железа, по данным ТРУЗИ, была увеличена умеренно, максимально – 56,2 см³, в среднем – $42,6 \pm 6,3$ см³.
- Объем остаточной мочи составлял в среднем $18,2 \pm 13,1$ мл.

- Средний индекс баллов по шкале симптомов I-PSS равнялся $18,7 \pm 2,9$
- Показатель качества жизни пациентов был снижен до $4,8 \pm 0,7$ баллов.
- Средняя скорость потока мочи Q_{ave} составляла в среднем $6,4 \pm 0,7$ мл/сек.,
- Максимальная скорость потока мочи Q_{max} – $10,3 \pm 1,9$ мл/сек.

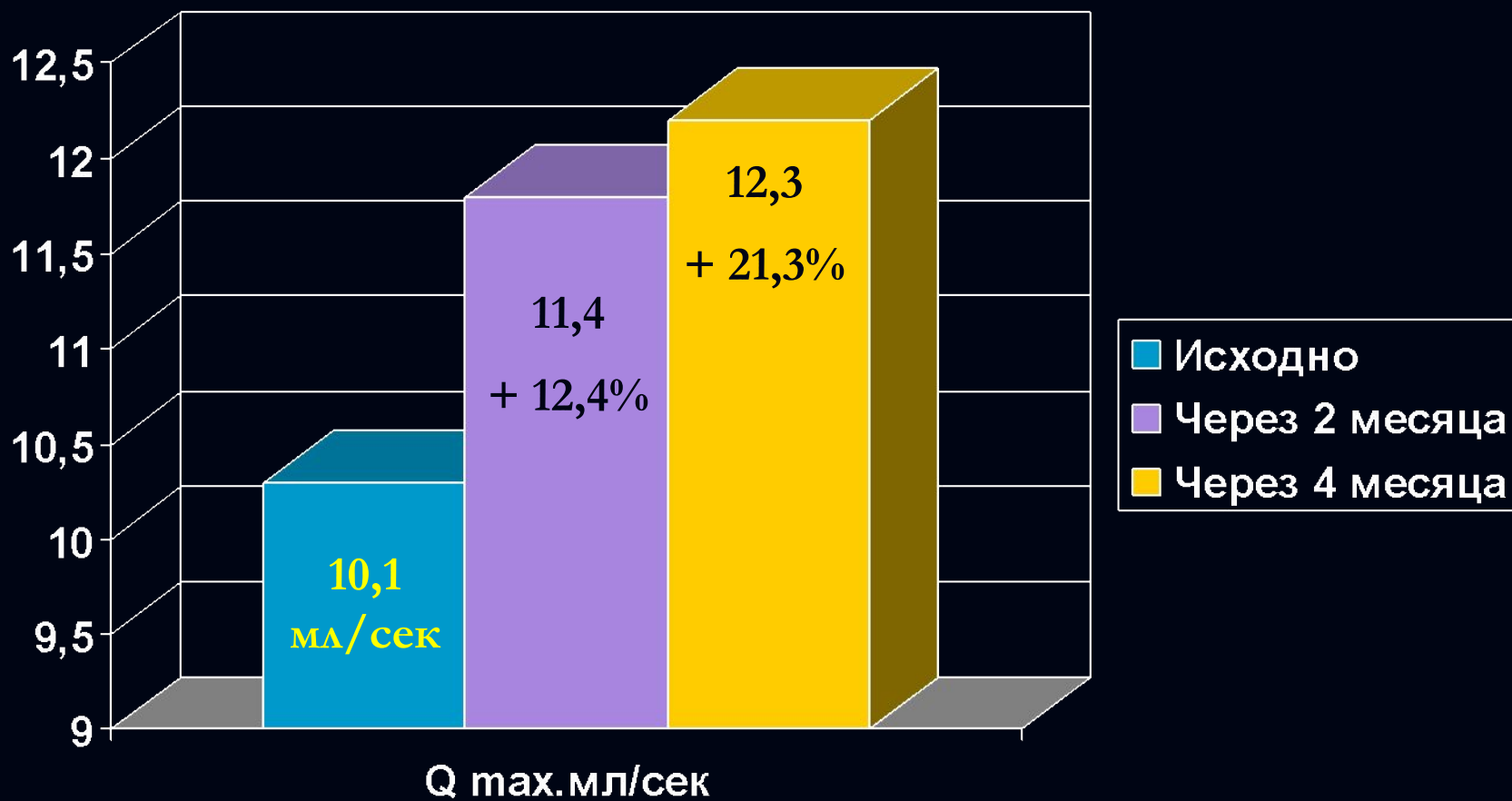
- Через 2 мес. количество баллов по шкале I-PSS
в среднем уменьшилось на 21,2%,
- Через 4 мес. – на 33,7% ;
- Качество жизни улучшилось соответственно
на 25,4% через 2 мес.
и на 42,8% через 4 мес.



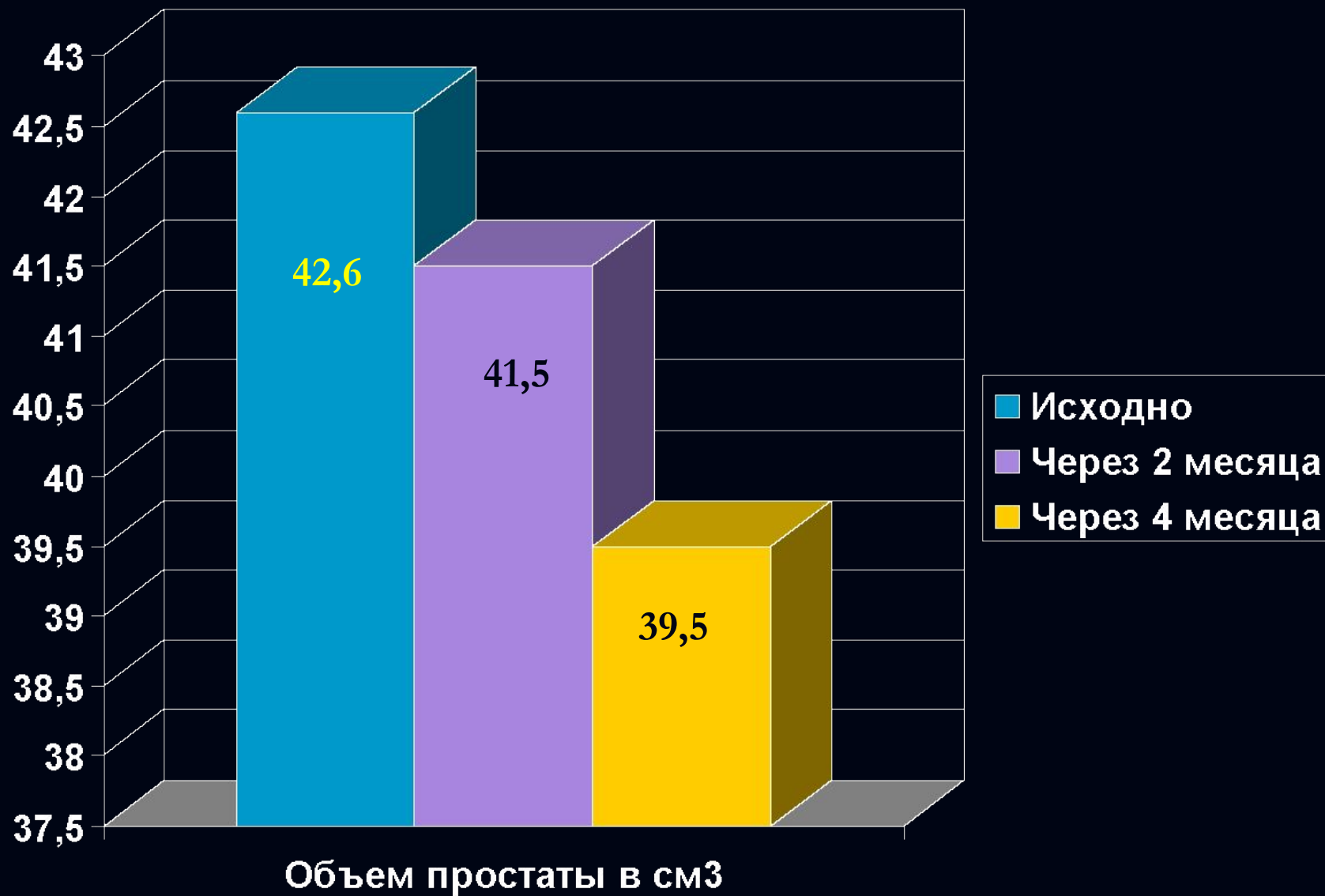
Динамика I-PSS



- Что касается объективных показателей, таких, как скорость потока мочи и объем предстательной железы, то они отреагировали не столь демонстративно.
- Средняя скорость потока мочи через 2 месяца в среднем возросла на 11,2%, через 4 месяца – на 20,8%.
- Максимальная скорость потока мочи увеличилась соответственно на 12,4% и 21,3%.



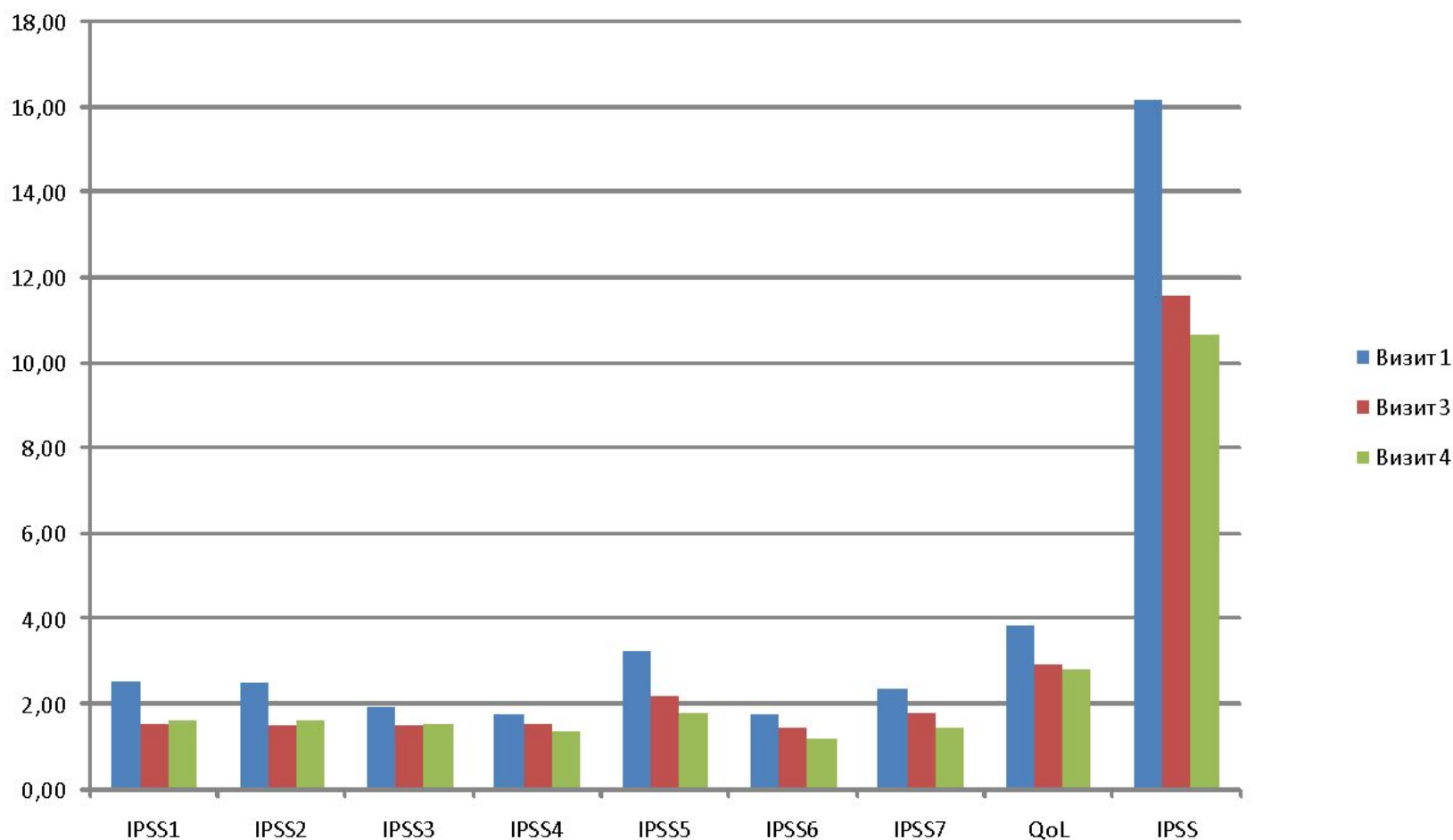
- Объем предстательной железы изменился с $42,6 \pm 6,3 \text{ см}^3$ до $41,5 \pm 6,0 \text{ см}^3$ через 2 месяца приема Индигала;
- И до $39,5 \pm 5,9 \text{ см}^3$ к окончанию четырехмесячного курса лечения, то есть на 7,0%.



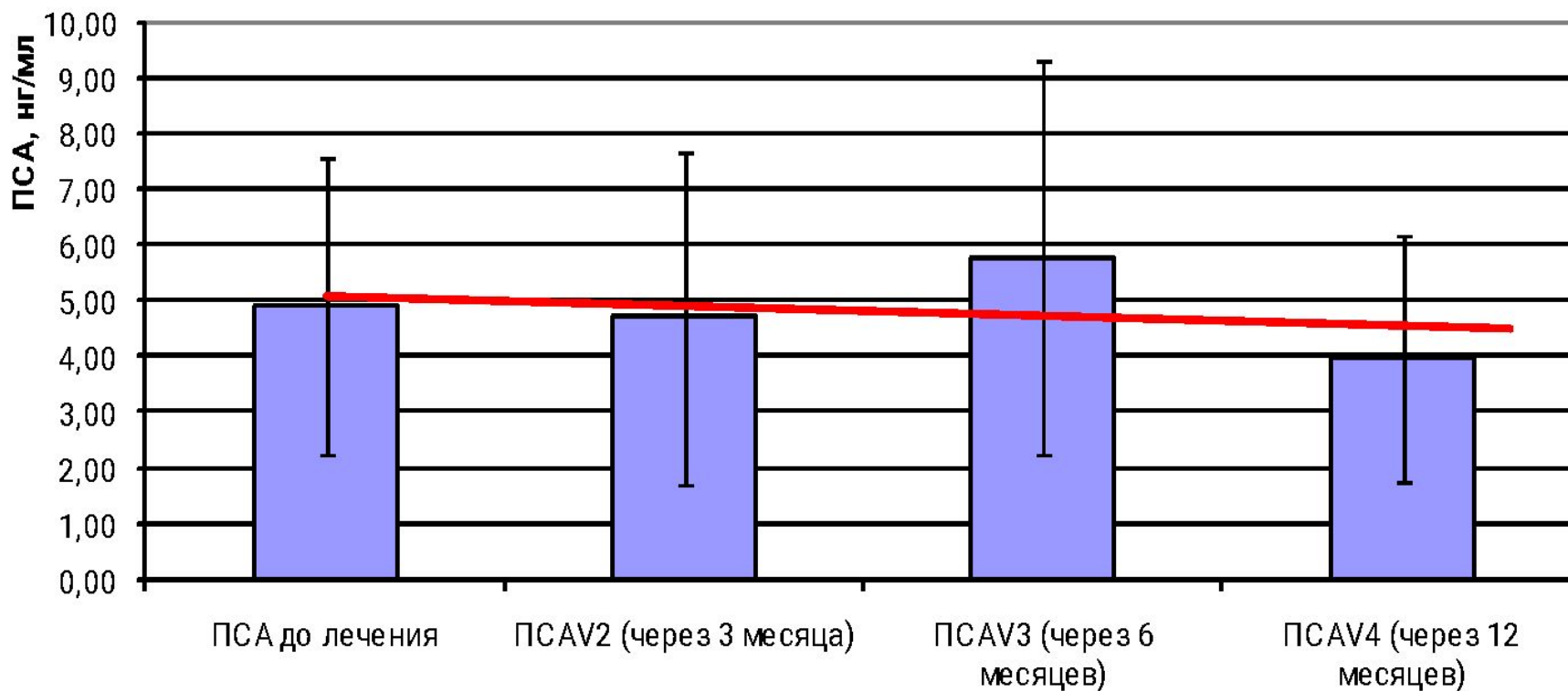
- Таким образом, четырехмесячный курс терапии Индигалом продемонстрировал отчетливую положительную тенденцию по всем изучаемым параметрам, хотя достоверно значимые изменения отмечены только по качеству жизни.
- Вероятно, более длительный курс лечения, а также сочетание с альфа - адреноблокаторами позволят достичь более существенных результатов.

Открытое многоцентровое исследование безопасности терапии Доксазолином в комбинации с Индигалом у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ОДИССЕЙ).

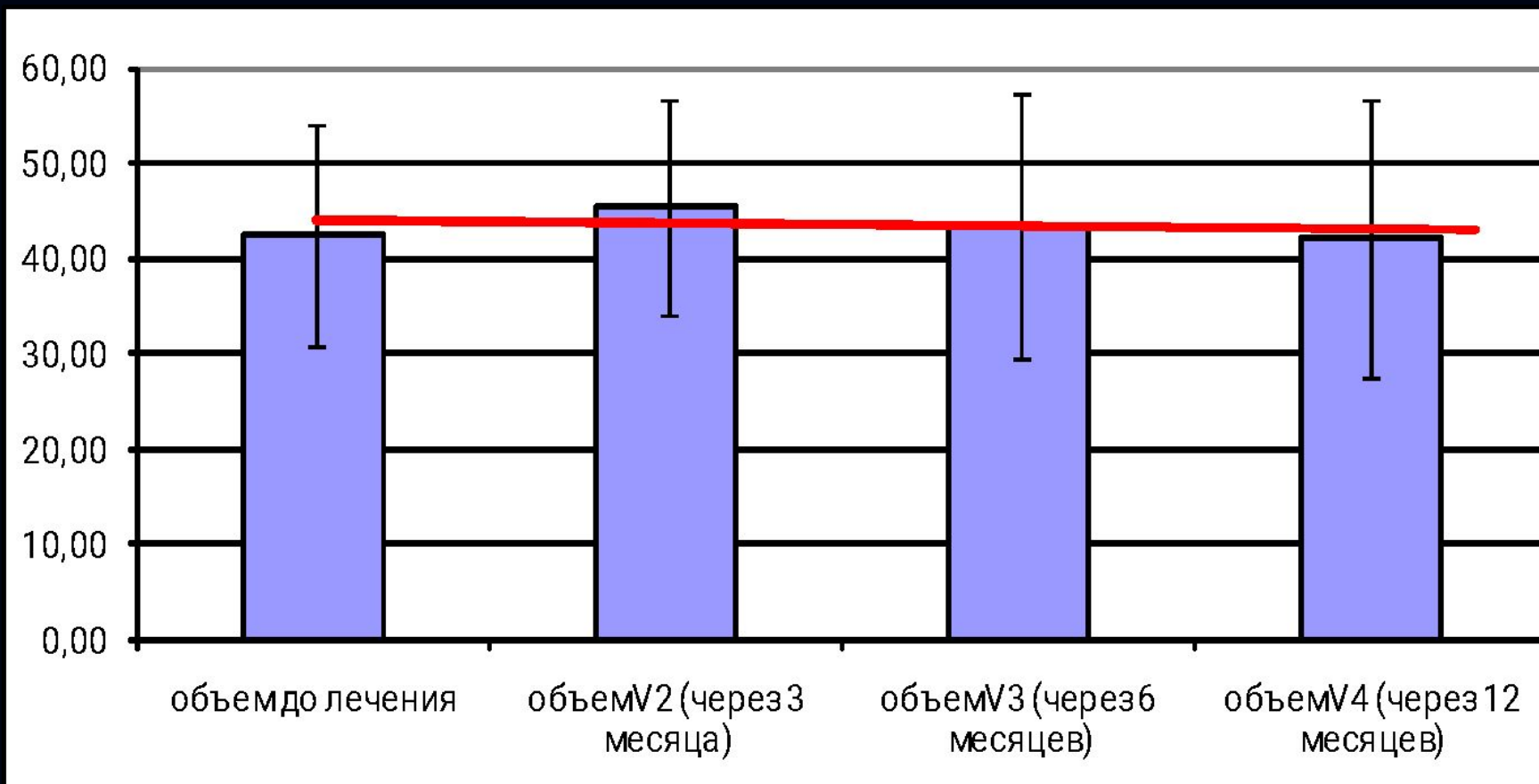
- Сивков А. В. (ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий);
- Григорьев М. Э. (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава);
- Крупин В. Н. (ГОУ ВПО Нижегородская ГМА Росздрава);
- Павлов В. Н. (ГОУ ВПО Башкирский ГМУ Росздрава);
- Баженов И. В. (ГОУ ВПО Уральская ГМА Росздрава);
- Блюмберг Б. И. (ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава);
- Кульчавеня Е. В. (ФГУ НИИ туберкулеза);
- Комяков Б. К. (ГОУ ВПО Санкт-Петербургская ГМА Росздрава)



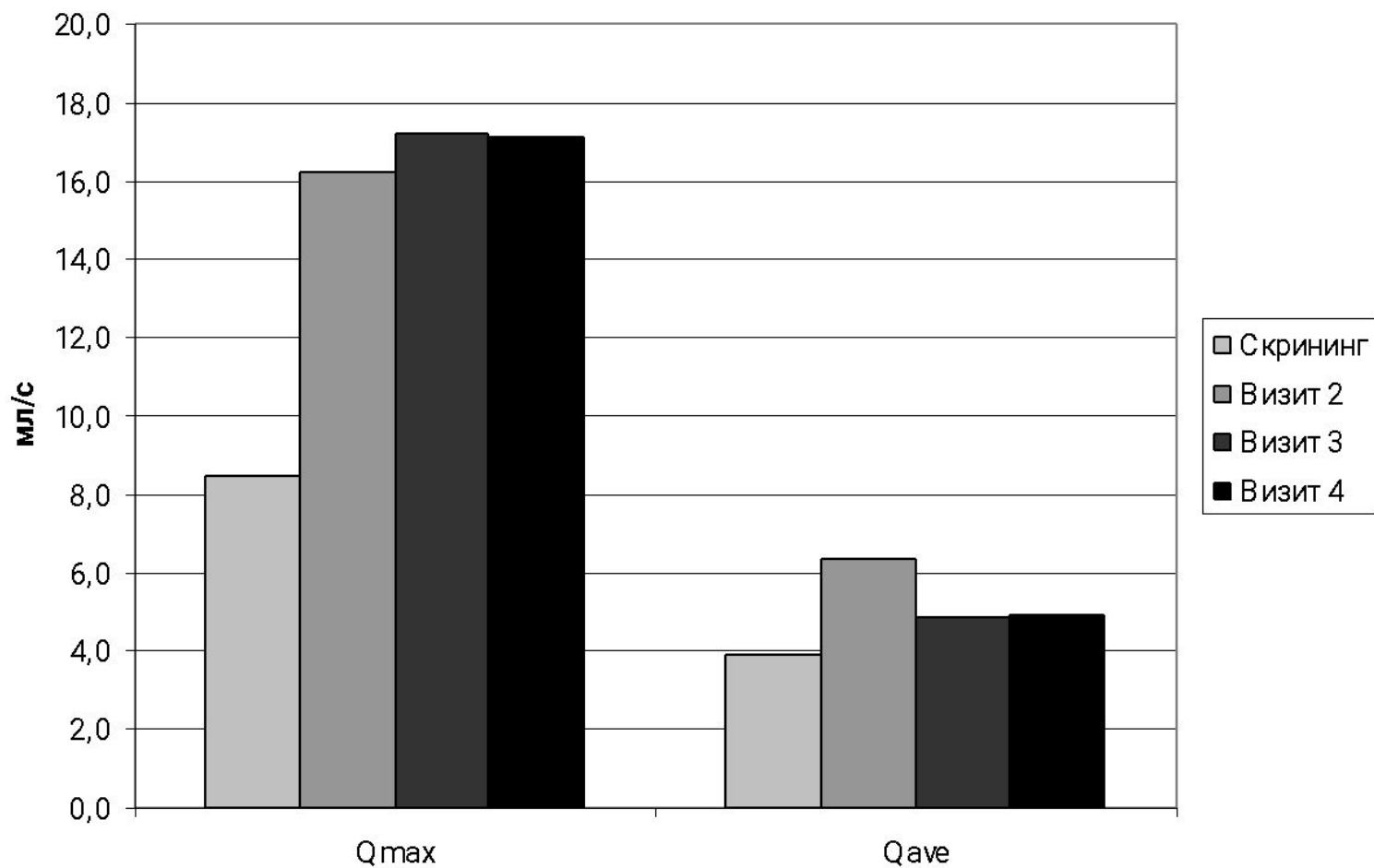
**Индексы IPSS и QoL на Визитах 1, 3 и 4
(до лечения, через 6 и 12 месяцев соответственно).**



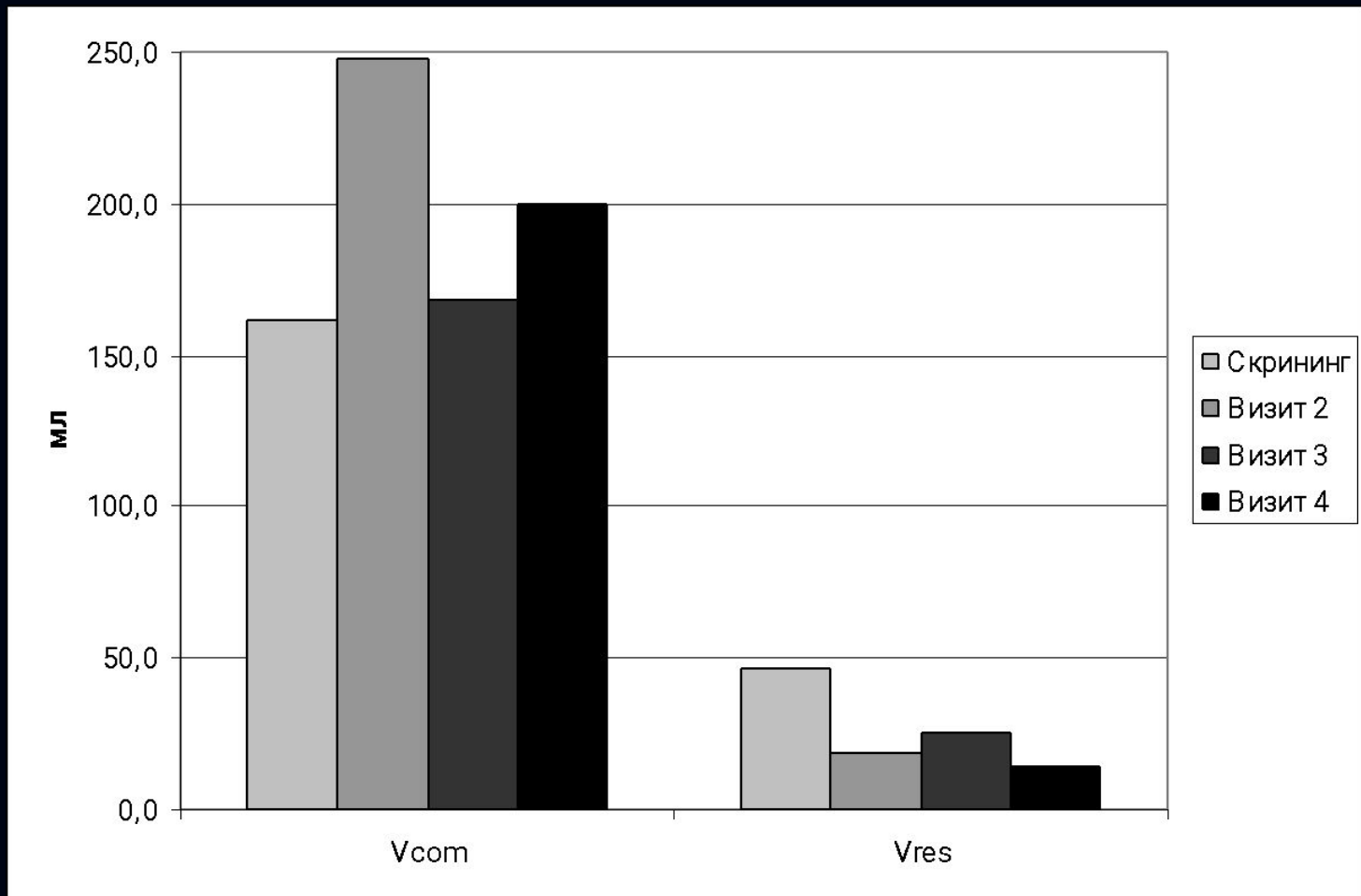
**Значения ПСА на скрининге и Визитах 2-4
(пациенты, завершившие Визит 4, n=10; показан
95% доверительный интервал и линия тренда).**



Объем простаты (мл) на скрининге и Визитах 2-4 (пациенты, завершившие Визит 4, n=9; показан 95% доверительный интервал и линия тренда).



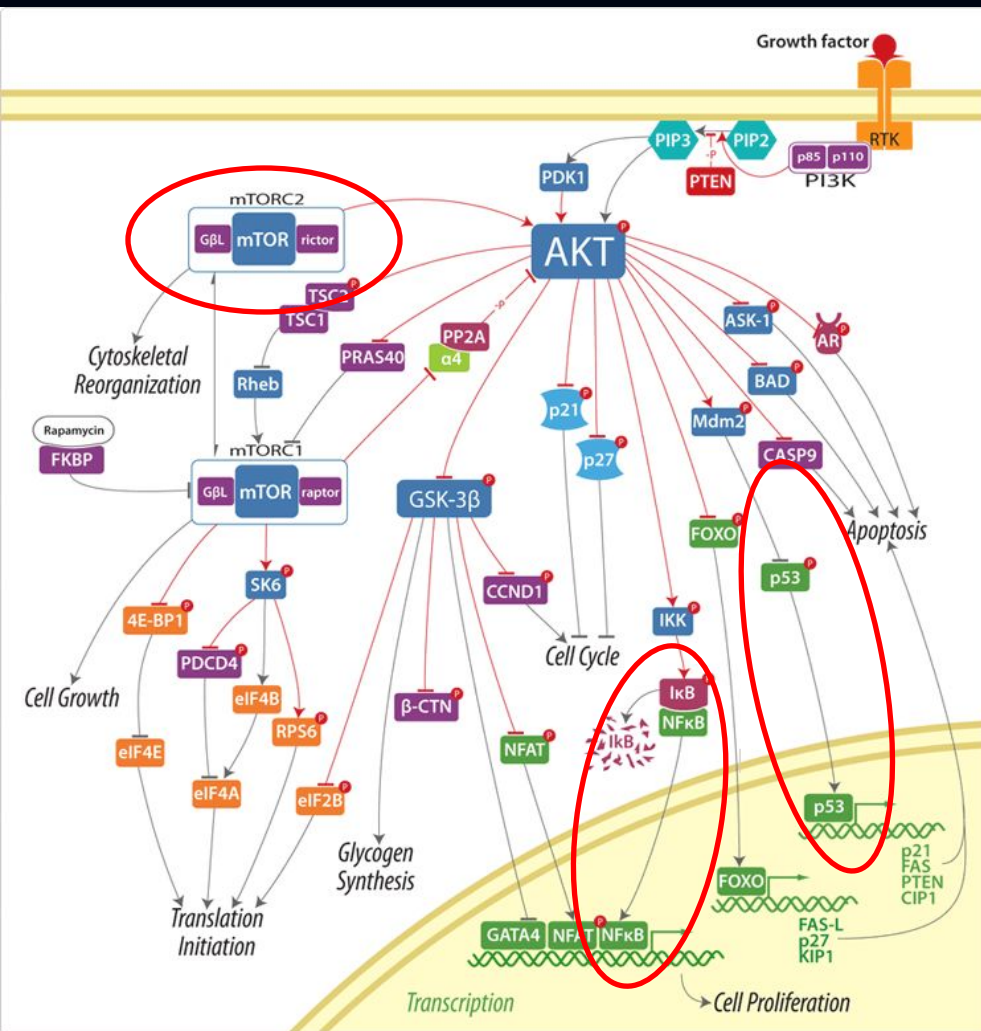
**Значения уродинамических показателей Q_{max} и Q_{ave} (мл/с)
на скрининге и Визитах 2-4
(пациенты, завершившие Визит 4, n=6).**



Значения объемов мочеиспускания (V_{com}) и остаточной мочи (V_{res}) на скрининге и Визитах 2-4 (пациенты, завершившие Визит 4, $n=6$).

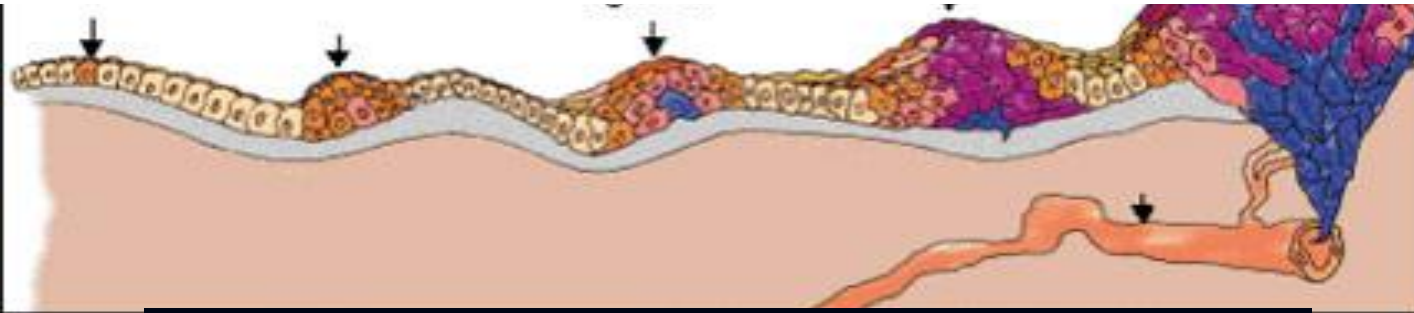
- Таким образом, данные настоящего исследования указывают на отсутствие значимого прироста объема простаты и уровня ПСА в сроки до 6-12 месяцев у пациентов, получающих комбинацию доксазозина и Индигала.
- В связи с этим можно сделать вывод о том, что Индигал препятствует прогрессированию ДГПЖ, стабилизируя объем предстательной железы, но не ведет к уменьшению объема простаты у пациентов, а также препятствует росту ПСА у пациентов с ДГПЖ.
- Кроме того, комбинированное применение Индигала с доксазозином позволяет сохранить полученное улучшение симптоматики и качества жизни на срок до 6 месяцев после отмены терапии.

Факторы Канцерогенеза



1. Воздействие факторов окружающей среды;
2. Оксидативный стресс;
3. Вирусные поражения простаты (ВКВ, HPV);
4. Микоплазменная инфекция;
5. Хроническое воспаление простаты (PIA);
6. Мутации андрогеновых рецепторов и генов;
7. Мутации эстрогеновых рецепторов;
8. И многие другие.....

| | | | | |
|-----------|-------------|------------|-----------|------------|
| Мутация | Гиперплазия | Аномальный | Карцинома | Инвазивный |
| клеточных | клеток | рост | in situ | рост |
| генов | | | | |



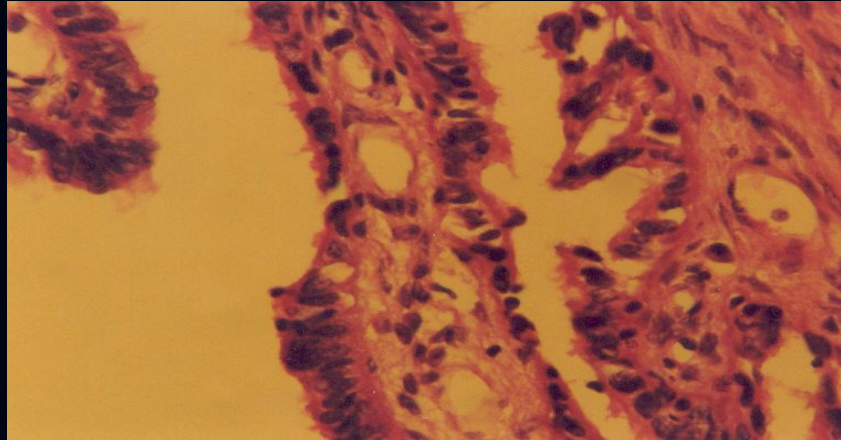
Стадии канцерогенеза

Процесс опухолевого перерождения - это длительный процесс накопления генетических дефектов. На этапе инициации и промоции, повреждения ДНК не достигают критического уровня. Возникают предраковые изменения эпителия (ПИН ВС). Дальнейшие повреждения ДНК достигают необратимого критического уровня и развивается Рак простаты in situ. В последующем, он приобретает способность к инвазивному и метастатическому росту.

СХЕМА КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ПРОСТАТЕ



PIN...



- **PIN** - доказанный гистологический предшественник РПЖ;
- **HPIN** – *carcinoma in situ*;
- **ДГПЖ** с присутствием **PIN** – 43%;
- **HPIN** обнаруживается при биопсии в 9 % (4-16%);
- **HPIN** – 30-50% риск обнаружения рака в течение 3-5 лет;
- **HPIN** – 80% риск выявления инвазивного РПЖ в течение 10 лет;
- У больных с **PIN** при повторной биопсии через 6 мес. инвазивный РПЖ выявляется в 35%.

ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в урологии

№3
сентябрь 2009

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА И ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТА ПРИ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

18 сентября 2009

О.М. АПОЛИКИН,
А.Д. СИВОВ,
Ю.В. КУРИНЧЕВ,
В.Н. КИСЕЛЕВ,
В.М. ОЩЕПТОВ,
Н.С. ЯВАНШЕВ,
Н.С. КОСТИН,
О.А. ШКАВНО,
Е.Л. МЕДВЕДЕВА,
В.М. ДРОЗ
НИИ Урологии
Государственного
научно-исследовательского
центра урологии ММА
им. И.М. Сеченова,
Москва

Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатаехин-3-галлата при простатической интразпителлиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) относятся к основным проблемам современной урологии, что прежде всего обусловлено высокой распространенностью данных заболеваний. В этой связи большой интерес представляет разработка новых лекарственных препаратов, способных воздействовать как на ДГПЖ, так и на патологические процессы, приводящие к раку.

Заболываемость РПЖ стабильно растет и в США, и в Европе. РПЖ стал второй основной причиной всех связанных с раком случаев смертности мужчин в западных странах, что представляет большую и прогрессирующую медицинскую и социальную проблему. Неблагоприятный прогноз развития локализованных и распространенных опухолей повышает интерес к программам ранней идентификации потенциально илцинических стадий злокачественного процесса. Скрининг РПЖ остается предметом дискуссии. При этом в большинстве исследований не удалось показать, что скрининг РПЖ снижает смертность мужчин от этого заболевания. Лишь в последние годы стали появляться работы, указывающие на возможность снижения смертности от РПЖ до 20% в результате скрининга [29].

Известно, что в большинстве эпителиальных тканей, включая предстательную железу, со временем наблюдается ряд генетических нарушений, приводящих к потере

контроля за функцией клеток, изменению клеточного и тканевого фенотипа от нормальной тканевой структуры до начальной дисплазии (LPI), затем все более усугубляясь до тяжелой дисплазии (HPI), поварностиного и, наконец, инвазивного рака. Простатическая интразпителлиальная неоплазия, или PIN – доказанный гистологический предшественник РПЖ. PIN сопутствует ДГПЖ в 43% случаев. У больных с PIN при повторной биопсии через 6 месяцев инвазивный РПЖ выявляется в 35%. При наличии дисплазии высокой степени риск обнаружения РПЖ в течение ближайших 3-5 лет достигает 30-50%, а риск выявления инвазивного РПЖ в течение 10 лет – 80%.

Описанные тканевые трансформации в предстательной железе протекают в течение длительного времени: для развития PIN требуется не менее 20 лет. Необходимый срок от возникновения LPI до HPI и раннего инвазивного рака составляет 10 и более лет, а клинически значимая карцинома после этого ингода может не определяться еще от 3 до 15 лет. Указанные особенности течения патологического процесса в предстательной железе представляют хорошую возможность для попыток коррекции предраковых состояний.

Химиопрофилактика – это использование средств, замедляющих прогрессирование, вызывающих реверсию или ингибцию процессов канцерогенеза с целью снижения риска развития инвазивного или клинически значимого рака. Для этой цели в качестве перспек-

тивных рассматриваются вещества природного происхождения: сорбирующий в осадках соединений красочных индол-3-карбинол (I3C) и наиболее активный на каталонном зального чая – эпигаллокатаехин-3-галлат (EGCG), которые являются двумя действующими компонентами препарата Ицидрил.

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости профилактической активности I3C и EGCG в отношении опухолей эпителиального происхождения (2, 4, 6, 10, 16, 27). Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять межклеточное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез.

При комбинационном использовании I3C и EGCG эффективно блокируют основную (в том числе гормон-независимую) сигнальную путь, приводящую к патологической клеточной пролиферации, стимулируют апоптоз трансформированных клеток, подавляют патологический ангиогенез. К настоящему моменту идентифицировано большое число молекулярных мишеней, опосредующих неопластические процессы в эпителиальных тканях и ингибируемых I3C и EGCG.

Экспериментальными исследованиями показано, что I3C и его основное метаболитическое производное – 3'-риндолитрилатин – проявляют высокую противоопухолевую эффективность в отношении

Цель и дизайн исследования

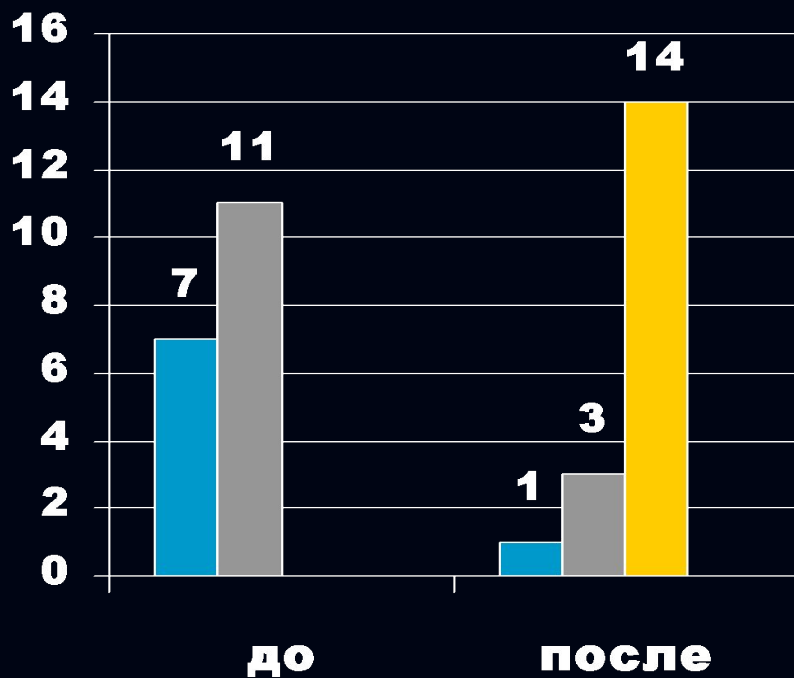
Проведение сравнительной оценки характера морфологических изменений в ткани предстательной железы на фоне применения Индигала и плацебо у пациентов группы риска в отношении РПЖ.

34 мужчины старше 50 лет с морфологически подтвержденными ДГПЖ и ПИН

Группа I (18 пациентов) - Индигал по 2 капсулы 2 раза в день

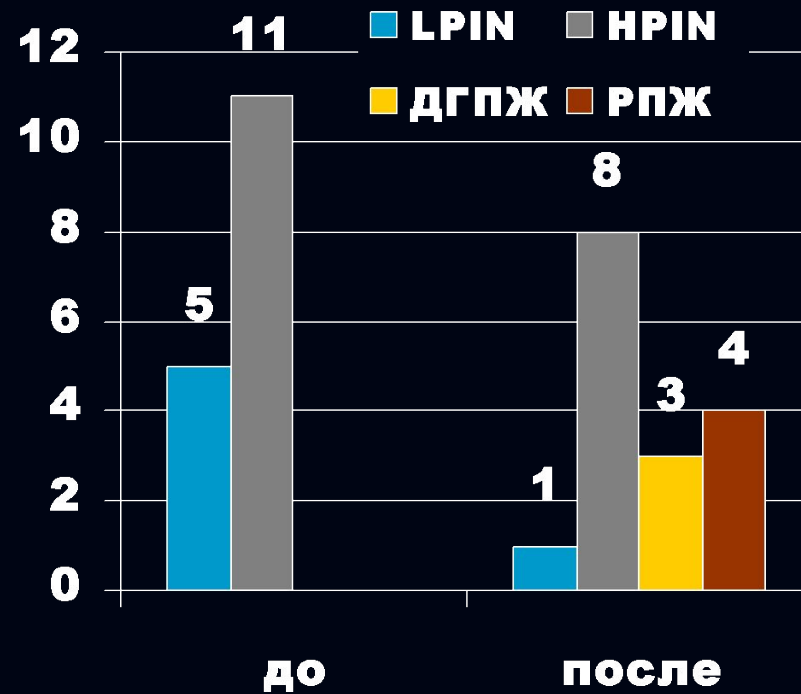
Группа II (16 пациентов) - плацебо по 2 капсулы 2 раза в день на протяжении 6 месяцев.

Индигал vs плацебо (1)



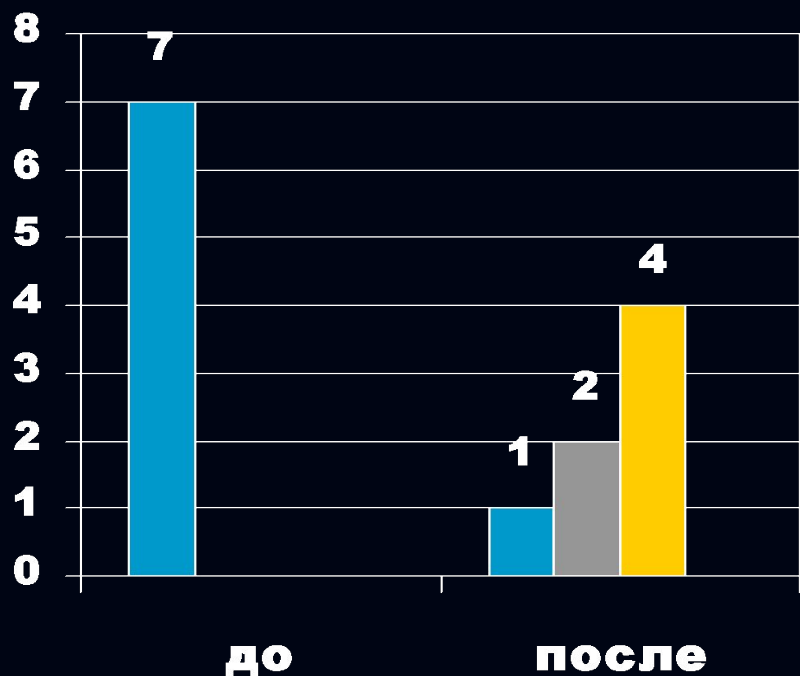
Индигал

VS



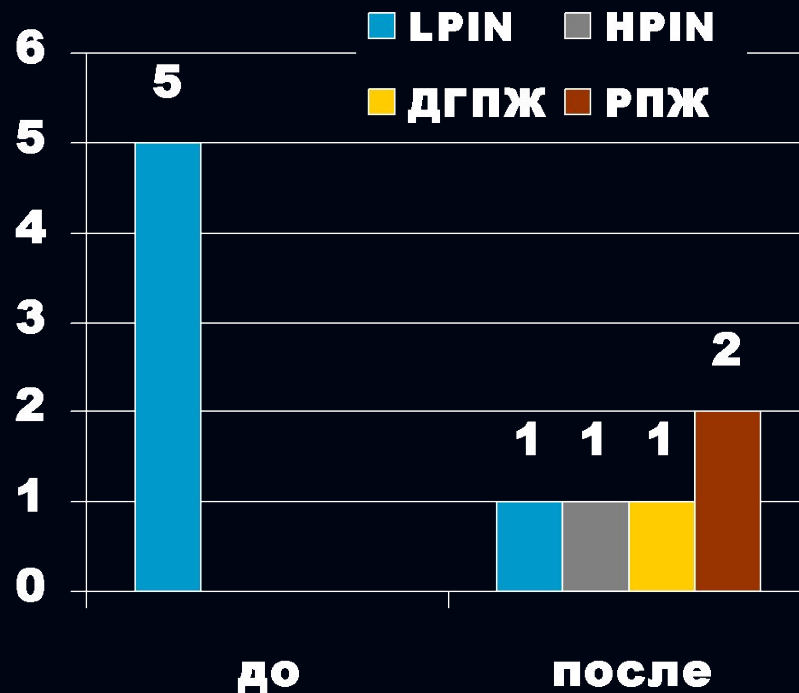
Плацебо

Индигал vs плацебо (2)



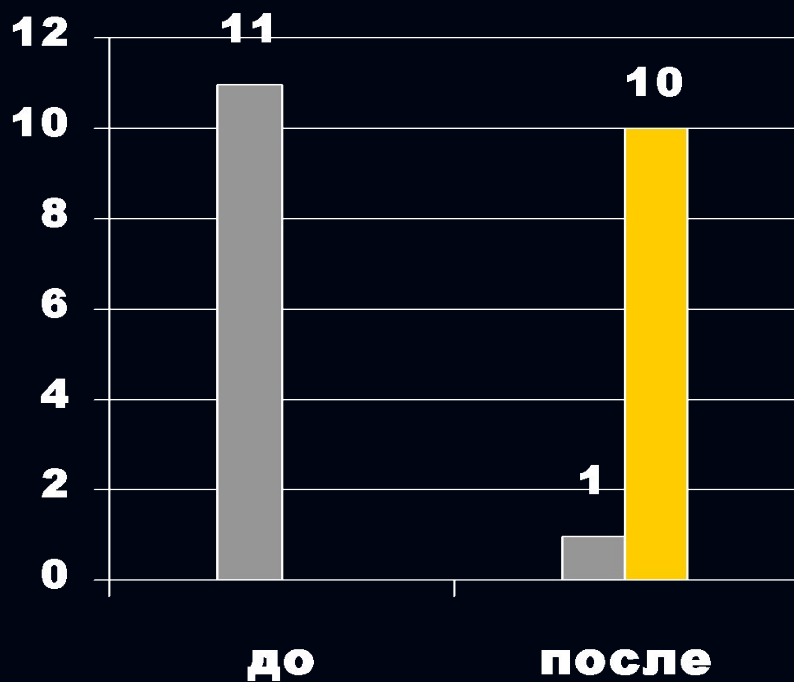
Индигал

VS



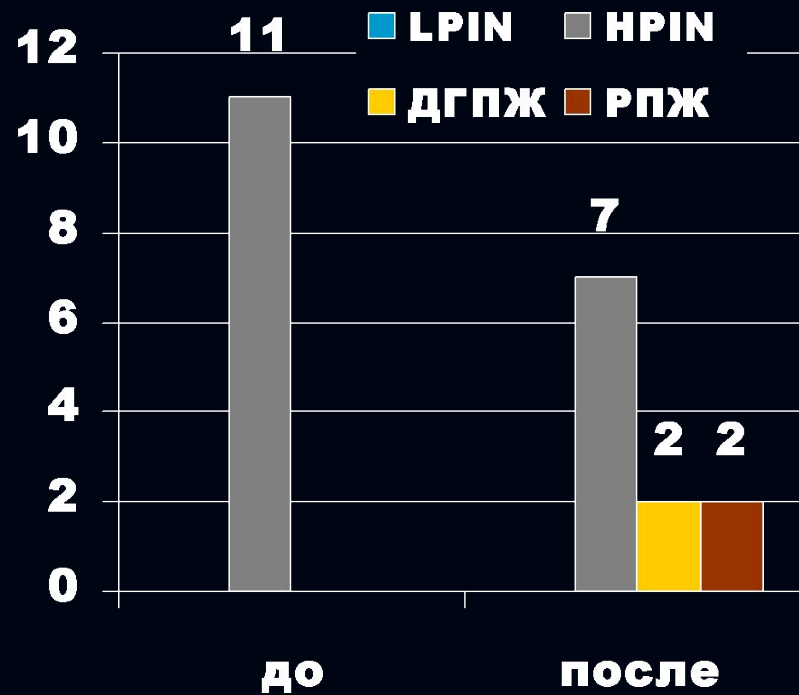
Плацебо

Индигал vs плацебо (3)



Индигал

VS



Плацебо

Варианты КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА

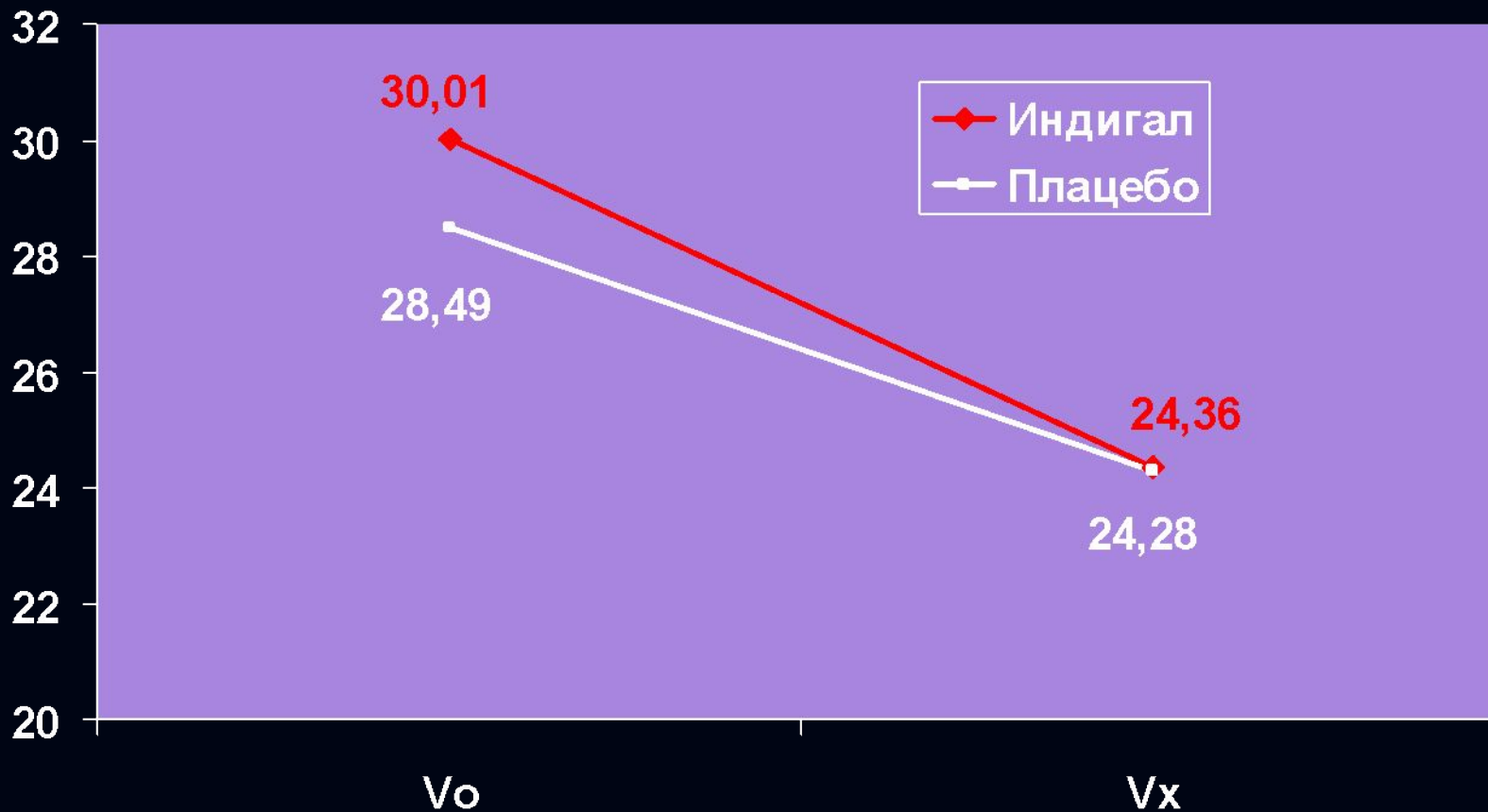
| | Изменение | Описание |
|---|----------------------------|------------------------|
| 1 | НРИН → ДГПЖ | Существенное улучшение |
| 2 | ЛРИН → ДГПЖ | Улучшение |
| 3 | НРИН → ЛРИН | Улучшение |
| 4 | НРИН → НРИН ЛРИН → ЛРИН | Стабильное течение |
| 5 | ЛРИН → НРИН | Ухудшение |
| 6 | НРИН → РПЖ | Ухудшение |
| 7 | ЛРИН → РПЖ | Существенное ухудшение |

Клинический ответ в группах

| | Описание | Плацебо | Индигал |
|---|------------------------|----------|-----------|
| 1 | Существенное улучшение | 2 | 10 |
| 2 | Улучшение | 1 | 4 |
| 3 | Стабильное течение | 8 | 2 |
| 4 | Ухудшение | 3 | - |
| 5 | Существенное ухудшение | 2 | - |

В группе плацебо выявлено 4 случая РПЖ

IGF

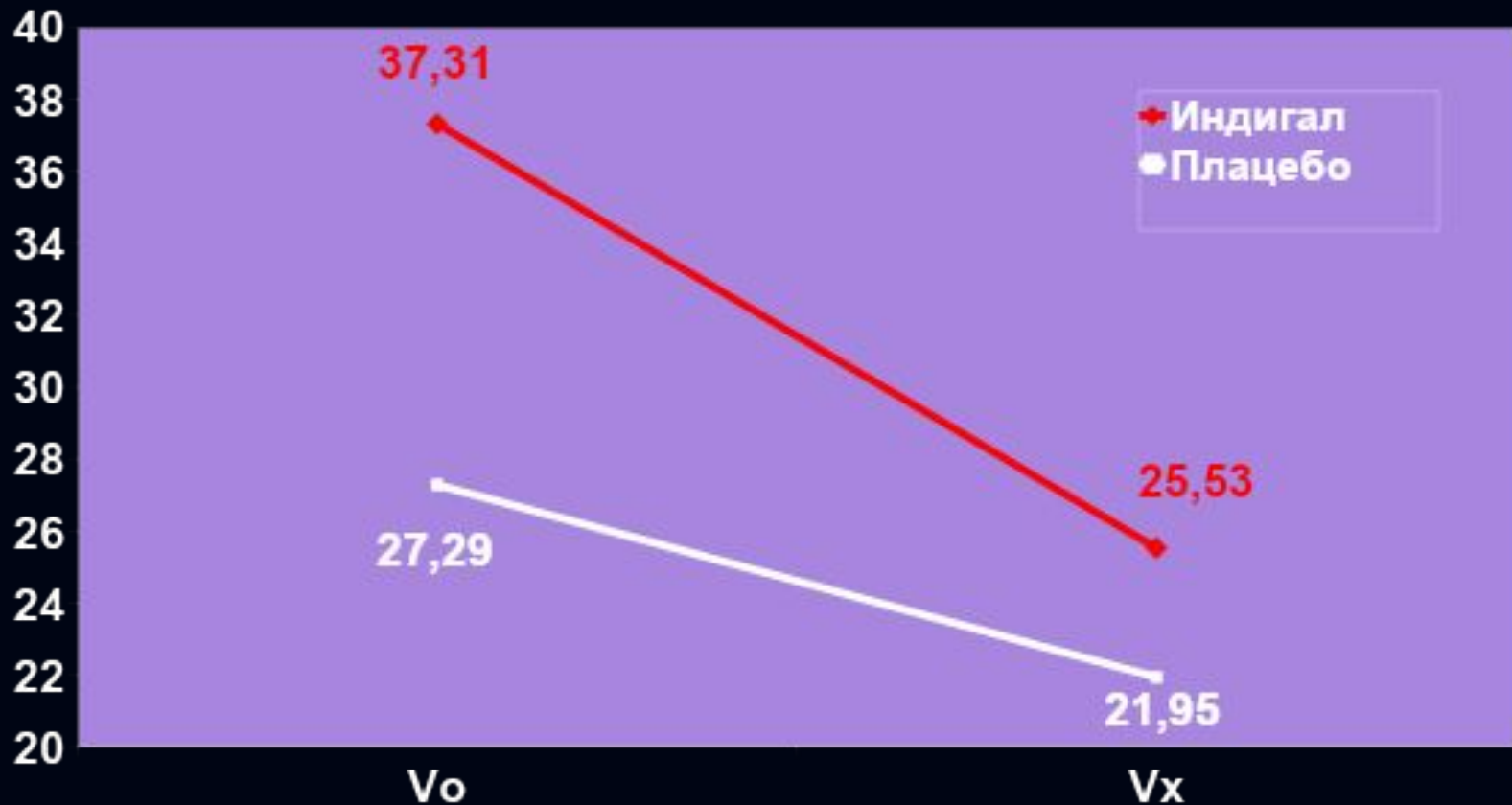


Снижение уровня IGF

в группе Индигала составило **19%**,

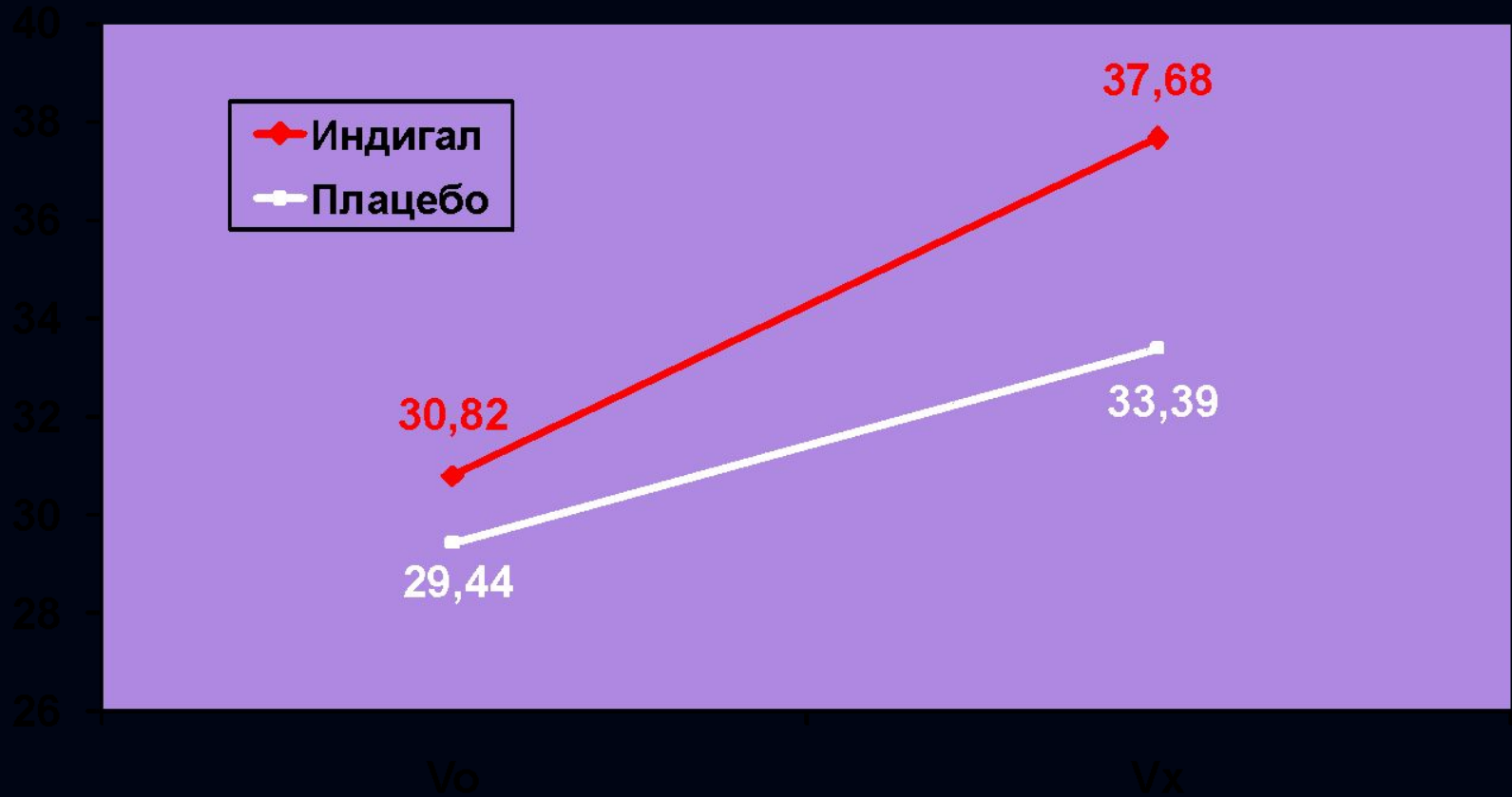
в группе Плацебо **15%**.

EGF



Снижение уровня EGF
в группе Индигала составило **32%**,
в группе Плацебо **20%**.

TGF- β

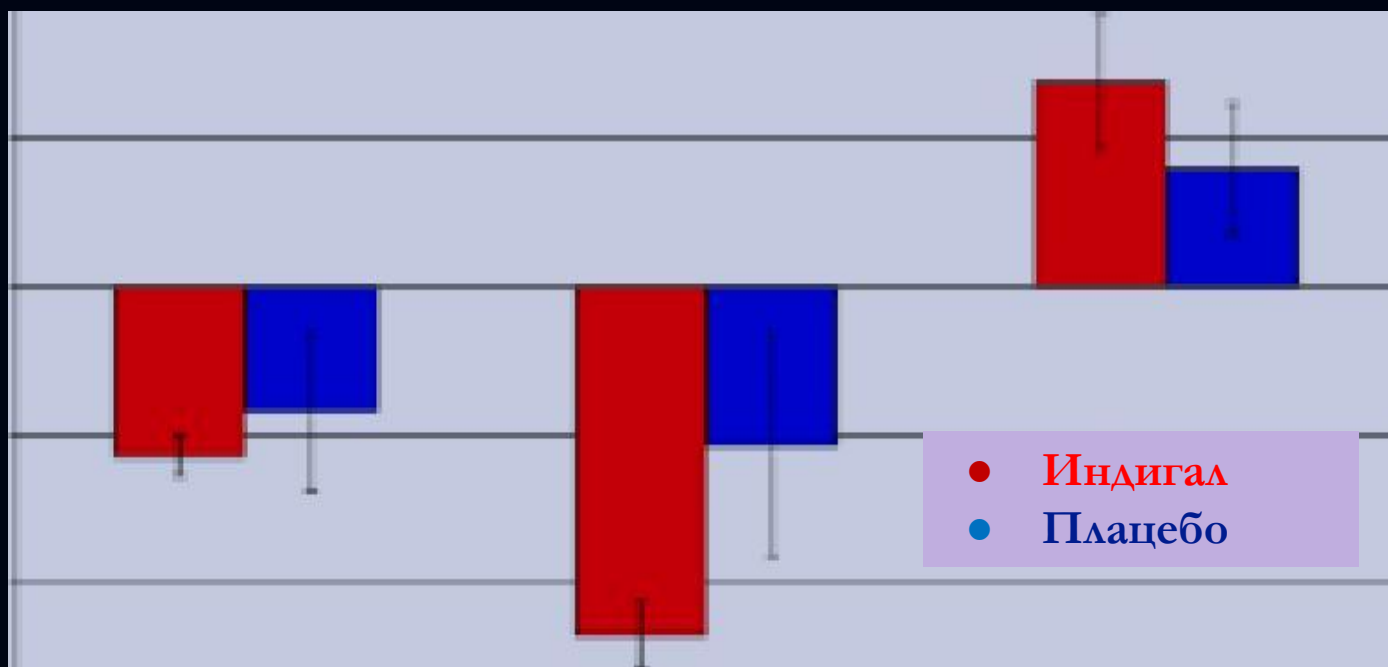


Повышение уровня TGF- β

В группе Индигала составило **22%**,

в группе Плацебо **13%**.

Динамика иммуногистохимических показателей



| | IGF | EGF | TGF-b |
|---------|--------|---------|--------|
| Индигал | - 5,65 | - 11,78 | + 6,86 |
| Плацебо | - 4,21 | - 5,34 | +3,95 |

Иммуногистохимические показатели

У пациентов, получавших Индигал, снижение уровня факторов роста IGF и EGF, и повышение уровня проапоптотического фактора TGF- β выражено в большей степени, по сравнению с плацебо, что свидетельствует об антипролиферативном действии препарата.

Выводы:

- Таким образом, в группе плацебо частота выявления РПЖ составила 25%, против 0% у пациентов принимавших Индигал.
- Частота повторного выявления НРІN на фоне лечения Индигалом в группе І составила 17% против исходных 61%, тогда как в группе плацебо – 56% против исходных 69% соответственно.
- Полученные данные свидетельствуют о достоверности различий по частоте выявления РПЖ и повторного обнаружения НРІN у пациентов принимавших Индигал по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).
- Результаты исследования позволяют нам с большой уверенностью предположить существование выраженной антипролиферативной активности препарата Индигал.

INHIBITION OF HUMAN PROSTATE CANCER PROGRESSION BY ADMINISTRATION OF GREEN TEA CATECHINS: TWO YEARS LATER, A FOLLOW-UP UPDATE

Saverio Bettuzzi¹, Maurizio Brausi², Federica Rizzi¹, Giancarlo Peracchia², and Arnaldo Corti³

(1) Department of Medicina Sperimentale, University of Parma, Parma; (2) Urology, Carpi Hospital, Carpi; and (3) Department of Scienze Biomediche, University of Modena and Reggio Emilia, Modena.

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Prostate cancer (PCa) is the second cause of cancer-related death among men in almost all Western Countries, representing a major health and social problem. Fortunately CaP is a slow progression disease, often diagnosed in elderly men, therefore it is an ideal target for chemoprevention strategies. We and others previously showed that a Green Tea Catechins (GTCs) extract was effective at inhibiting cancer growth in vitro and in animal model (1,2). These pre-clinical results prompted us to perform the first proof-of-principle clinical trial proving the efficacy of GTCs for chemoprevention of human PCa in volunteers bearing HGPIN. We found that administration of GTCs for 1 year resulted in 90% chemoprevention of PCa progression, with no significant side or adverse effects (3). But another important issue is still open: is PCa progression definitively prevented or simply delayed by the treatment?. The aim of the follow-up study here presented was to check for possible differences in cancer prevalence among the patients previously treated with GTCs vs those previously treated with placebo.

STUDY DESIGN

In the first chemoprevention study (3), a cohort of 60 human volunteers bearing HG-PIN, the main pre-malignant lesion of PCa, were given 600 mg/die of GTCs (n = 30) or placebo (n = 30) for 1y. Patients underwent prostate mapping biopsy at 6 months and at the end of the study. Only 1 tumour was diagnosed among the GTCs-treated men, while 9 cancers were found among the placebo-treated men. We then managed to convince about 50% of patients, belonging to the original cohorts to undergo another round of prostate mapping by needle biopsy. Study was done about 2ys after suspension of GTCs or placebo. Nine patients used to belong to the placebo-arm, while 13 used to belong to the GTCs-arm. The total number of patients participating in the follow-up study was 22. For assessing the statistical significance in the difference of PCa prevalence in the 2 arms of the study, data were analyzed by means of the χ^2 test in the form of a simplified 2 x 2 contingency table with correction of Yates. P values are indicated with 95% confidence.

RESULTS AND CONCLUSIONS

Prevalence of prostate cancer.

We detected 1 more cancer in the cohort previously belonging to the GTCs-arm, and 2 more in the previous the placebo-arm. (Fig. 1). Thus, about 2 ys after suspension of GTCs administration, final results were: 11 cancer in placebo volunteers versus 2 in those given GTCs for 1y. (Tab. 1). The Kaplan-Meier curve shows that already 6 months after the beginning of GTCs administration the difference between GTCs and placebo groups was significant in terms of number of PCa diagnosed (Fig. 2).

These novel data strongly suggest that CaP progression could be definitively inhibited in men bearing HG-PIN by administration of 600mg/die of GTCs for 1y or less. Therefore, we believe that GTCs should be considered as a short-time therapeutic option in the clinical management of HGPIN patients, rather than a chemopreventive agent for long-time administration.

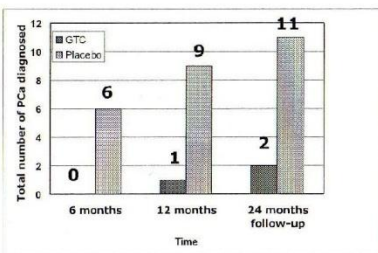


Figure 1: Total PCa diagnosed in placebo and GTCs arm at 6 and 12 months of chemoprevention and 2 years after the end of the chemoprevention study (24 months follow-up).

PREVALENCE OF PCa

| | CHEMOPREVENTION STUDY | | | 2 YS FOLLOW-UP | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| | 6 M biopsy check | 12 M biopsy check | Total PCa/ Enrolled men | Follow-up biopsy check | Total PCa/ Enrolled men | Prevalence of PCa |
| GTCs | 0/30 | 1/30 | 1/30 | 1/13 ^{§§} | 2/30 | 6,7 % |
| Placebo | 6/30 | 3/24 | 9/30 | 2/9 [§] | 11/30 | 36,7 % |
| P value < (Placebo vs GTCs) | | | | | | 0,01 |

Table 2: PCa prevalence in placebo and GTCs arm at the 6/12 months biopsy check-point and in the follow-up study. Statistical significance is also provided (χ^2 test, 95% confidence interval).

§ 9 patients, diagnosed with prostate cancer during the chemoprevention left the study to undergo therapy and were not subjected to the follow-up biopsy check. In addition, 12 patients were lost on follow-up due to drop out or because they refused to undergo prostate mapping.

§§ 1 patient, diagnosed with prostate cancer at 12 months biopsy check, left the study to undergo therapy and was not subjected to the follow up biopsy check. In addition, 16 patients were lost on follow-up due to drop out or because they refused to undergo prostate mapping.

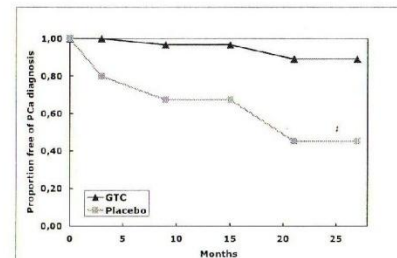


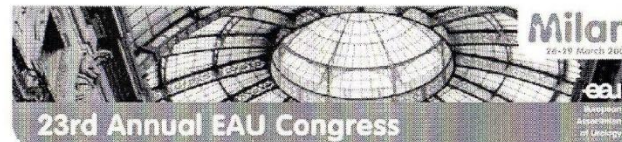
Figure 2: Kaplan-Meier curve showing the relative proportion of disease-free patients during the 1y clinical trial and 2ys after suspension of GTCs administration (follow-up study). Blue: GTCs arm, red: placebo arm.

REFERENCES

1. Caporali A, et al, *Carcinogenesis* 25, 2217-2224, 2004.
2. Gupta S, et al, *PNAS* 98, 10350-10355, 2001.
3. Bettuzzi S, et al, *Cancer Res* 66, 1234-1240, 2006.

ACKNOWLEDGMENT

We are indebted to the 22 volunteers who participated in this study. We thanks Dr. Marco Friggeri for statistical analysis.



Катехины зеленого чая (1)

| | CHEMOPREVENTION STUDY | | | 2 YS FOLLOW-UP | | |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| | 6 M biopsy check | 12 M biopsy check | Total PCa/ Enrolled men | Follow-up biopsy check | Total PCa/ Enrolled men | Prevalence of PCa |
| GTCs | 0/30 | 1/30 | 1/30 | 1/13 ^{SS} | 2/30 | 6,7 % |
| Placebo | 6/30 | 3/24 | 9/30 | 2/9 ^S | 11/30 | 36,7 % |
| P value < (Placebo vs GTCs) | | | | | | 0,01 |

- В исследование включено 60 пациентов с HG-PIN
- 30 - экстракт катехинов зеленого чая
- 30 – плацебо
- Биопсия простаты – каждые 6 мес
- Наблюдение – 2 года

Катехины зеленого чая (2)

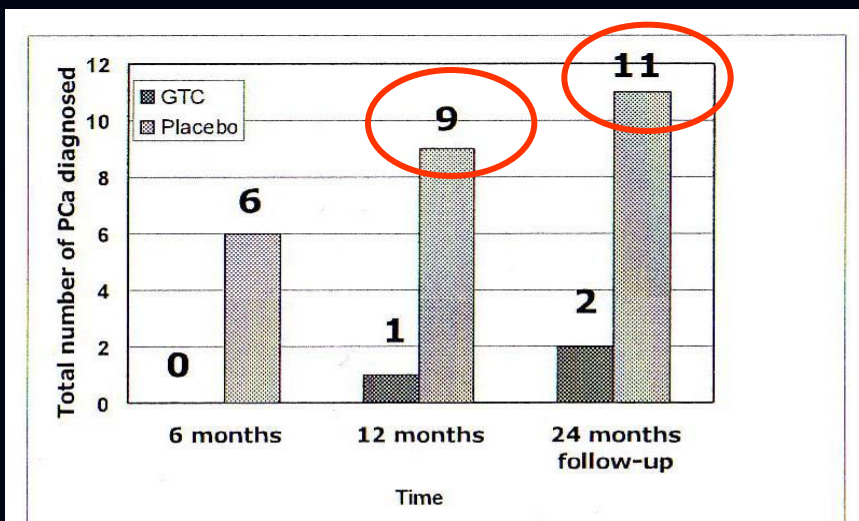


Figure 1: Total PCa diagnosed in placebo and GTCs arm at 6 and 12 months of chemoprevention and 2 years after the end of the chemoprevention study (24 months follow-up).

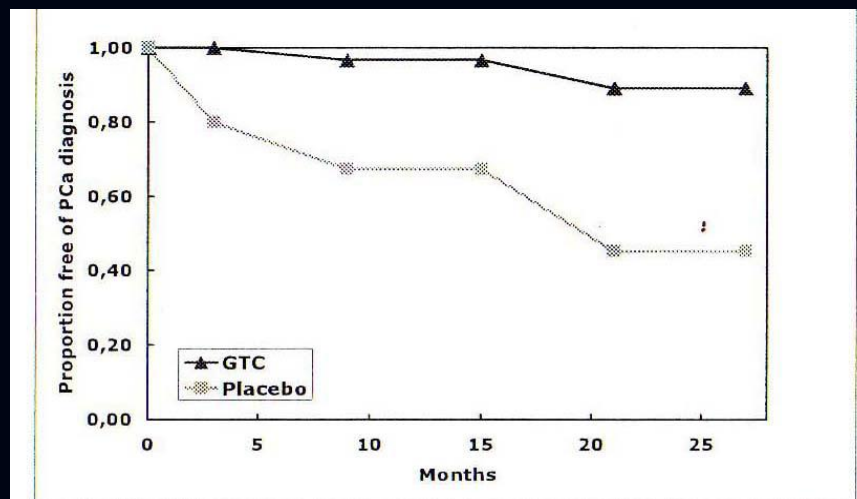


Figure2: Kaplan-Meier curve showing the relative proportion of disease-free patients during the 1y clinical trial and 2ys after suspension of GTCs administration (follow-up study). Blue: GTCs arm, red: placebo arm.

Достоверное уменьшение числа пациентов с диагностированным РПЖ в группе получавшей экстракт катехинов зеленого чая по сравнению с плацебо



• In Vivo. 2008 Jul-Aug;22(4):441-5 Bradlow HL.

Review. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer.

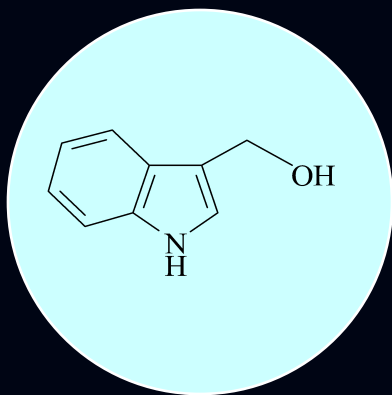


• Eur Urol. 2008 Aug;54(2):472-3 Brausi M, Rizzi F. et al.

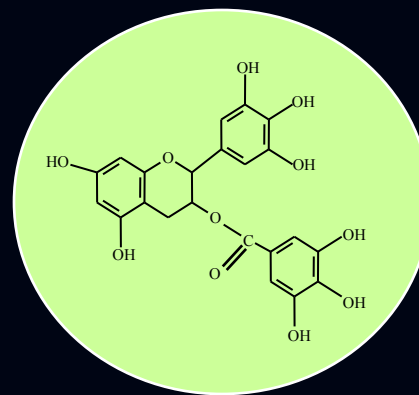
Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update.

Состав ИндигалПлюс

1. Индол-3-карбинол (I3C),
100 мг



2. Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), 70 мг



3. Экстракт из плодов пальмы ползучей *Serenoa repens*
(200 мг в одной капсуле)



Повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Механизм, обеспечивающий резистентность

Действие компонентов ИндигалПлюс

Синтез ферментов, расщепляющих антибиотик (пенициллиназа *Staphylococcus aureus*)¹

Ингибирование активности ферментов²

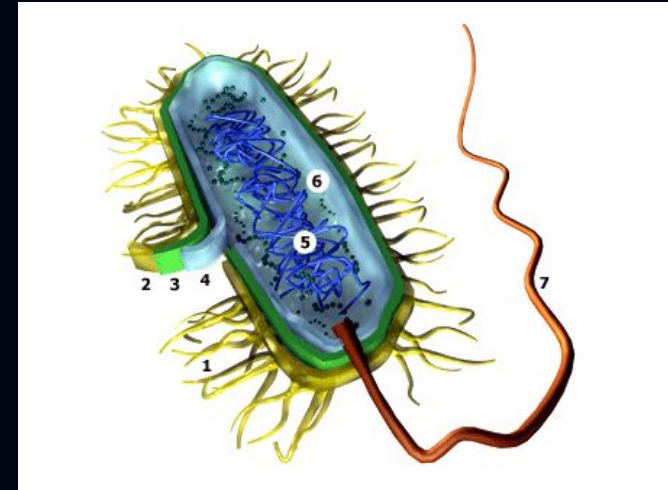
Синтез белков-транспортеров, которые переносят антибиотик из бактериальной клетки во внешнюю среду

Снижение активности белков-транспортеров

1. Hu Z.Q., Zhao W.H., Asano N. et al. (2002) **Epigallocatechin gallate** synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(2), 558-560;
2. Roccaro A.S., Blanco A.R., Giuliano F. et al. (2004) **Epigallocatechin-gallate** enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(6), 1968-1973;

Собственная антибактериальная активность EGCG

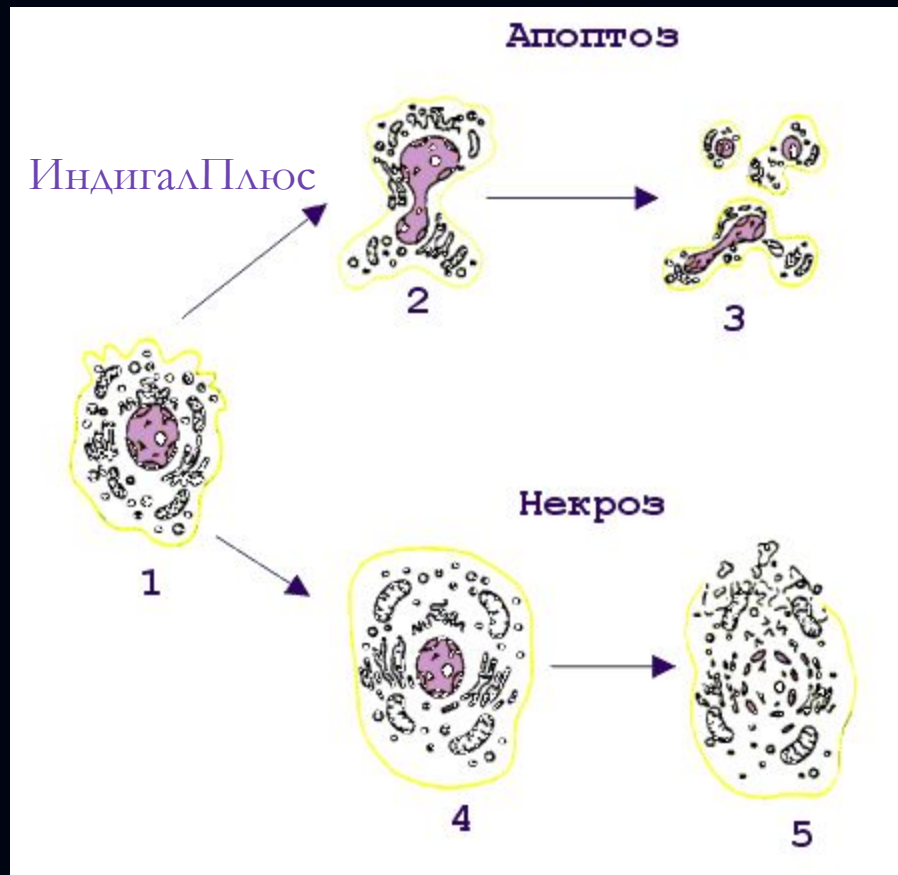
1. EGCG встраивается в мембрану бактериальной клетки и снижает как вирулентность, так и резистентность к антимикробным агентам
2. EGCG способствует утолщению клеточной стенки бактерий *S. aureus*, включая резистентную форму
3. EGCG ингибирует ДНК-гиразу (белок, необходимый для синтеза ДНК и деления бактериальной клетки)



1,2. Taylor PW, Hamilton-Miller JM, Stapleton PD.(2005) Antimicrobial properties of green tea catechins. Food Sci Technol Bull.; 2:71-81.

3. Gradisar H, Pristovsek P, Plaper A, Jerala R.(2007) Green tea catechins inhibit bacterial DNA gyrase by interaction with its ATP binding site. J Med Chem.; 50(2):264-71.

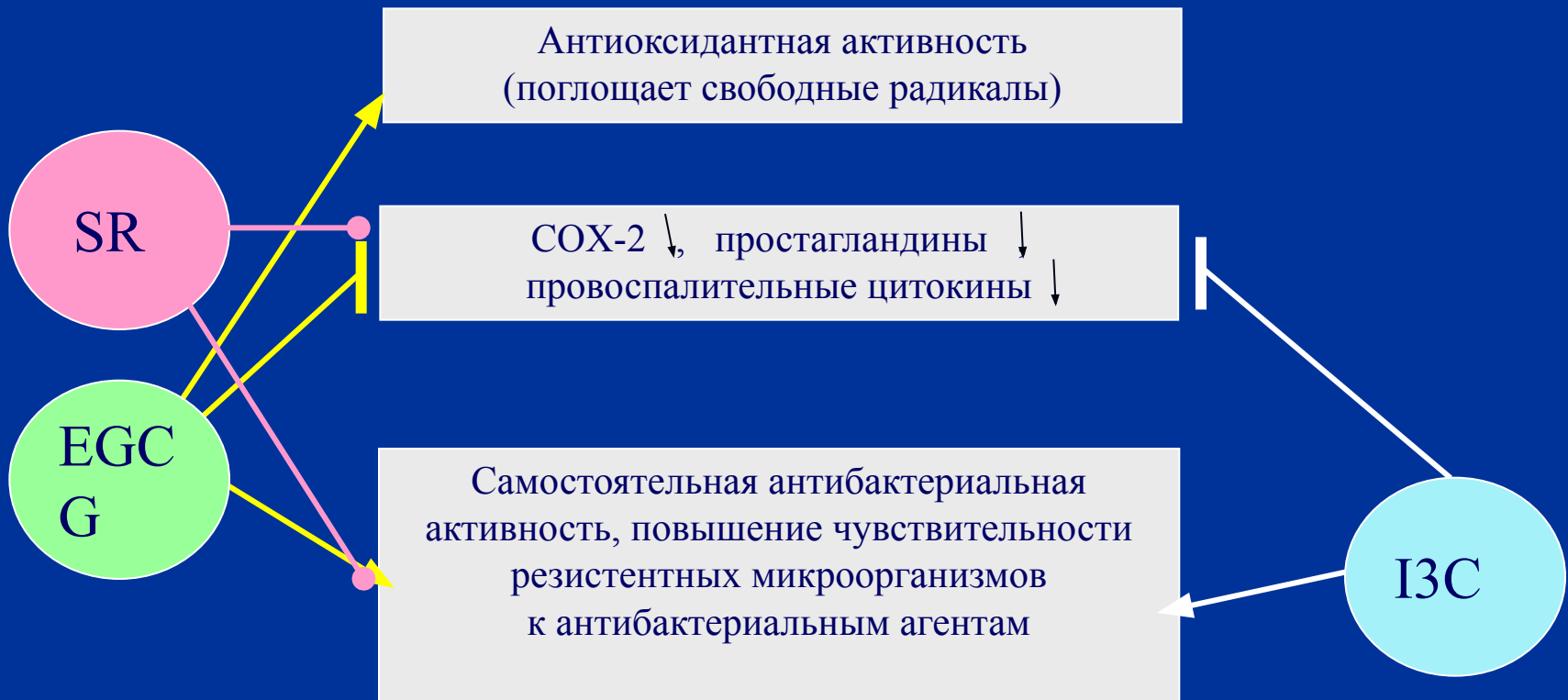
ИндигалПлюс стимулирует апоптоз инфицированных клеток



Макрофаги фагоцитируют
апоптотические тельца.
Инфекция не распространяется.

Мембрана клетки разрушается.
Бактерии инфицируют
соседние клетки.

ИндигалПлюс подавляет воспаление в тканях простаты



Экстракт из плодов пальмы ползучей *Serenoa repens*

- Обладает антиандрогенным действием
(природный ингибитор 5 α -редуктазы)
- Противовоспалительный и противоотечный эффекты
(ингибирование синтеза простагландинов)
- Подавляет деление клеток простатического эпителия



“ РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ
НЕВОЗМОЖНО БЕЗ ИЗУЧЕНИЯ И ИНТЕГРАЦИИ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

РОССИЙСКИЕ УЧЁНЫЕ ВНЕСЛИ И ПРОДОЛЖАЮТ
ВНОСИТЬ ОГРОМНЫЙ ВКЛАД В ИЗУЧЕНИЕ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ДИСЦИПЛИН .

ВНЕДРЕНИЕ ЭТИХ ДОСТИЖЕНИЙ В УРОЛОГИЮ
ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРОВ,
КОТОРЫЙ ПРИВЕДЕТ К НОВОМУ ПРОГРЕССУ В
НАШЕЙ ЛЮБИМОЙ ДИСЦИПЛИНЕ. ”

Академик Н.А. Лопаткин

Саратов, 14 мая 2009 года.



Из Москвы с Любовью и Уважением