

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ БИОАКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ НА ЭПИГЕНОМ: НУТРИЕНТ-ОПОСРЕДОВАННАЯ МОДУЛЯЦИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

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

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

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

Резюме. Аберантна генна регуляція за допомогою механізмів епігенезу може призводити до виникнення і розвитку хронічних неінфекційних патологічних процесів, зокрема онкологічних захворювань. Ензиматичне метилювання специфічних CpG-островків є найважливішою особливістю епігенетичного коду і експресії генів у процесі онкогенезу. Деякі біоактивні компоненти їжі відрізняються вираженою онкоінгібуючою активністю завдяки здатності редукувати процес гіперметилювання ДНК, блокуючи функції пухлина-асоційованих генів через механізми гальмування активності ферменту ДНК-метилтрансферази (DNMT). Поліфеноли (епігалокатехін-3-галлат, EGCG) зеленого чаю, геністеїн соєвого екстракту, а також ізотіоціанат з м'якоти хрону та ін. є біоактивними компонентами їжі, що модулюють функціонування епігенетичних процесів. Онкоінгібуючу активність генерують поліфеноли, призводячи до реактивації метильованих генів, що "мовчать", таких як p16^{INK4a} і гена рецептора ретиноевої кислоти-бета. Ефекти поліфенолів продуктів харчування, зокрема EGCG на DNMTs, пов'язані з прямим інгібуванням каталітичного центру молекули ферменту DNMT1, а також можуть залежати від опосередкованого впливу нутрієнтів на енергетичні метаболічні шляхи в клітині. Інверсія гіперметилюванням індукованої інактивації головних генів пухлинної супресії нутрієнтами інгібіторами DNMT1 може виявитися ефективним напрямком профілактики і терапії злоякісних новоутворень. У роботі сфокусовано основну увагу на аналізі ефектів біоактивних компонентів їжі в аспекті їх модулюючих впливів на метилювання ДНК при пухлинному рості. Це дозволило розширити розуміння основних механізмів впливу на епігеном нутрієнтів продуктів харчування.

Ключові слова: нутрієнти, епігеном, метилювання ДНК, гени пухлинної супресії

Резюме. Аберрантная генная регуляция с помощью механизмов эпигенеза может приводить к возникновению и развитию хронических неинфекционных патологических процессов, в том числе онкологических заболеваний. Эпигенетическое метилирование специфических CpG-островков является важнейшей особенностью эпигенетического кода и экспрессии генов в процессе онкогенеза. Некоторые биоактивные компоненты пищи отличаются выраженной онкоингибирующей активностью благодаря их способности редуцировать процесс гиперметилювания ДНК, блокируя функции опухоль-ассоциированных генов через механизмы торможения активности фермента ДНК-метилтрансферазы (DNMT). Полифенолы (эпигаллокатехин-3-галлат, EGCG) зеленого чая, генистеин соевого экстракта, а также изотиоцианат из мякоти хрена и др. являются биоактивными компонентами пищи, модулирующими функционирование эпигенетических процессов. Онкоингибирующую активность генерируют полифенолы, приводя к реактивации метилированных "молчащих" генов, таких как p16^{INK4a} и гена рецептора ретиноевой кислоты-бета. Эффекты полифенолов продуктов питания, в частности EGCG на DNMTs, связаны с прямым ингибированием каталитического центра молекулы фермента DNMT1, а также могут зависеть от опосредованного влияния нутриентов на энергетические метаболические пути в клетке. Инверсия гиперметилюванием-индуцированной инактивации главных генов опухолевой супрессии нутриентами ингибиторами DNMT1 может оказаться эффективным направлением профилактики и терапии злокачественных новообразований. В работе сфокусировано основное внимание на анализе эффектов биоактивных компонентов пищи в аспекте их модулирующих влияний на метилирование ДНК при опухолевом росте. Это позволило расширить понимание основных механизмов влияния на эпигеном нутриентов продуктов питания.

Ключевые слова: нутриенты, эпигеном, метилирование ДНК, гены опухолевой супрессии

Summary. Aberrant gene regulation by epigenetic mechanisms can develop as a result of pathological processes such as cancer. Methylation of CpG-islands is an important component of the epigenetic code and a number of genes become abnormally methylated during tumorigenesis. Some bioactive food components have been shown to have cancer-causing genes through their DNA methyltransferase (DNMT) inhibition properties. The dietary polyphenols, (-) epigallocatechin-3-gallate (EGCG) from green tea, genistein from soybean and possibly iso-thiocyanates from plant foods, are some examples of these bioactive food components modulated by epigenetic factors. The activity of cancer inhibition generated from dietary polyphenols is associated with gene reactivation through demethylation in the promoters of methylation-silenced genes such as p16^{INK4a} and retinoic acid receptor-β. The effects of dietary polyphenols such as EGCG on DNMTs appear to have their direct inhibition by interaction with the catalytic site of the DNMT1 molecule, and may also influence of methylation status indirectly through metabolic effects associated with energy metabolism. Therefore, reversal of hypermethylation-induced inactivation of key tumor suppression genes by dietary DNMT inhibition could be an effective approach to cancer prevention and therapy. In this analysis, we focus on advances in understanding the effects of dietary polyphenols on DNA methylation modulation during the process of cancer development, which will offer exciting new opportunities to explore the role of diet in influencing the biology of cancer and to understand the susceptibility of the human epigenome to dietary effects.

Key words: nutrients, epigenome, DNA methylation, tumor suppressor genes

В последнее время наметился определенный интерес к использованию нутриентов растительных продуктов питания для профилактики и терапии новообразований. Некоторые биоактивные компоненты пищи с ингибирующей ДНК-метилтрансферазу (DNMTs) активностью оказывали влияние на процесс метилирования ДНК и обеспечивали опухоль-ингибирующие реакции через реактивацию основных генов-супрессоров опухолевого роста.

К числу этих соединений стали относить эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и генистеин, обнаруженные в зеленом чае и сою-содержащих продуктах, а также некоторых фруктах и овощах. В данном сообщении рассмотрены сведения по использованию этих и других соединений в целях профилактики рака, включая механизмы модуляции эпигенеза в клетках культуры (*in vitro*), а также в экспериментально-клинических исследованиях (*in vivo*).

Метилирование ДНК –ключевой механизм эпигенетической регуляции и опухолевый процесс

Эпигенетика — это относительно новая область молекулярной биологии, изучающая механизмы регуляции генной активности и наследования, которые не зависят от изменений в нуклеотидной последовательности ДНК [2]. Известно, что набор генов одного индивидуума содержит абсолютно идентичную информацию. Однако клетки различных органов и тканей, имея полученный по наследству набор хромосом, в процессе развития и функционирования экспрессируют различные гены. Такое многообразие способов выражения генетической информации достигается в том числе с помощью эпигенетической регуляции.

Эпигенетическая регуляция –это эволюционный процесс, механизмы которого обеспечивают изменения в спектре экспрессии генов, возникающие в процессе развития тканей организма и не связанные с изменениями в структуре ДНК. Отмечено, что мутагенные изменения в спектре экспрессирующихся генов наблюдаются также по мере старения организма и при многих хронических неинфекционных патологических состояниях, что является одной из главных причин необратимости некоторых из них (в первую очередь онкологических заболеваний) [3].

Исследования последних лет позволили сделать вывод о том, что экспрессия генов в процессе дифференцировки претерпевает изменения и в измененном виде через митоз передается дочерним клеткам с помощью двух важнейших эпигенетических механизмов: метилирования ДНК и модификации (ацетилирования) гистонов [4].

Известно, что эпигенетические сигналы влияют на ремоделирование структуры хроматина [5, 6]. Специфическая модификация гистонов происхо-

дит в результате их ацетилирования, а также метилирования, фосфорилирования и убиквитинилирования лизиновых, аргининовых и сериновых остатков в хвостовых участках гистонов, являющихся сайтами метилирования, универсальными для всех эукариот [5, 7]. Уровни метилирования ДНК отличаются тканевой и клеточной специфичностью и генерируются *de novo* в результате событий метилирования/деметилирования в клетке.

Процесс метилирования ДНК является ключевым механизмом эпигенетической регуляции. Он заключается в ковалентном присоединении метильной группы по С5-положению цитозина в составе динуклеотида CpG (цитозин-фосфат-гуанозин). Динуклеотидные сочетания CpG могут быть локализованы как в регуляторных (промоторных) участках генов, так и на всем остальном протяжении молекулы ДНК. Примерно 50% генов млекопитающих в составе своих промоторов содержат динуклеотид CpG. Если CpG-островки находятся в неметилированном состоянии, наблюдается активная экспрессия соответствующего гена. Присоединение метильной группы к цитозину CpG-островков, напротив, подавляет экспрессию генов и приводит их в статус "молчащих".

Метилирование цитозинов в составе пары CpG осуществляется при помощи специального фермента ДНК-метилтрансферазы (DNMT), а точнее, семейства из трех изоферментов – DNMT1, DNMT3 α , DNMT3 β . В условиях как *in vitro*, так и *in vivo* уровень экспрессии и активность DNMT1 специфично высоки при многих злокачественных новообразованиях [9, 10, 11].

Повышенный уровень DNMT-опосредованного ДНК-метилирования однозначно связывается с повышенной опухолеобразующей (малигнизирующей) активностью клеток млекопитающих. Напротив, ингибирование DNMT (особенно изоформы DNMT1) блокирует гиперметилирование вновь синтезированных ДНК-цепей, в результате чего происходит снижение общего уровня метилирования генома и реэкспрессия "молчащих" генов [11, 12].

Гиперметилирование генов чаще всего возникает в области промоторных участков опухоль-супрессорных генов, а также большого числа генов, контролирующих ключевые события патологической клеточной пролиферации и канцерогенеза (гормональный ответ, клеточный цикл, апоптоз, процессы клеточной инвазии и репарации поврежденной ДНК) [13]. В связи с этим важно отметить новое направление противоопухолевой терапии, разрабатываемое в последнее время, основанное на применении специфических ингибиторов ДНК-метилтрансфераз (синтетических аналогов нуклеозидов) и получившее ограниченное использование из-за высокой токсичности данных соединений и возникающих отрицательных побочных эффектов [14].

Однако ДНК-метилирование клеточного генома имеет и обратную сторону. Дело в том, что в нормальной клетке многие потенциальные онкогены находятся в неактивном состоянии именно благодаря их метилированию. Кроме того, в транскрипционно неактивном "молчащем", но метилированном, состоянии находятся и т.н. "повторяющиеся" участки ДНК, составляющие до 50% от общего генома у млекопитающих [15].

При канцерогенезе, как правило, отмечается двойная аномалия ДНК-метилирования. С одной стороны, выявлено повышенное "региональное" метилирование в промоторных или других, непромоторных, участках ДНК. При этом гиперметилирование, как правило, связывается с инактивацией генов, контролирующих противоопухолевую клеточную активность, в частности опухоль-супрессорных генов – регуляторов клеточного цикла (p16, p14, p15), а также генов, опосредующих репарацию поврежденных участков ДНК (hMLH1, BRCA1, MGMT), апоптоз (DAPR, APAF1), метаболизм канцерогенов (GSTP1), гормональный ответ (RAR β) и клеточную адгезию (CDH1, CDH3) [16, 17]. Следствием же повышения гипометилирования (и вытекающей отсюда повышенной экспрессии онкогенов, а также активация процесса копирования аберрантных повторов ДНК) является рост нестабильности генома [18].

Как было отмечено ранее, метилирование ДНК является энзиматическим процессом, контролируемым ДНК-метилтрансферазой. Процесс деметилирования, по-видимому, также связан с энзиматическими реакциями. Идентифицирован процессивный энзим (ДНК-деметилаза), который участвует в процессах т.н. глобального гипометилирования [19, 20]. Однако полная картина каталитического процесса и энзиматического ответа при деметилировании до настоящего времени остается не выясненной.

ДНК-метилирование является важнейшим эпигенетическим детерминантом в генной экспрессии, который сохраняет стабильность ДНК во многих биологических процессах и, в частности, таких как геномный импринтинг, генный сайленсинг и клеточная пролиферация [21, 22, 23].

Импринтинг – это процесс, происходящий в результате привнесения в нуклеотидную последовательность ДНК или введения эпигенетических меток в ген, который приводит к его моноаллельной экспрессии, т.е. к экспрессии гена только одного родителя. Геномный импринтинг часто называют еще гаметным или родительским импринтингом. Его механизм остается малоизвестным, однако имеется определенная связь между родителем-специфическим метилированием ДНК, происходящим при развитии половых клеток и родителем-специфическим сайленсингом соответствующих генов. Нарушение импринтинга может при-

водить к врожденным порокам развития. В поддержании состояния импринтинга в соматических клетках участвуют механизмы метилирования ДНК и модификации гистонов [22].

Метилирование ДНК тесно связано с сайленсингом (подавлением экспрессии) генов. Возможно, оно не является его причиной, а лишь следствием. Метилирование "молчащих" генов в инактивированной X-хромосоме происходит после сайленсинга генов, а не до него. Предполагается, что механизм метилирования распознает молчащие гены, а метилирование их промоторных участков необходимо для обеспечения их необратимого инактивирования в соматических клетках [21].

Процесс метилирования предотвращает связывание факторов транскрипции в промоторных областях и, напротив, дает сигнал для связывания белков, обеспечивающих более надежную репрессию генов. Области неметилированной ДНК, наоборот, связаны с активно работающими генами. Промоторы этих генов не подвержены метилированию *de novo*, поскольку его механизм не предполагает связывания со структурами активного хроматина, включающими ацетилирование нуклеосомных гистонов [2].

Неспособность точно воспроизводить метилированное или неметилированное состояние конкретных CpG-островков приводит к изменению экспрессии генов и фенотипа у животных и человека. До сих пор не вполне ясно, какие механизмы обеспечивают поддержание или изменение метилирования в данном локусе. Однако известно, что метилирование ДНК в конечном счете может приводить к генетической нестабильности и опухолевому росту через механизмы эпигенетической инактивации (репрессии) гиперметилирования промоторных участков опухоль-зависимых генов [20]. Среди них известны гены опухолевой супрессии – контроля клеточного цикла (p21^{WAF1/CIP1}, p16^{INK4 α}), регулятора роста (RASSF1A, RAS association domain family 1A), а также ген рецептора-бета ретиноевой кислоты (RAR β). К тому же, активация гипометилированного участка онкогена приводит к инициации опухолевого роста [13]. Абберрантное метилирование ДНК иницируется в специфических генах практически во всех опухолях, что свидетельствует о том, что данные изменения могут служить молекулярными маркерами для стратегий предупреждения и лечения злокачественных новообразований.

Эффекты фитонутриентов продуктов питания на метилирование ДНК

Абберрантные паттерны и дисрегуляция метилирования ДНК обеспечивают ее стабильность, а также наследуемый транскрипционный сайленсинг ассоциированных генов в процессе онкогенеза [25, 25]. Поэтому продукты питания, которые

способствуют влиянию на процесс метилирования ДНК, могут затрагивать канцерогенез благодаря регуляции экспрессии опухоль-ассоциированных генов. Совершенствование терапевтических подходов с целью модуляции эпигенетических механизмов, в частности, таргетирования активности DNMTs открывает существенные возможности при использовании растительных экстрактов в альтернативной профилактике и терапии злокачественных новообразований.

Важные данные, свидетельствующие о возможностях нутриент-зависимой модуляции эпигенетического статуса, были получены в эксперименте на животных (мыши), которые являются носителями жизнеспособных (т.н. "желтых" или "agouti") генов [27]. Функцией agouti-гена в условиях нормы является поддержание окраски волосяного покрова, благодаря индукции мутаций в специфическом локусе agouti-гена, обеспечивающего избыток желтого пигмента волосяным покровом, на фоне поддержания системных эффектов (ожирение, уязвимость к возникновению бластом).

Отдельные аллели agouti-генов (A^{IAP} и A^{by}) выявляются с помощью вставочных ретровирусных элементов IAP ("Intracisternal A Particle"), встраиваемых внутрь гена. Цвет волосяного покрова мышей-носителей данных аллелей варьирует при этом от тотального желтого до желтого в крапинку (ген "дикого" типа), что связывается со статусом метилирования IAP в них. Когда процесс метилирования затрагивает аллели гена дикого типа, генная экспрессия выявляется только в волосяных фолликулах. Когда неметилированные гены экспрессированы тотально, то выявляется фенотип классического agouti-синдрома, а переходные уровни метилирования обуславливают появление признака пятнистости. Поэтому цвет волосяного покрова и другие признаки фенотипа agouti-синдрома напрямую свидетельствуют о состоянии метилирования аллелей. В этой связи A^{IAP} -модельная система стала активно использоваться для анализа эпигенетических реакций у млекопитающих в ответ на действие диетических добавок, содержащих доноры метильных групп (в частности, фолатов).

В ряде исследований было продемонстрировано, что определенные биоактивные компоненты пищи тормозили пролиферативную активность клеток при опухолевом росте, затрагивая эпигенетические сигнальные каскады *in vitro* и *in vivo* [28, 29]. Так, полифенол зеленого чая эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) оказался в числе важных ингредиентов –ингибиторов канцерогенеза, благодаря EGCG-зависимой инициации эпигенетического контроля. Выявлено, что EGCG реверсировал гиперметилирование CpG-островков во многих метилированием-инактивированных генах и реактивировал экспрессию этих генов благода-

ря торможению DNMT1-зависимой энзиматической активности [30].

Имеются данные о том, что EGCG регулирует экспрессию генов через механизм ремоделирования хроматина, подтверждая этим свою противоопухолевую эффективность благодаря эпигенетическим механизмам. Другой биоактивный компонент пищи –генистеин (изофлавоноид сои) –тормозил канцерогенез путем влияния на эпигенетический контроль роста опухолевых клеток [31, 32].

Процессы метилирования клеточной ДНК включают серию каталитических реакций (метаболизма углерода, образования пула метильных групп, молекул S-аденозилметионина –SAM и реакций переноса метильных групп) (рисунок). В результате переноса метильных групп, SAM конвертируется в S-аденозилгомоцистеин (SAH), молекулы которого присоединяются с высокой аффинностью к ДНК-метилтрансферазе и индуцируют образование ингибирующей активности DNMTs продукта [33]. При этом отношение SAM:SAH является важнейшим детерминантом выраженности процесса метилирования. Поэтому при патологических состояниях, таких как предопухолевый процесс, оптимальное потребление метилирование-регулирующих биоактивных пищевых продуктов может интерферировать с канцерогенезом, обеспечивая преобладание реакций, предупреждающих развитие канцерогенеза.

Фолаты. Продукты питания, содержащие доноры метильных групп, такие как фолаты, витамин B_{12} и многие другие соединения, могут быть использованы в процессах синтеза SAM [34]. Фолат –это синтетическая форма фолиевой кислоты, водорастворимого витамина группы В. Фолиевая кислота содержится в составе отдельных продуктов питания (в зеленых овощах, в бобовых, хлебе из муки грубого помола, входит в состав меда) или пищевых добавок и крайне необходима для процесса репликации ДНК, нарушение которого увеличивает опасность развития опухолей [35]. 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF), преобладающая форма фолата в плазме, обеспечивает метильными группами синтез метионина и S-аденозилметионина (SAM), который является универсальным донором метильных групп.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что фолатный дефицит играет большую роль в возникновении опухолей различных локализаций (колоректальный рак, новообразований легких, поджелудочной железы, пищевода, желудка, шейки матки, молочных желез), а также нейробластомы и лейкемии [36–42]. Эти изменения происходят в результате аномальных процессов синтеза НК и ДНК-метилирования, связанных со сниженным фолатным статусом, что было выявлено в исследованиях по анализу взаимосвязей между содержанием фолатов и состоянием эпигенома человека *in vitro* и *in vivo*.

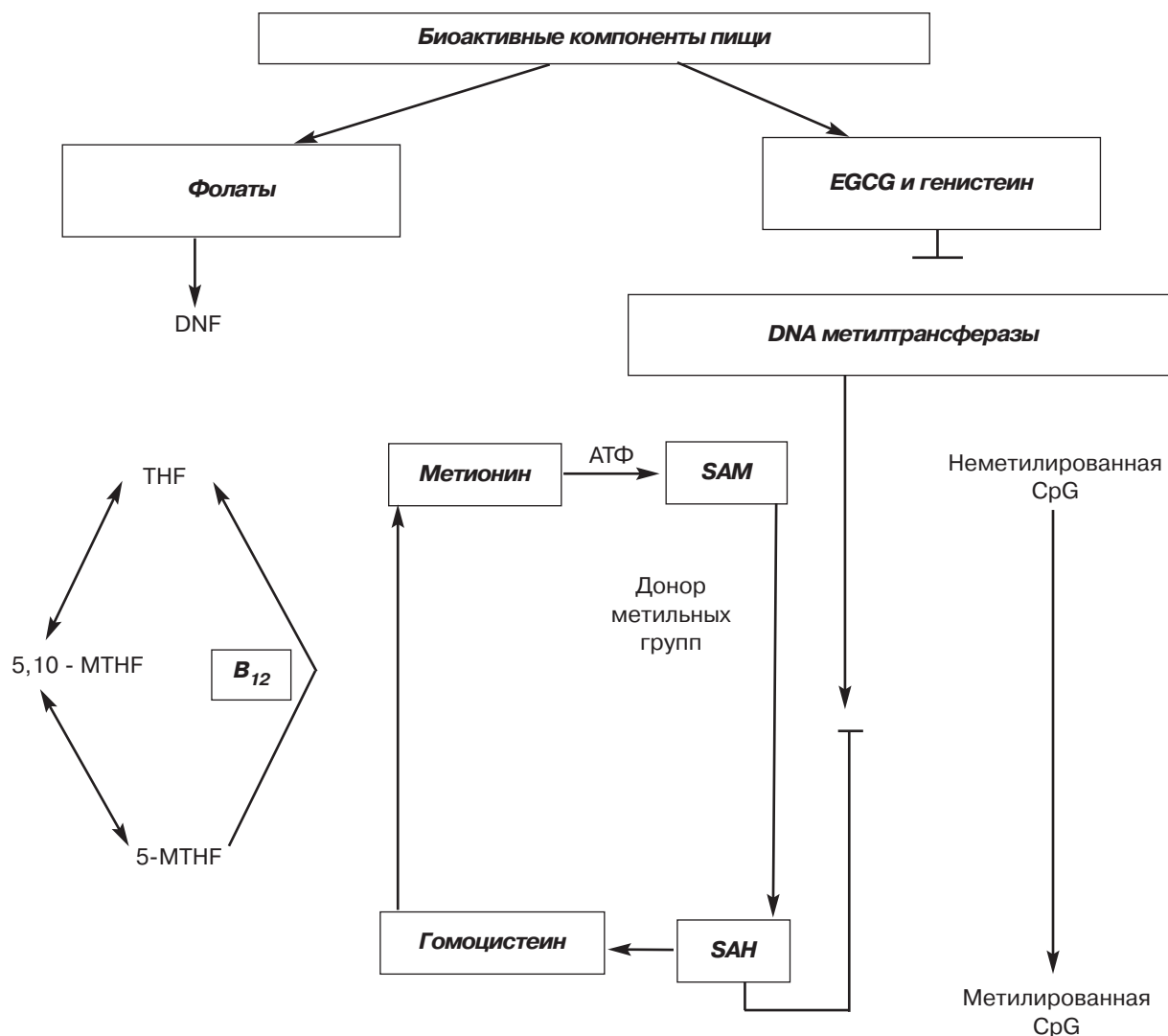


Рисунок. Влияние биоактивных продуктов питания на процесс метилирования ДНК [33].

Метионин восстанавливает метилирование гомоцистеина. Фолаты и витамин B_{12} участвуют в синтезе 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), который доставляет метильные группы для синтеза метионина и к S-аденозилметионину (SAM), который является универсальным метильным донором процессов биологического метилирования. Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и генистеин ингибируют активность ДНК-метилтрансферазы (DNMT) и тормозит метилирование ДНК DNF – дигидрофолат; TNF – тетрагидрофолат

В A^{IAP} -модельной системе, которая рассматривалась ранее, регистрировались изменения метилирования (под контролем дефицита фолатов) пищевыми добавками [43, 44]. В работе [45] авторы отметили, что процесс скормливания беременных мышей пищевыми добавками, содержащими молекулы доноров метильных групп (фолат, метионин, холин, витамин B_{12}), способствовал преобладанию в потомстве паттерна IAP-зависимого метилирования ДНК, а также изменению цвета волосяного покрова у мышей –носителей IAP-аллелей, по сравнению с материнскими особями. Подобные изменения наблюдались в другой линии ("Axin

Fused") мышей, где была выявлена картина повышения метилирования CpG-островков промоторных участков Axin Fu-гена [46]. Однако скормливание мышей фолат-дефицитным кормом приводило к достоверному ген-специфическому метилированию ДНК в печеночных клетках, что свидетельствовало о место-специфической зависимости ответов различных клеток на метилирование ДНК при дефиците фолатов [47].

Многие авторы изучали состояние метилирования ДНК в ответ на дефицит фолатов и/или на фоне приема пищевых добавок у человека [48, 49]. В целом, оказалось, что дефицит фолатов ассоции-

ирован с гипометилированием ДНК в пределах обширных участков генома. Однако, в исследованиях с фолат-содержащими пищевыми добавками выявлена их неоднозначная эффективность влияния на ДНК-метилирование [50, 51], подтверждая этим, что временные и дозовые особенности приема фолатов крайне важны в контроле механизмов канцерогенеза. Кроме того, высокая дозировка фолатов в составе пищевых добавок способствовала промоции канцерогенеза, если их введение осуществляли после диагностики предрака [52]. Поэтому оптимальное время приема фолат-содержащих пищевых добавок имеет большое значение в реализации их важной роли в защите здоровья человека.

Полифенолы. Фолат-содержащие соединения представляют обширную группу продуктов метаболизма растительного мира. В последнее время большой практический интерес вызвали антиокислительные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства полифенолов продуктов питания [53–57].

Для всех растительных фенолов фенилаланин или его основной предшественник –шикимовая кислота являются промежуточными продуктами их биосинтеза. Фенольные соединения разделяются на 10 различных классов, исходя из химической структуры, и включают: катехины, фенольные кислоты и их производные, флавоноиды, стилбены, лигнаны и другие [58]. В данном аналитическом сообщении мы подвергли углубленному анализу только некоторые из них, которые обладают свойствами ингибировать DNMT-энзиматическую активность.

В многочисленных исследованиях последних лет продемонстрированы онкопрофилактические и противоопухолевые свойства катехинов (эпикатехин, ЕС, эпигаллокатехин-3-галлат, EGCG) зеленого чая. В этих работах выявлена положительная связь между регулярным приемом зеленого чая и снижением заболеваемости опухолями желудка, пищевода, поджелудочной железы, легких, яичников, а также колоректальным раком и новообразованиями кожи [58–60].

EGCG рассматривается в качестве наиболее эффективного фитонутриента зеленого чая с высокой опухоль-ингибирующей активностью [65–67]. Обсуждаются вероятные механизмы антибластомной активности EGCG, которые включают: торможение клеточного окислительного стресса, редукцию пролиферации опухолевых клеток, ингибирование ангиогенеза и регуляцию внутриклеточной сигнальной трансдукции [64].

Эпигаллокатехин-3-галлат в клетках рака пищевода человека снижал активность фермента DNMT1, приводя к гипометилированию ДНК и реэкспрессии генов, в том числе генов-супрессоров опухолевого роста (p16^{INKα}, RAR^β, MGMT и hMLH1)

[61–63]. Подобные эффекты отмечены в нескольких линиях клеток рака предстательной железы, толстой кишки, легких и молочных желез [67–73].

Наряду со снижением регуляции генов-промоторов опухолевого роста, EGCG оказывал аналогичный эффект на энзиматический белок hTERT ("human telomerase reverse transcriptase") –ингибитор активности теломеразы, благодаря снижению метилирования его промоторных участков [68]. Известно, что гиперметилирование промоторных участков генов в основном ассоциируется с подавлением их экспрессии. Однако процесс метилирования hTERT не сопровождается снижением его ингибирующей активности [74].

Ранее была показана способность EGCG тормозить экспрессию протоонкогенов через процесс метилирования их ДНК. В дальнейшем выявлена возможность EGCG-зависимого ингибирования ультрафиолетовым светом (УФО,В) –индуцированного гипометилирования ДНК в клетках (линия SKN-1) у мышей [75]. У больных раком желудка отмечено метилирование CDX2-гена, что коррелировало с низким потреблением полифенолов зеленого чая [76].

Сравнительно недавно были изучены онкопрофилактические свойства полифенолов зеленого чая, как факторов-регуляторов эпигенеза в клинических многоцентровых исследованиях [77]. Необходимо отметить, что непосредственное (прямое) ингибирование энзиматической активности DNMT эпигаллокатехин-3-галлатом зеленого чая оказалось наиболее выраженным по сравнению с другими полифенолами. В то же время было установлено положительное влияние регулярного потребления полифенолов зеленого чая, которое инициировало повышение уровня SAH и гомоцистеина, а также соответствующее торможение реакции метилирования ДНК у человека [78], что подтверждало возможности непрямого (опосредованного) влияния EGCG на процесс метилирования ДНК.

Данные различия путей влияния EGCG на эпигенез получили подтверждение в экспериментах на животных, в которых продемонстрировано EGCG-зависимое умеренное снижение уровней SAM (без повышения уровней SAH) в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, на фоне алкоголизации мышей [62]. К тому же, внутрижелудочное однократное введение высоких дозировок EGCG существенно повышало уровни гомоцистеина в плазме, на фоне снижения уровней метионина в плазме, а также SAM/SAH в тонком кишечнике. Однако такие высокие концентрации (~4.000–4200 мг) EGCG, что соответствует 20–35 упаковкам зеленого чая на прием, могут привести к развитию хронических реакций у человека.

Генистеин сои. Биоактивный продукт сои генистеин является флавоноидом, входящим в состав фенольных соединений [58]. Его связывают с низ-

кой заболеваемостью и смертностью от рака молочных желез у азиаток, часто употребляющих соевые продукты в составе пищи [79]. Генистеин способствует профилактике возникновения и развития бластомных клеток *in vitro*, включая клетки рака предстательной железы, пищевода и тонкой кишки [80]. Возможный механизм антипролиферативной активности генистеина обусловлен способностью предупреждать появление мутаций ДНК, редуцировать пролиферацию опухолевых клеток, ингибировать ангиогенез и активировать процессы дифференцировки [81].

Одним из потенциальных механизмов, заслуживающих внимание, оказался механизм генистеин-опосредованной активации генной транскрипции, модулированной эпигенетическими событиями, в рамках ДНК-метилирования и/или модификации хроматина [31, 32, 82].

Пищевые генистеин-содержащие добавки, присутствующие в рационе питания животных при гестации, способствовали изменению цвета волосяного покрова у жизнеспособного потомства желтых *agouti*-мышей, что свидетельствовало о действии нутриента в раннем эмбриональном периоде [83]. Генистеин-содержащий рацион позволял у мышей C57Bl/6J "стирать" паттерн метилирования ДНК специфических генов в клетках предстательной железы, предупреждая развитие пролиферативных реакций [84]. Выявлена способность генистеина ингибировать активность DNMT1 и реверсировать aberrантное ДНК-метилирование в клетках рака пищевода и предстательной железы на фоне реактивации экспрессии генов ($p16^{INK\alpha}$, RAR β , MGMT, PTEN и CYLD), а также ацетилирования гистонов [31, 85].

По данным эпидемиологических исследований, соблюдение сою-содержащего рациона питания в период полового созревания женщин стратифицировало в последующем риск развития рака молочной железы [86].

Выявлена генистеин-опосредованная супрессия транскрипции hTERT на фоне ингибирования активности теломеразы и экспрессии DNMT1 в клетках рака молочных желез у человека [32]. Торможение генистеином экспрессии DNMT1 оказалось менее эффективным по сравнению с использованием EGCG, благодаря его выраженной деметилирующей активности, которая инициировала реактивацию метилированных "молчащих" (транскрипционно неактивных) генов. Однако важной особенностью генистеина является высокая стабильность данного нутриента в клетках культуры (*in vitro*), что позволяет поддерживать его более значительную внутриклеточную концентрацию по сравнению с EGCG [62].

Необходимо отметить, что наряду с EGCG и генистеином, способность к ингибированию активности фермента DNMT1 выявлена у других фе-

нольных соединений, находящихся в составе многих свежих фруктов и овощей, а также фруктовых напитков [68, 87]. В состав биоактивных компонентов пищевых продуктов входят: мирицитин, кверцетин, гесперетин, нарингенин, апигенин, лютеолин, а также куркумин, гидроксигалловая кислота и др. Все эти нутриенты оказались более "легкими" ингибиторами активности DNMT1 прямого действия, по сравнению с EGCG, так как не могут образовывать устойчивые координационные связи с каталитическим центром DNMT1-фермента.

Селен. Важный микроэлемент, который входит в состав большинства гормонов и ферментов. Пищевые источники селена включают фисташки, кокос, чеснок, морская рыба, белые грибы, яйца, неочищенный рис. Селен отличается выраженной антиоксидантной активностью и проапоптотическим потенциалом [88, 89].

Обнаружены онкопротекторные свойства селена, выражающиеся в промоции метилирования генов ($p53$ и $p16$), что подтверждает его ключевой механизм онкопрофилактической активности [90]. Также выявлена его способность ингибировать энзиматическую активность DNMT1 как непосредственным взаимодействием с данным ферментом, так и путем опосредованного влияния на SAM/SAH отношение, через регуляцию метаболизма гомоцистеина плазмы [91].

Изотиоцианаты. Овощи семейства крестоцветных (капуста, брокколи, горчица, хрен и др.) содержат производные глюкозинолатов – изотиоцианаты, которые определяют стратификацию риска возникновения и развития онкозаболеваний [92]. Фенитилизотиоцианаты (PEITC), гидролитическое глюкозинолатное производное, способствовали редукции клеточного роста опухолей предстательной железы в условиях *in vitro* и *in vivo* [93].

Данные последних лет свидетельствуют о том, что PEITC вызывает реактивацию экспрессии гена глутатион S-трансферазы 1 (GSTP1) – клеточного фактора процесса детоксикации, осуществляемую путем индукции гипометилирования промоторных участков GSTP1-гена в клетках рака предстательной железы [94]. Однако тонкие молекулярные механизмы влияния изотиоцианатов на процесс метилирования ДНК остаются малоисследованными.

Заключение

В отличие от мутаций, необратимо меняющих структуру генов, эпигенетические модификации, в частности, процессы ДНК-метилирования, являются потенциально обратимыми. Данное свойство делает эти процессы чрезвычайно привлекательными для таргетной противоопухолевой терапии.

Один из вероятных механизмов инициации канцерогенеза состоит в активации системы промоторного метилирования ДНК. И, следовательно,

одним из важнейших направлений профилактики рака является контроль процессов ДНК-метиляции.

Многолетние наблюдения эпидемиологов свидетельствуют о том, что традиционные привычки в питании вносят существенный вклад в показатели смертности от опухолей в различных странах. Статистические данные достоверно указывают на то, что в тех регионах земного шара, где традиционно употребляют морепродукты, сырые овощи, фрукты, зеленый чай (страны Средиземноморья, Юго-Восточной Азии), уровни онкологической заболеваемости гораздо ниже, чем в европейских странах и Америке. Современные технологии приготовления пищи, стремление к увеличению ее сроков годности, добавки консервантов, искусственных красителей и различных стабилизаторов, а также усилителей вкуса оказывают отрицательное влияние на здоровье человека. Изучение

заболеваемости эмигрантов также подтверждает эти выводы: смена традиционной диеты влечет за собой развитие тех же заболеваний, которыми страдает местное население.

Не возникает сомнения, что характер питания влияет на огромное количество процессов, происходящих в организме. Сегодня уже очевидно, что это влияние распространяется и на субмолекулярном уровне. Оно заключается в изменении характера метилирования и, как следствие, уровней экспрессии хромосомных генов, ответственных за клеточную выживаемость и онкопротекцию.

Будущие исследования могут помочь уточнить механизмы комбинированного влияния различных нутриентов продуктов питания, используемых в качестве эпигенетических индукторов при опухолевом росте, на основании проведения многоцентровых клинических программ в рамках доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nutrition, Epigenetic Mechanisms, and Human Disease / ed. by N. Maulik, G. Maulik. – Boca Raton : CRC Press. – 442 p.
2. Epigenetic Aspects of Chronic Diseases / ed. by H. I. Roach, F. Bronner, R. O. Oreffo. – New York : Springer, 2011. – 336 p.
3. Epigenetics : Mechanisms, Functions and Human Effects / eds. : B. Pinter, Z. Meszaros. – New York : Nova Science Publ., 2010. – 303 p.
4. Epigenetic therapy: histone acetylation, DNA methylation and anti-cancer drug discovery / A. Ganesan, L. Nolan, S. J. Crabb, G. Packham // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2009. – 9(8). – P. 963–981.
5. Narlikar G. J. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription / G. J. Narlikar, H. Y. Fan, R. E. Kingston // *Cell*. – 2002. – 108(4). – 475–487.
6. Gangaraju V. K. Mechanisms of ATP dependent chromatin remodeling / V. K. Gangaraju, B. Bartholomew // *Mutat. Res*. – 2007. – 618(1/2). – P. 3–17.
7. Jenuwein T. Translating the histone code / T. Jenuwein, C. D. Allis // *Science*. – 2001. – 293(5532). – P. 1074–1080.
8. Expression of DNMT1, demethylase, MeCP2 and methylation of tumor-related genes in human gastric cancer / J. Y. Fang, Z. H. Cheng, Y. X. Chen [et al.] // *World. J. Gastroenterol*. – 2004. – 10(23). – P. 3394–3398.
9. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal haematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia / S. Mizuno, T. Chijiwa, T. Okamura [et al.] // *Blood*. – 2001. – 97(5). – P. 1172–1179.
10. DNA methyltransferase and demethylase in human prostate cancer / S. K. Patra, A. Patra, H. Zhao, R. Dahiya // *Mol. Carcinog*. – 2002. – 33(3). – P. 163–171.
11. Clark S. J. DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? / S. J. Clark, J. Melki // *Oncogene*. – 2002. – 21(35). – P. 5380–5387.
12. DNMT1 forms a complex with Rb, E2F1 and HDAC1 and represses transcription from E2F-responsive promoters / K. D. Robertson, S. Ait-Si-Ali, T. Yokochi [et al.] // *Nat. Genet*. – 2000. – 25(3). – P. 338–342.
13. Pogribny I. P. Epigenetic events in tumorigenesis: putting the pieces together / I. P. Pogribny // *Exp. Oncol*. – 2010. – 32(3). – P. 132–136.
14. Glaser K. B. HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential / K. B. Glaser // *Biochem. Pharmacol*. – 2007. – 74(5). – P. 659–6571.
15. Urnov F. D. Methylation and the genome: the power of a small amendment / F. D. Urnov // *J. Nutr*. – 2002. – 132(8), suppl. – P. 2450S–2456S.
16. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future / M. Esteller // *Oncogene*. – 2002. – 21(35). – P. 5427–5440.
17. Momparler R. L. Cancer epigenetics / R. L. Momparler // *Oncogene*. – 2003. – 22(42). – P. 6479–6483.
18. Genome-wide hypomethylation in head and neck cancer is more pronounced in HPV-negative tumors and is associated with genomic instability / K. L. Richards, B. Zhang, K. A. Baggerly [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – 4(3). – P. e4941.
19. Cervoni N. DNA demethylase is a processive enzyme / N. Cervoni, S. Bhattacharya, M. Szyf // *J. Biol. Chem*. – 1999. – 274(13). – P. 8363–8366.

20. Demethylation of (Cytosine-5-C-methyl) DNA and regulation of transcription in the epigenetic pathways of cancer development / S. K. Patra, A. Patra, F. Rizzi [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* –2008. –27(2). –P. 315–334.
21. Holmes R. Regulation of imprinted DNA methylation / R. Holmes, P. D. Soloway // *Cytogenet. Genome Res.* –2006. –113(1/4). –P. 122–129.
22. Horsthemke B. Mechanisms of imprint dysregulation / B. Horsthemke // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* –2010. –154C(3). –P. 321–328.
23. Malecova B. Transcriptional gene silencing through epigenetic changes mediated by non-coding RNAs / B. Malecova, K. V. Morris // *Curr. Opin. Mol. Ther.* –2010. –12(2). –P. 214–222.
24. Piekarz R.L. Epigenetic modifiers: basic understanding and clinical development / R. L. Piekarz, S. E. Bates // *Clin. Cancer Res.* –2009. –15(12). –P. 3918–3926.
25. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy / G. Egger, G. Liang, A. Aparicio, P. A. Jones // *Nature.* –2004. –429(6990). –P. 457–463.
26. Baylin S.B. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? / S. B. Baylin, J. E. Ohm // *Nat. Rev. Cancer.* –2006. –6(2). –P. 107–116.
27. Differential expression of a new dominant agouti allele (Aiapy) is correlated with methylation state and is influenced by parental lineage / E. J. Michaud, M. J. van Vugt, S. J. Bultman [et al.] // *Genes Dev.* –1994. –8(12). –P. 1463–1472.
28. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG / J. B. Berletch, C. Liu, W. K. Love [et al.] // *J. Cell Biochem.* –2008. –103(2). –P. 509–519.
29. Exceptionally high protection of photocarcinogenesis by topical application of (-)-epigallocatechin-3-gallate in hydrophilic cream in SKH-1 hairless mouse model: relationship to inhibition of UVB-induced global DNA hypomethylation / A. Mittal, C. Piyathilake, Y. Hara, S. K. Katiyar // *Neoplasia.* –2003. –5(6). –P. 555–565.
30. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines / M. Z. Fang, Y. Wang, N. Ai [et al.] // *Cancer Res.* –2003. –63(22). –P. 7563–7570.
31. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARbeta, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy / M. Z. Fang, D. Chen, Y. Sun [et al.] // *Clin. Cancer Res.* –2005. –11(19, pt. 1). –P. 7033–7041.
32. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms / Y. Li, L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol // *Int. J. Cancer.* –2009. –125(2). –P. 286–296.
33. Williams K. T. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism / K. T. Williams, K. L. Schalinske // *J. Nutr.* –2007. –137(2). –P. 311–314.
34. Shane B. The interrelationships among folate, vitamin B₁₂, and methionine metabolism / B. Shane, E. L. Stokstad // *Adv. Nutr. Res.* –1983. –5. –P. 133–170.
35. Suh J. R. New perspectives on folate catabolism / J. R. Suh, A. K. Herbig, P. J. Stover // *Annu. Rev. Nutr.* –2001. –21. –P. 255–282.
36. Kim Y. I. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications / Y. I. Kim // *J. Nutr. Biochem.* –1999. –10(2). –P. 66–88.
37. Folate intake and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / D. A. Kennedy, S. J. Stern, M. Moretti [et al.] // *Cancer Epidemiol.* –2011. –35(1). –P. 2–10.
38. Breast cancer DNA methylation profiles are associated with tumor size and alcohol and folate intake / B. C. Christensen, K. T. Kelsey, S. Zheng [et al.] // *PLoS Genet.* –2010. –6(7). –P. e1001043.
39. Serum levels of folate, lycopene, β -carotene, retinol and vitamin E and prostate cancer risk / J. Beilby, G. L. Ambrosini, E. Rossi [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* –2010. –64(10). –P. 1235–1238.
40. Variants in folate pathway genes as modulators of genetic instability and lung cancer risk / A. L. Piskac-Collier, C. Monroy, M. S. Lopez [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* –2011. –50(1). –P. 1–12.
41. Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer / K. Shitara, K. Muro, S. Ito [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* –2010. –19(5). –P. 1311–1319.
42. Genetic variation in the folate metabolic pathway and risk of childhood leukemia / T. J. Lightfoot, W. T. Johnston, D. Painter [et al.] // *Blood.* –2010. –115(19). –P. 3923–3929.
43. Differential expression of a new dominant agouti allele (Aiapy) is correlated with methylation state and is influenced by parental lineage / E. J. Michaud, M. J. van Vugt, S. J. Bultman [et al.] // *Genes Dev.* –1994. –8(12). –P. 1463–1472.
44. Kotsopoulos J. Postweaning dietary folate deficiency provided through childhood to puberty permanently increases genomic DNA methylation in adult rat liver / J. Kotsopoulos, K. J. Sohn, Y. I. Kim // *J. Nutr.* –2008. –138(4). –P. 703–709.
45. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice / G. L. Wolff, R. L. Kodell, S. R. Moore, C. A. Cooney // *FASEB J.* –1998. –12(11). –P. 949–957.
46. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused / R. A. Waterland, D. C. Dolinoy, J. R. Lin [et al.] // *Genesis.* –2006. –44(9). –P. 401–406.

47. Kim Y. I. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility / Y. I. Kim // *J. Nutr.* –2005. –135(11). –P. 2703–2709.
48. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women / R. A. Jacob, D. M. Gretz, P. C. Taylor [et al.] // *J. Nutr.* –1998. –128(7). –P. 1204–1212.
49. Kim Y. I. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? / Y. I. Kim // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* –2004. –13(4). –511–519.
50. Fenech M. Folate, vitamin B₁₂, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults / M. Fenech, C. Aitken, J. Rinaldi // *Carcinogenesis.* –1998. –19(7). –P. 1163–1171.
51. Effects of folate supplementation on two provisional molecular markers of colon cancer: a prospective, randomized trial / Y. I. Kim, H. W. Baik, K. Fawaz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* –2001. –96(1). –P. 184–195.
52. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the *apcMin* mouse / J. Song, A. Medline, J. B. Mason [et al.] // *Cancer Res.* –2000. –60(19). –P. 5434–5440.
53. Antioxidant activity of phenolic compounds: from in vitro results to in vivo evidence / M. C. Fernandez-Pancho, D. Villano, A. M. Troncoso, M. C. Garcia-Parrilla // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* –2008. –48(7). –P. 649–671.
54. Yoon J. H. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties / J. H. Yoon, S. J. Baek // *Yonsei Med. J.* –2005. –46(5). –P. 585–596.
55. Yang C. S. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols / C. S. Yang, J. D. Lambert, S. Sang // *Arch. Toxicol.* –2009. –83(1). –P. 11–21.
56. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways / S. Ramos // *Mol. Nutr. Food Res.* –2008. –52(5). –P. 507–526.
57. Guo W. Dietary polyphenols, inflammation, and cancer / W. Guo, E. Kong, M. Meydani // *Nutr. Cancer.* –2009. –61(6). –P. 807–810.
58. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds / C. S. Yang, J. M. Landau, M. T. Huang, H. L. Newmark // *Annu. Rev. Nutr.* –2001. –21. –P. 381–406.
59. Effects of tea on carcinogenesis in animal models and humans / C. S. Yang, L. Chen, M. J. Lee, J. M. Landau // *Adv. Exp. Med. Biol.* –1996. –401. –P. 51–61.
60. Katiyar S. K. Tea consumption and cancer / S. K. Katiyar, H. Mukhtar // *World Rev. Nutr. Diet.* –1996–79. –P. 154–184.
61. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines / M. Z. Fang, Y. Wang, N. Ai [et al.] // *Cancer Res.* –2003. –63(22). –P. 7563–7570.
62. Fang M. Dietary polyphenols may affect DNA methylation / M. Fang, D. Chen, C. S. Yang // *J. Nutr.* –2007. –137(1), suppl. –P. 223S–228S.
63. Protective effects of green tea against prostate cancer / A. N. Lee, M. L. Fraser, X. Meng, C. W. Binns // *Expert Rev. Anticancer Ther.* –2006. –6(4). –P. 507–513.
64. Lambert J. D. Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols / J. D. Lambert, C. S. Yang // *Mutat. Res.* –2003. –523/524. –P. 201–208.
65. Inhibition of intestinal tumorigenesis in *Apcmin*⁺ mice by (-)-epigallocatechin-3-gallate, the major catechin in green tea / J. Ju, J. Hong, J. N. Zhou [et al.] // *Cancer Res.* –2005. –65(22). –P. 10623–10631.
66. Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells in vitro and in vivo / I. Naasani, F. Oh-Hashi, T. Oh-Hara [et al.] // *Cancer Res.* –2003. –63(4). –P. 824–830.
67. Protective effects of green tea against prostate cancer / A. H. Lee, M. L. Fraser, X. Meng, C. W. Binns // *Expert Rev. Anticancer Ther.* –2006. –6(4). –P. 507–513.
68. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG / J. B. Berletch, C. Liu, W. K. Love [et al.] // *J. Cell Biochem.* –2008. –103(2). –P. 509–519.
69. Johnson I. T. Environment, diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia / I. T. Johnson, N. J. Belshaw // *Food Chem. Toxicol.* –2008. –46(4). –P. 1346–1359.
70. Tachibana H. Molecular basis for cancer chemoprevention by green tea polyphenol EGCG / H. Tachibana // *Forum Nutr.* –2009. –61. –P. 156–169.
71. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells / M. Pandey, S. Shukla, S. Gupta // *Int. J. Cancer.* –2010. –126(11). –P. 2520–2533.
72. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells / Z. Gao, Z. Xu, M. S. Hung [et al.] // *Anticancer Res.* –2009. –29(6). –P. 2025–2030.
73. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells / K. Kato, N. K. Long, H. Makita [et al.] // *Br. J. Cancer.* –2008. –99(4). –P. 647–654.
74. Hypermethylation of the human telomerase catalytic subunit (*hTERT*) gene correlates with telomerase activity / I. Guilleret, P. Yan, F. Grange [et al.] // *Int. J. Cancer.* –2002. –101(4). –P. 335–341.

75. Exceptionally high protection of photocarcinogenesis by topical application of (-)-epigallocatechin-3-gallate in hydrophilic cream in SKH-1 hairless mouse model: relationship to inhibition of UVB-induced global DNA hypomethylation / A. Mittal, C. Piyathilake, Y. Hara, S. K. Katiyar // *Neoplasia*. –2003. –5(6). –555–565.
76. Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients / Y. Yuasa, H. Nagasaki, Y. Akiyama [et al.] // *Carcinogenesis*. –2005. –26(1). –P. 193–200.
77. Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions / A. S. Tsao, D. Liu, J. Martin [et al.] // *Cancer Prev. Res.* –2009. –2(11). –P. 931–941.
78. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans / M. F. Olthof, P. C. Hollman, P. L. Zock, M. B. Katan // *Am. J. Clin. Nutr.* –2001. –73(3). –P. 532–538.
79. Fang C. Y. Correlates of soy food consumption in women at increased risk for breast cancer / C. Y. Fang, M. Tseng, M. B. Daly // *J. Am. Diet. Assoc.* –2005. –105(10). –P. 1552–1558.
80. Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer / S. Barnes // *J. Nutr.* –1995. –125(3), suppl. –P. 777S–783S.
81. Messina M. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings / M. Messina, W. McCaskill-Stevens, J. W. Lampe // *J. Natl. Cancer Inst.* –2006. –98(18). –P. 1275–1284.
82. Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16^{INK4a} tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification / S. Majid, N. Kikuno, J. Nelles [et al.] // *Cancer Res.* –2008. –68(8). –P. 2736–2744.
83. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome / D. C. Dolinoy, J. R. Weidman, R. A. Waterland, R. L. Jirtle // *Environ. Health Perspect.* –2006. –114(4). –P. 567–572.
84. Genistein alters methylation patterns in mice / J. K. Day, A. M. Bauer, C. DesBordes [et al.] // *J. Nutr.* –2002. –132(8), suppl. –P. 2419S–2423S.
85. Genistein mediated histone acetylation and demethylation activates tumor suppressor genes in prostate cancer cells / N. Kikuno, H. Shiina, S. Urakami [et al.] // *Int. J. Cancer.* –2008. –123(3). –P. 552–560.
86. Messina M. Perspectives on the soy-breast cancer relation / M. Messina, A. H. Wu // *Am. J. Clin. Nutr.* –2009. –89(5). –P. 1673S–1679S.
87. Lee W. J. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids / W. J. Lee, J. Y. Shim, B. T. Zhu // *Mol. Pharmacol.* –2005. –68(4). –P. 1018–1030.
88. Clark L. C. Selenium in forage crops and cancer mortality in U.S. counties / L. C. Clark, K. P. Cantor, W. H. Allaway // *Arch. Environ. Health.* –1991. –46(1). –P. 37–42.
89. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group / L. C. Clark, G. F. Combs, B. W. Turnbull [et al.] // *JAMA.* –1996. –276(24). –P. 1957–1963.
90. Davis C. D. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon / C. D. Davis, E. O. Uthus, J. W. Finley // *J. Nutr.* –2000. –130(12). –P. 2903–2909.
91. Uthus E. O. Dietary selenium affects homocysteine metabolism differently in Fisher-344 rats and CD-1 mice / E. O. Uthus, S. A. Ross // *J. Nutr.* –2007. –137(5). –P. 1132–1136.
92. Ingestion of an isothiocyanate metabolite from cruciferous vegetables inhibits growth of human prostate cancer cell xenografts by apoptosis and cell cycle arrest / J. W. Chiao, H. Wu, G. Ramaswamy [et al.] // *Carcinogenesis*. –2004. –25(8). –P. 1403–1408.
93. Hecht S. S. Chemoprevention by isothiocyanates / S. S. Hecht // *J. Cell Biochem. Suppl.* –1995. –22. –P. 195–209.
94. Dual action on promoter demethylation and chromatin by an isothiocyanate restored GSTP1 silenced in prostate cancer / L. G. Wang, A. Beklemisheva, X. M. Liu [et al.] // *Mol. Carcinog.* –2007. –46(1). –P. 24–31.

Статья поступила в редакцию 13.04.2011 г.