

Институт
биохимической физики
им.Н.М.Эмануэля,
Москва

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РАКА

Д.Б.Корман

Очевидно, пока нет однозначных и достаточных с точки зрения доказательной медицины данных о существовании эффективных средств первичной химиопрофилактики рака, за исключением, пожалуй, антиэстрогенов в профилактике РМЖ. Исследования в этом направлении продолжаются

В профилактике рака следует выделить два направления. Одно можно назвать онкогигиеническим, задачей которого является элиминация или уменьшение контакта человека с канцерогенными факторами. Это достигается путем регламентации производства канцерогенов и их использования в разнообразных изделиях, в первую очередь бытового назначения, путем предотвращения попадания и уменьшения количества канцерогенов в окружающей среде (воздухе, воде, продуктах питания), путем защиты человека от других канцерогенных факторов (радиация, инсоляция, инфекционные факторы и пр.). Очевидно, что решение этих задач направлено на защиту популяции и в основном должно проводиться на государственном уровне.

Второе направление – это химиопрофилактика, под которой следует понимать длительное применение различных веществ синтетического или природного происхождения, обладающих антиканцерогенными свойствами, задачей которой является предотвращение возникновения злокачественной опухоли у конкретного человека.

Термин «химиопрофилактика» предложен в 1976 году M.Sporn при описании экспериментов по исследованию влияния на канцерогенез витамина А и ретиноидов.

Очевидно, что областью химиопрофилактики может быть не только первичная профилактика (препятствовать возникновению и развитию рака), но и вторичная (предупреждение трансформации предопухолевых состояний в злокачественные опухоли) и третичная (предупреждение рецидива заболевания). Понятно, что для решения задач химиопрофилактики требуется взаимодействие конкретного пациента и конкретного клинициста. Химиопрофилактика может проводиться практически здоровым людям и людям, входящим в группу повышенного риска заболевания той или иной опухолью.

Средства, предлагаемые для химиопрофилактики в идеале должны соответствовать ряду требований – достаточная доказанность эффективности, нетоксичность (или низкая токсичность), невысокая стоимость. Значение последних двух требований обусловлено тем, что превентивные средства должны применяться в течение весьма длительного времени в достаточной для проявления эффекта дозе.

Следует отметить сложность доказательства практической значимости тех или иных средств химиопрофилактики. Это связано с тем, что клинические исследования профилактической эффективности предлагаемых препаратов требуют длительного времени (для принятия обоснованного заключения необходимо длительное, в течение многих лет, наблюдение за людьми, включенными в исследование), и с необходимостью проведения подобных исследований на больших контингентах участников.

Говоря о средствах химиопрофилактики, следует различать синтезированные или выделенные из природного сырья (чаще всего растений) химические соединения с определенной химической структурой и различные экстракты из растений, имеющие сложную композицию, включающую много (десятки) различных веществ в разных концентрациях и соотношениях. В первую группу могут входить конвенциональные лекарственные средства, применяемые по другим показаниям (например, витамины), а также соединения, не имеющие статуса конвенци-

альных препаратов, и применяемые в альтернативной медицине. Большинство средств второй группы относятся к БАД'ам.

В научной и околонушной литературе, в средствах массовой информации, в Интернете можно обнаружить сведения об огромном числе разнообразных средств, предлагаемых для предупреждения рака. Простое их перечисление может занять не один десяток страниц. Подавляющее большинство из них не имеет достаточных экспериментальных и клинических подтверждений превентивных свойств. Как правило, они предлагаются на основании неких общих представлений о том, почему и как возникает и развивается рак, и почему предлагаемое средство может предупредить его появление. Анализ всего этого массива данных не имеет смысла. В рамках настоящей статьи остановимся на некоторых средствах, для которых есть более-менее серьезные теоретические обоснования возможной эффективности, а также данные экспериментальных и клинических исследований.

Можно выделить следующие группы и конкретные средства, предлагаемые в настоящее время для химиопрофилактики злокачественных опухолей:

- известные лекарственные препараты – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы циклооксигеназы-2 (СОХ-2), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибитор 5 α -редуктазы;

- витамины;
- полифенолы растительного происхождения (катехины, флавоноиды и пр.);
- химические элементы (селен).

Известные лекарственные средства.

НПВС и ингибиторы СОХ-2. Историю изучения онкопрофилактических свойств НПВС можно отсчитывать с 1983 года, когда появилось первое сообщение о случае регрессии аденоматозных полипов прямой кишки у больного семейным аденоматозным полипозом толстого кишечника (САПТК), длительно и регулярно принимавшего индометацин и сулидак в связи с артритными болями. В 1989 году W.Waddell с соавт. сообщили о результатах применения сулидака у 11 больных САПТК, которых они наблюдали длительное время (до 16 лет). Почти у всех больных через 12 месяцев лечения исчезли все полипы и ни у одного за период наблюдения не было выявлено колоректального рака (КРР). Аналогичные результаты были получены еще в нескольких подобных исследованиях, однако надо отметить, что все они проводились на очень небольшом числе больных [1].

Как известно, САПТК – это заболевание, обуславливающее наследственную предрасположенность к развитию КРР вследствие наследуемой мутации соответствующего супрессорного гена. Эти больные имеют почти 100%-й риск заболевания КРР, хотя среди всех больных этой опухолью они составляют менее 1%.

Последующие ретроспективные и проспективные клинические исследования показали, что, действительно, длительный прием различных НПВС, начиная с аспири-

на, может уменьшить частоту развития КРР у больных САПТК. По данным некоторых исследований возникновение КРР снижалось у этих больных на 40-50%.

Результаты эпидемиологических исследований, в которых оценивалась способность НПВС уменьшать риск возникновения рака КРР в обычной популяции, противоречивы. Некоторые исследователи обнаружили такие эффекты, в других сообщениях отмечались негативные результаты.

Мета-анализ данных 44 рандомизированных контролируемых исследований эффективности аспирина для профилактики КРР установил, что при средней продолжительности наблюдения равной 23 годам, число больных с вновь диагностированным КРР уменьшилось в результате приема аспирина на 26% по сравнению с людьми, не принимавшими аспирин [9].

Сообщалось также о возможной способности НПВС снижать риск возникновения рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы [1].

По современным представлениям механизм терапевтического действия НПВС связан с ингибированием синтеза простагландина. В организме образование простагландина из арахидоновой кислоты катализируется двумя ферментами - циклооксигеназой-1 и циклооксигеназой-2 (СОХ-2). Эффект НПВС обусловлен подавлением активности обоих ферментов. Установлено, что у больных САПТК уровень простагландина и СОХ-2 в опухолевой ткани возрастает в процессе прогрессии опухоли от аденомы до аденокарциномы. В нормальной слизистой кишечника содержание СОХ-2 у этих больных не повышалось. Гиперэкспрессия СОХ-2 обнаружена при ряде других предраковых заболеваний (актинический кератоз, гиперплазия ПЖ и др.) [1].

Имеются данные, что у женщин в постклимактерическом периоде, регулярно принимающих аспирин, частота возникновения рака молочной железы (РМЖ) ниже, чем у женщин не употребляющих препарат. Регулярный прием аспирина снижает уровень эстрогена в крови на 12-15%, возможно в результате подавления активности ароматазы.

Длительное применение НПВС сопровождается побочными явлениями (язвенные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения), что лимитирует использование в профилактике рака. Поражение слизистой обусловлено подавлением активности как циклооксигеназы-1, так и СОХ-2, в то время как для терапевтического эффекта необходимо воздействие только на СОХ-2. Установление этих фактов послужило основанием для разработки селективных ингибиторов СОХ-2 (целекоксиб), лишенных побочных явлений НПВС - неселективных ингибиторов циклооксигеназы (Taketo 1998). Целекоксиб не вызывает повреждения слизистой желудка и кишечника. Однако в связи с ингибированием синтеза простаглицина применение целекоксиба может сопровождаться тромбообразованием [1].

В 1999 году целекоксиб (целебрекс) зарегистрирован для лечения артритов. Одновременно FDA США разре-

шило применение целебрекса у больных САПТК в дополнение к оперативному лечению. Это решение основывалось на результатах всего одного рандомизированного клинического исследования, в котором 83 больных получали либо целебрекс, либо плацебо. После 6 месяцев лечения у больных, принимавших целебрекс, отмечено достоверное уменьшение числа и размеров полипов [1].

О возможности предупреждать развитие ряда злокачественных опухолей с помощью НПВС и ингибиторов СОХ-2 свидетельствуют результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований, организованных по методу «случай-контроль», в которых сравнивались группы больных раком и соответствующие группы людей, не имевших этих опухолей. Обнаружено, что в контрольных группах было существенно больше людей, которые по поводу различных заболеваний регулярно принимали аспирин, другие НПВС, целекоксиб, чем в группах онкологических больных. Расчеты показали, что регулярный прием этих препаратов снизил вероятность заболеть КРР более чем на 65% [18], раком легкого (РЛ) на 60% [17], РМЖ на 50-70% [16].

Обобщенный анализ результатов 91 аналогичного эпидемиологического исследования показал, что применение НПВС и ингибиторов СОХ-2 существенно снижает вероятность заболевания также раком предстательной железы, пищевода, желудка, яичников. Подчеркивается, что эти эффекты отмечаются только при длительном (5 и более лет) приеме НПВС и коррелируют с его длительностью [15].

Подтверждения этим эффектам в специальных рандомизированных клинических исследованиях пока не получено.

Экспериментально показано, что индукция актинического кератоза и опухолей кожи в результате УФ-облучения сопровождается усилением экспрессии СОХ-2, что делает оправданным использование ингибиторов СОХ-2 для профилактики этих опухолей. В эпидемиологическом исследовании с дизайном «случай-контроль», обнаружено, что у людей, длительно (более 5 лет) принимавших НПВС, значительно реже развивается плоскоклеточный рак кожи, чем у людей, не получавших эти препараты (Butler 2005). В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, в котором оценивалась эффективность целекоксиба в предупреждении немеланомных опухолей кожи, установлено, что после 11-месячного приема целекоксиба число выявленных случаев плоскоклеточного рака было на 58%, а базалиомы на 60% меньше, чем в группе контроля ($p=0,032$) [12].

Антиэстрогены. Возможность использования тамоксифена для профилактики РМЖ определилась после того, как в исследованиях его эффективности в адьювантной терапии РМЖ отмечалось снижение вероятности развития гормонозависимого рака в контрлатеральной железе. В 1986-1992 гг. была проведена серия специально организованных рандомизированных контролируемых исследований по предупреждению с помощью тамоксифе-

на развития РМЖ у женщин с высоким риском возникновения этой опухоли [2]. Общий итог этих исследований заключается в признании возможности использования тамоксифена в химиопрофилактике РМЖ.

Наиболее крупное исследование, включившее более 13 000 женщин, проведено в США. Спустя 7 лет после окончания 5-летнего приема тамоксифена обнаружено, что частота возникновения инвазивного РМЖ у получавших тамоксифен была на 45% меньше по сравнению с аналогичными женщинами в группе плацебо, а неинвазивного рака на 37% меньше. Отмечено, что эффект сохранялся и после прекращения приема тамоксифена. У получавших тамоксифен также снизилась частота переломов костей (на 32%), но более чем в 3 раза увеличилась заболеваемость раком эндометрия.

Хотя накоплено достаточно много данных для утверждения эффективности применения тамоксифена для профилактики РМЖ у женщин с высоким риском развития этой опухоли, ряд вопросов остается нерешенным. В частности, противоречивы данные о зависимости эффективности от возраста женщин. В европейских исследованиях показано, что эффект выше у женщин пременопаузального возраста, тогда как в американском исследовании отмечена тенденция к более значительному снижению риска возникновения РМЖ при увеличении возраста пациенток. Пока нет также единого мнения о соотношении «польза-опасность», «эффект-стоимость» [2].

При обсуждении перспектив широкого применения антиэстрогенов для предупреждения РМЖ акцент делается на большом числе достаточно серьезных побочных явления, наблюдаемых при использовании тамоксифена. Очевидно, что более перспективными могут быть антиэстрогены следующих поколений, лишенные нежелательных эстрогеновых эффектов на другие ткани. Наиболее перспективным для этого представлялся ралоксифен, учитывая отсутствие у него агонистической эстрогенной активности в отношении эндометрия.

Первоначально способность ралоксифена предупреждать развитие РМЖ была обнаружена во время клинических исследований эффективности ралоксифена для профилактики остеопороза и связанных с ним осложнений. Было зарегистрировано уменьшение случаев РМЖ почти на 50% по сравнению с получавшими плацебо [2].

Исходя из этого, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 130 клиник из 24 стран и включившем почти 8 тысяч женщин постменопаузального возраста, помимо основной задачи (оценка эффективности ралоксифена для профилактики остеопороза) одновременно планировалась вторая задача – оценить влияние ралоксифена на вероятность возникновения РМЖ. После 8-летнего наблюдения установлено, что применение ралоксифена на 66% снизило число случаев инвазивного РМЖ, при этом к моменту включения в исследование высокий риск РМЖ прогнозировался у 52,9% женщин в группе плацебо и 54,4% в группе ралоксифена.

В специальном сравнительном исследовании, в котором участвовало более 200 клиник Северной Америки, и было включено 19 747 женщин в постменопаузальном возрасте, имевших повышенный риск РМЖ, установлено, что превентивная эффективность тамоксифена и ралоксифена одинаковы [2].

У принимавших тамоксифен чаще развивался рак эндометрия и чаще возникали тромбэмболические осложнения. Лечение ралоксифеном реже сопровождалось развитием катаракты и необходимостью хирургического лечения этого заболевания, хотя в целом среди всех пациенток, участвующих в исследовании, эти случаи были малочисленными. Другие побочные явления развивались практически одинаково часто. Общее мнение, сложившееся при обсуждении результатов, заключалось в том, что при выборе препаратов необходим индивидуальный подход, учет дополнительных факторов, в том числе, экономических, учитывая разницу в стоимости этих лекарств. В США оба препарата разрешены в качестве средств профилактики рака молочной железы [2].

Ингибиторы 5 α -редуктазы. Существует точка зрения, согласно которой возникновение рака предстательной железы (РПЖ) ассоциировано с повышенной активностью 5 α -редуктазы 2-го типа и связанным с этим увеличением продукции дигидротестостерона. Подтверждением этой гипотезы считают отсутствие гиперплазии и РПЖ у мужчин с генетическим (наследственным) дефицитом фермента.

О возможности применения ингибитора 5 α -редуктазы – фенестерида для предупреждения РПЖ свидетельствуют данные клинического исследования, в котором 18882 мужчин с высоким риском развития РПЖ рандомизировали на 2 группы - принимающих фенестерид или плацебо. 7-летний прием фенестерида по 5 мг/день привел к снижению частоты РПЖ с 24,8% до 18,4%. Следует отметить, что у получавших фенестерид чаще возникали опухоли с высокой степенью злокачественности [2].

Мета-анализ 9 подобных исследований подтвердил эффективность фенестерида для химиопрофилактики РПЖ. При приеме препарата в течение 4 и более лет отмечено снижение риска возникновения опухоли в среднем на 26%. Этот эффект наблюдался только среди мужчин с исходным уровнем ПСА в крови <4 нг/мл [37].

Витамины. О возможных онкопрофилактических свойствах витаминов впервые узнали, когда выяснилось, что у жителей Средиземноморья КРР встречается реже, чем у жителей Северной Европы и США, и это связали с различиями в содержании витамина Е и А в пищевых продуктах, употребляемых в этих регионах. В другом ретроспективном эпидемиологическом исследовании установили, что низкое потребление витамина Е увеличивает риск возникновения РПЖ [8].

В последующих популяционных когортных исследованиях была обнаружена обратная зависимость между количеством потребляемых с пищей антиоксидантных витаминов А, Е, С (АОВ) и частотой развития различных опухолей. Это подтверждалось эпидемиологическими

исследованиями, организованными по методу «случай-контроль». Сравнивался уровень потребления АОВ в группах больных раком и в соответствующих группах здоровых людей. В большинстве исследований находили, что у больных раком уровень предшествующего болезни потребления АОВ был ниже, чем у людей в контрольных группах.

Гипотезы о возможной онкопротективной активности АОВ обосновывались экспериментальными данными, согласно которым важную роль в возникновении злокачественных опухолей играет образующийся в результате действия канцерогенных факторов дисбаланс между образованием свободных радикалов (СР) и системой антиоксидантной защиты, важной частью которой являются АОВ (оксидативный стресс).

Витамины А (ретинол) и Е (токоферол) являются жирорастворимыми веществами, в молекулах которых имеются фенольные кольца, содержащие активные ОН группы, способные нейтрализовать СР (ОН \cdot , O $_2$ \cdot , H $_2$ O $_2$, NO). Именно этим объясняются антиоксидантные свойства АОВ, а также полифенолов, имеющих в разных растениях.

Исходя из этой гипотезы, были проведены многочисленные клинические исследования возможности предупреждения разных опухолей путем регулярного приема фармакологических доз АОВ в виде лекарственных препаратов - α -токоферол и β -каротин. Результаты этих исследований оказались неоднозначными, при этом в большинстве случаев ожидаемого эффекта от применения АОВ не обнаруживали. Мета-анализы таких исследований, как правило, заканчивались заключением, что нет убедительных данных о снижении под влиянием приема фармакологических доз АОВ заболеваемости разными опухолями (РЛ, КРР, РМЖ, РПЖ).

В проведенном в Финляндии плацебо-контролируемом двойном-слепом исследовании АТВС, включившем 29 133 курящих мужчин, не обнаружено снижения риска возникновения рака ротоглотки, гортани и пищевода при ежедневном приеме 50 мг α -токоферол ацетата и/или 20 мг β -каротина в течение 5-8 лет по сравнению с больными, получающими плацебо [8]. Зарегистрировано уменьшение частоты возникновения РПЖ у мужчин, принимавших витамин Е, по сравнению с мужчинами в группе плацебо. Частота РПЖ среди принимавших α -токоферол уменьшилась на 32%, а смертность на 41% по сравнению с группой, не получавших α -токоферол. Однако в группе β -каротина частота РПЖ возросла на 23%, смертность – на 15% [19].

Возможно это связано со способностью витамина А промотировать размножение и дедифференцировку клеток. Показано, например, что высокий уровень ретинола в сыворотке крови прямо коррелирует с риском возникновения РПЖ [26].

Способность витамина Е уменьшать заболеваемость РПЖ неоднократно подтверждалась в последующих эпидемиологических исследованиях. В то же время в ряде исследований такого эффекта от приема витамина Е

дополнительно к получаемому с пищевыми продуктами не отмечено [8, 38]. Особого внимания заслуживают результаты плацебо-контролируемого двойного-слепого исследования SELECT, в которое было включено 35553 мужчин старше 50 лет. Исследовалось влияние длительного (7-12 лет) применения витамина Е, селена и их комбинации на риск возникновения РПЖ. Установлено, что прием α -токоферола (400 МЕ/день) в течение в среднем 5,5 лет не привел к снижению частоты рака РПЖ. Аналогичный результат получен при сочетании α -токоферола с селеном [25].

В другом аналогичном исследовании, включившем 14681 мужчину в возрасте старше 50 лет, изучались прогностические свойства витаминов Е и С. В этом исследовании установлено, что длительный прием витамина Е (в среднем в течение 8 лет) также, как и витамина С, не повлиял на частоту возникновения РПЖ [14].

В ряде исследований обнаружена способность витамина Е снижать заболеваемость КРР. В эпидемиологическом исследовании, организованном по методу «случай-контроль», посвященном влиянию факторов питания на возникновение КРР (715 больных КРР и 727 человек контрольной группы) обнаружены достоверные различия в потреблении витамина Е и С. Авторы пришли к заключению, что АОВ достоверно защищают от возникновения КРР, при этом найдена прямая зависимость между количеством потребляемых витаминов и степенью защиты [23]. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США, это не подтвердилось. При среднем сроке прослеживания 8 лет, обнаружено, что, несмотря на регулярный длительный прием витамина Е, частота развития КРР в группе получавших витамин была практически такой же, как в группе плацебо [14].

В эпидемиологических исследованиях часто регистрировалось, что высокое потребление АОВ с продуктами питания ассоциировано с низкой заболеваемостью РЛ. Однако в плацебо-контролируемых исследованиях это не подтверждалось. В упомянутом выше исследовании АТВС не обнаружено уменьшения числа случаев РЛ среди участников, получавших α -токоферол, по сравнению с группой плацебо. Более того, среди курильщиков, получавших β -каротин, частота РЛ была больше, чем в группе плацебо, при этом в этой группе отмечалось и увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи пришли к заключению, что курильщики должны избегать прием β -каротина [36].

При обобщенном анализе четырех подобных исследований, включивших 109.394 участника, обнаружено, что прием в течение 2-12 лет фармакологических доз ретинола или β -каротина и α -токоферола (по отдельности или в комбинации) не привел к уменьшению частоты возникновения РЛ и смертности от этой опухоли. Результаты были одинаковыми как в группах с повышенным риском РЛ (курение, контакт с асбестом), так и в группах участников, не имевших факторов риска. Более того, в группах с высоким риском РЛ, участники кото-

рых принимали β -каротин, зарегистрировано статистически недостоверное увеличение на 11% риска возникновения РЛ. При сочетании β -каротина с ретинолом увеличение риска возникновения РЛ по сравнению с группой плацебо составило 42%, а смертности 75% (статистически значимо) [7].

У участников исследования АТВС при включении определялось исходное содержание α -токоферола и β -каротина в сыворотке крови. Сопоставление этих данных с частотой возникновения рака поджелудочной железы показало, что высокий уровень α -токоферола в крови коррелировал с уменьшением риска возникновения этой опухоли. Однако прием α -токоферола не уменьшил число случаев рака поджелудочной железы по сравнению с плацебо. В то же время при приеме β -каротина частота рака была заметно меньше, чем в контроле (0,1% против 0,4%) [32, 36].

Мета-анализ 20 рандомизированных исследований, в которых оценивалась возможность предупреждения рака желудочно-кишечного тракта с помощью АОВ не выявил изменения в частоте этих опухолей среди людей, принимавших витамины [5].

Необходимо отметить, что имеется достаточно много данных, указывающих на возможность увеличения смертности среди людей, принимающих АОВ. Как показал обобщенный анализ результатов 47 исследований (180 998 участников) прием β -каротина, витамина А и витамина Е привел к небольшому, но статистически достоверному увеличению смертности от разных причин [4].

К каротиноидам, помимо β -каротина (предшественник витамина А), относится каротиновый пигмент ликопин, который служит предшественником β -каротина. Ликопин также является сильным антиоксидантом. По некоторым данным по антиоксидантной активности ликопин почти в 3 раза превосходит β -каротин. Ликопин содержится во многих красно-оранжевых частях растений, он определяет красный цвет плодов томатов, которые служат основным источником его получения.

Эпидемиологические исследования выявили обратную связь между потреблением продуктов, содержащих ликопин, и заболеваемостью раком. Возможность профилактики злокачественных опухолей с помощью ликопина изучена в большом числе эпидемиологических исследований; полученные результаты противоречивы и в большей части исследований отрицательны.

Не выявлено связи между уровнем ликопина в сыворотке крови, количеством ликопина, потребляемого с томатами, и риском возникновения РПЖ [29]. В то же время в группах повышенного риска (рак предстательной железы у родственников) отмечена тенденция к снижению риска РПЖ в зависимости от количества потребляемого ликопина [22] и при потреблении очень больших количеств сырых томатов и содержащих томаты кулинарных изделий [13]. Аналогичные результаты получены и в отношении других опухолей. Не найдено различий в потреблении ликопинов томата между больными КРР и людьми в соответствующей контрольной группе [23].

В 2007 году FDA, проанализировав имеющиеся данные о превентивных свойствах ликопина, пришел к заключению, что нет заслуживающих доверия результатов, которые указывали бы на возможность снижения с помощью ликопина или повышенного потребления томатов риска возникновения злокачественных опухолей [21].

Эпидемиологические данные показывают, что существуют различия в заболеваемости злокачественными опухолями, ассоциированными с различиями в употреблении растительных продуктов, содержащих полифенолы. Известно, что этим веществам присуща значительная антиоксидантная активность, что обусловило проведение крупных исследований, направленных на оценку способности растительных полифенолов предупреждать возникновение злокачественных опухолей. Число этих полифенолов и растений, в которых они содержатся и откуда их получают, весьма велико. В рамках этого обзора остановимся на таких полифенолах как катехины зеленого чая, изофлавоны сои, куркумин.

В 1980-1990 гг. в ряде эпидемиологических исследований в странах Юго-Восточной Азии, обнаружена определенная связь между употреблением зеленого чая (ЗЧ) и онкологической заболеваемостью.

Ценность ЗЧ в том, что он обеспечивает поступление в организм катехинов – соединений, в состав которых входит 3 фенольных кольца и большое число ОН- групп, что придает им высокую антиоксидантную активность. Наибольшее значение в обеспечении лекарственных свойств ЗЧ придает эпигаллокатехин-3-галлату (ЭГКГ).

Содержание разных катехинов может варьировать в растениях, растущих в разных географических регионах; имеет значение также способ обработки исходного сырья. Это обстоятельство стимулировало разработку стандартизованных препаратов экстракта ЗЧ с фиксированным количеством катехинов, в первую очередь ЭГКГ. Одним из таких препаратов, позиционируемым как пищевая добавка и используемым при клинических исследованиях, является «Полифенон Е» (Япония), производимый из декофенированного ЗЧ и содержащий 65% ЭГКГ и 22% других катехинов.

На разных моделях канцерогенеза – химическом, генетическом, УФ-облучение установлен значительный антиканцерогенный эффект экстракта ЗЧ и ЭГКГ. Предполагается, что этот эффект обусловлен антиоксидантной активностью катехинов ЗЧ. Результатом может быть защита клеток (первую очередь ДНК) от оксидативного поражения СР, индуцируемыми различными канцерогенными воздействиями. В опытах *in vivo* показано, что экстракт ЗЧ ингибирует образование под влиянием канцерогенов 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (ГДОГ), появление которого рассматривается как маркер оксидативного повреждения ДНК. В клиническом исследовании, включившем 120 курильщиков, также обнаружено, что употребление ЗЧ по 4 чашки в день (960 мл) в течение 4 месяцев привело к достоверному снижению уровня ГДОГ в моче (в среднем на 31%) по сравнению с контрольной группой [3].

С конца 1980-х годов опубликованы результаты большого числа ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, в которых сообщалось как о положительном влиянии экстракта ЗЧ и ЭГКГ на риск возникновения разных опухолей (рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, КРР, РМЖ, яичников, РПЖ), так и об отсутствии эффекта. Следует отметить, что положительные результаты отмечались только в ретроспективных исследованиях.

В 2009 году были представлены результаты обобщенного анализа данных 51 эпидемиологического исследования, включивших в общей сложности 1,6 миллиона участников (27- ретроспективных, 23- проспективных, 1-рандомизированное контролируемое). Отметив значительную противоречивость результатов, авторы пришли к заключению, что пока нет достаточных и убедительных оснований для выдачи рекомендаций по применению экстракта ЗЧ и ЭГКГ в химиопрофилактике рака [3].

Сообщений о специальных клинических исследованиях химиопрофилактических свойств ЗЧ пока немного; опубликованы в основном данные о применении ЗЧ для лечения предопухолевых состояний, т.е. для вторичной профилактики.

В рандомизированном исследовании, включившем 136 больных колоректальными аденомами, показано, что употребление экстракта ЗЧ (ежедневно в течение 12 месяцев по 1,5 гр.сухих листьев), начатое через 1 год после эндоскопической полипэктомии, снизило число метастатических аденом с 31% в контроле (совсем не употребляли ЗЧ) до 15%.

Применение ЗЧ, возможно, может предупредить возникновение РПЖ на фоне предопухолевых состояний. В небольшом (60 пациентов) двойном-слепом исследовании, показано, что прием катехинов ЗЧ в течение 1 года (в капсулах по 600 мг в день) снизил возникновение РПЖ на фоне интраэпителиальной неоплазии в 10 раз – с 30% до 3%.

Показано, что местное (в виде мази) и системное (в капсулах) применение Полифенона Е и ЭГКГ эффективно при лечении ряда предопухолевых заболеваний шейки матки (хронический цервицит, дисплазия разной степени вплоть до тяжелой), ассоциированных с вирусом папилломы человека. В сравнительном исследовании положительные результаты такого лечения зарегистрированы у 35 из 51 больной (69%), получавших катехины ЗЧ, тогда как в контрольной группе (стандартное лечение) улучшение отмечено только у 4 из 39 пациенток (10%) [3].

Результаты достаточно масштабных рандомизированных контролируемых клинических исследований превентивных свойств экстрактов ЗЧ и ЭГКГ в отношении злокачественных опухолей пока не публиковались.

Более низкую заболеваемость РМЖ и РПЖ в Японии и Китае по сравнению с европейскими странами и США, объясняют, в частности, традиционной диетой этих стран, содержащей много продуктов из сои. В одном из проспективных исследований, проведенных в Японии, зарегистрировано почти 50%-е снижение риска РМЖ при потреблении больших количеств продуктов из сои. Мета-

анализ 8 эпидемиологических исследований, показал, что среди женщин, получающих с пищей большие количества изофлавонов сои (>29 мг/день) риск возникновения РМЖ на 26% меньше, чем у женщин, потребляющих <5,5 мг изофлавонов в день [27].

Соя богата изофлавонами, обладающими эстрогеноподобной активностью (фитоэстрогены) и оказывающими как эстрогенное, так и антиэстрогенное действие. Основным изофлавоном сои – гинестеин, химически представляет собой полифенол с большим числом гидроксильных групп, что обуславливает высокую антиоксидантную активность. Гинестеин обладает широким спектром биологической активности – подавляет активность 5 α -редуктазы и ароматазы, снижает уровень эстрадиола в крови, регулирует активность генов, участвующих в контроле клеточной пролиферации, клеточного цикла, апоптоза, онкогенеза, внутриклеточных сигнальных путей. Считается, что гинестеин перспективен для химиопрофилактики гормонально-зависимых опухолей. В то же время имеются экспериментальные данные, указывающие на прототирующую возникновение РМЖ активность изофлавонов сои [27, 30].

Возможность применения сои и ее изофлавонов для профилактики РМЖ по некоторым данным представляется сомнительной. В проспективном исследовании, проведенном в Японии и включившем 35 000 женщин, не обнаружено связи между уровнем потребления сои во взрослом возрасте и частотой РМЖ. К аналогичному заключению пришли и после проведения ретроспективного исследования в США. Предполагается, что протективный эффект изофлавонов сои может проявиться лишь при постоянном употреблении сои в течение всей жизни, начиная с раннего детского возраста. Имеются данные, что ребенок получает изофлавоны с молоком матери [20, 24].

Данных о контролируемых клинических испытаниях эффективности гинестеина для химиопрофилактики рака пока нет [10].

Еще один растительный полифенол – куркумин, который привлекает большое внимание, получают из корней растения куркумы. Куркумин используется в кондитерской промышленности, входит в состав традиционных индийских специй. Экстракты корней куркумы применяются в традиционной медицине стран юго-западной Азии. Наличие в молекуле двух фенольных колец с гидроксильными группами и большого числа двойных связей придает куркумину мощные антиоксидантные свойства. Выполнено большое число исследований по изучению биологической активности и механизмов действия куркумина. В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что куркумин модулирует активность многих сигнальных путей, влияет на клеточный цикл, индуцирует апоптоз,

усиливает детоксикацию ряда канцерогенов, препятствует развитию разных опухолей. Обнаружено и усиление роста опухолей у грызунов, которых кормили куркумином. Куркумин является также природным ингибитором СОХ-2 и поэтому, по аналогии с целококсибом, может оказаться эффективным при лечении САПТК. Однако в отличие от целококсиба он не влияет на синтез простаглицлина и поэтому не усиливает тромбообразование [28].

Клинических испытаний химиопрофилактических свойств куркумина не проводилось. В значительной мере это связано с его низкой биодоступностью – плохо абсорбируется и быстро элиминируется [31, 33, 35].

В химиопрофилактике рака большое внимание уделяется селену. Химический элемент селен, близкий к сере, содержится в почве, откуда попадает в растения и затем к человеку, для которого он является важным микроэлементом. Значение селена для организма определяется тем, что в форме аминокислоты селеноцистеина он входит в состав активных центров многих ферментов, в частности глутатионпероксидазы – мощного фермента в системе антиоксидантной защиты организма. При недостатке селена снижается активность этого, а также некоторых важных серо-содержащих ферментов.

Эпидемиологические исследования установили, что в регионах с низким содержанием селена в почве регистрируется более высокая онкологическая заболеваемость по сравнению с областями с высоким содержанием минерала. Уровень селена в крови раковых больных, как правило, существенно ниже содержания селена в крови здоровых людей. Экспериментами *in vitro* и *in vivo* показана способность селена предупреждать химический и вирусный канцерогенез, ингибировать рост опухолей.

В рамках рандомизированного исследования NBC, в котором оценивалась роль селена в предупреждении рецидивирования немеланомного рака кожи, обнаружено, что прием селена (по 200 мкг/день) снизил частоту РПЖ, при этом наибольший эффект регистрировался у людей с низкой исходной концентрацией селена в крови [11]. Однако в исследовании SELECT, в котором применялся либо один селен в форме L-селенометионина, либо в сочетании с α -токоферолом, не отмечено изменения частоты возникновения РПЖ при медиане наблюдения 5,46 лет [25].

Следует отметить, что в обоих исследованиях применение селена ассоциировалось с увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа [25].

В заключение следует подчеркнуть, что, очевидно, пока нет однозначных и достаточных с точки зрения доказательной медицины данных о существовании эффективных средств первичной химиопрофилактики рака, за исключением, пожалуй, антиэстрогенов в профилактике РМЖ. Исследования в этом направлении продолжаются.

Литература

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии // М. – Практическая медицина. – 2006. – С.348.
2. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей // М.- Практическая медицина. – 2010. – С.323.
3. Корман Д.Б. Зеленый чай – перспективный источник новых противоопухолевых препаратов? // Вопр.онкологии. – 2010. – №3. – С.262-271.

4. Bjelakovic G, Nikolova D, Glund LL. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention // JAMA. – 2007. – Vol.297. – P.842-857.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti R.S., Glund LL. Systematic review primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements // Aliment.Pharmacol.Ther. – 2008. – Vol.28. – P.689-703.
6. Butler G.J., Neale R., Green A.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of skin // J.Amer.Acad.Dermatol. – 2005. – Vol.53. – P.966-972.
7. Caraballoso M., Sacristan M., Serra C., Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people // Cochran Database Syst. Rev. – 2003. – 2. – CD 002141.
8. Constantinou C., Papas A., Constantinou A. Vitamin E and cancer: An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol.123. – P.739-752.
9. Cooper K., Squires H., Carroll C. et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. – 2010. – Vol.14. – P.1-206.
10. De Souza P.L., Russell P.J., Kearsley J.H., Homes L.G. Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer // Nutr. Rev. – 2010. – Vol.68. – P.542-555.
11. Duffield-Lillico A.J., Dalkin B.L., Reid M.E. et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and the incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the nutritional prevention of cancer trial // BJU Int. – 2003. – Vol.91. – P.608-612.
12. Elements C.A., Viner J.L., Pentland A.B. et al. Chemoprevention of melanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2010. – Vol.102. – P.1835-1844.
13. Etminan M., Takkouche B., Caamafio-Isorma F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol.13. – P.340-347.
14. Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G. et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the physicians' Health study II randomized controlled trial // JAMA. – 2009. – Vol.301. – P.52-62.
15. Harris R.S., Beebe-Donk J., Doss H., Burfdoss D. Aspirin, ibuprofen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non selective COX-2 blockade (review) // Oncol.Rep. – 2005. – Vol.13. – P.559-583.
16. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors // BMC cancer. – 2006. – Vol.6. – P.27-36.
17. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Reduced risk of human lung cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) blockade: results of a case control study // Int.J.Biol.Sci. – 2007. – Vol.3. – P.3287-334.
18. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Similar reductions in the risk of human colon cancer by selective and non-selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors // BMC Cancer. – 2008. – Vol.8. – P.2372-2342.
19. Heininen O., Koss L. Prostate cancer and supplementation with ̢-tocopherol and ̢-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol.90. – P.440-446.
20. Hilakivi-Clarke L., Andrade J.E., Helferich W. Is soy consumption good or bad for the breast? // J. Nutr. – 2010. – Vol.140. – P.2326-2334.
21. Kavanaugh C.J., Trumbo P.R., Ellwood K.C. The USA Food and Drug Administration' evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene and cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – Vol.99. – P.1074-1085.
22. Kirsh V., Mayne S.N., Peters U. et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer // Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. – 2006. – Vol.15. – P.92-98.
23. Kune G., Watson L. Colorectal cancer protective effects and dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, stitnium and lycopene // Nutr. Cancer. – 2006. – Vol.56. – P.11-21.
24. Limer J.L., Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention // Breast cancer Res. – 2004. – Vol.6. – P.119-127.
25. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) // JAMA. – 2009. – Vol.301. – P.39-51.
26. Mondul A.A., Watters J.L., Mannisto S. et al. Serum retinol and risk of prostate cancer // Amer. J. Epidemiol. – 2011. – Vol.173. – P.813-821.
27. Nagato C. Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk // J. Epidemiol. – 2010. – Vol.20. – P.83-89.
28. Patel V.B., Misra S., Patel B.B., Majumdar A.P. Colorectal cancer: chemopreventive role of curcumin and resveratrol // Nutr. Cancer. – 2010. – Vol.62. – P.958-967.
29. Peters U., Leitzmann M.F., Chatterjil N. et al. Serum lycopene, other carotinoids and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial // Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. – 2007. – Vol.16. – P.962-968.
30. Sarkar F.H., Adsule S., Padhyal S. et al. The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy // Mini Rev.Med.Chem. – 2006. – Vol.6. – P.401-407.
31. Shehzad A., Wabid F., Lee Y.S. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability and clinical trials // Arch. Pharm. – 2010. – Vol.343. – P.489-499.

32. Stolzenberg-Solomon RZ, Sheffer-Collins A, Weinstein S. *et al.* Vitamin E intake, alpha-tocopherol status and pancreatic cancer in a cohort of mail smokers // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol.89. – P.584-591.
33. Surb Y, Chun K.S. Cancer chemopreventive effects of curcumin // *Adv.Exp.Med.Biol.* – 2007. – Vol.595. – P.142-172.
34. Taketo M.M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorogenesis // *J.Natl.Cancer Inst.* – 1998. – Vol.90. – P.1609-1620.
35. Teiten M.H., Gaascht F., Eifes S. *et al.* // Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer // *Genes Nutr.* – 2010. – Vol.5. – P.61-74.
36. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen J.K. *et al.* Incidence of cancer and mortality following alpha-tokopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up // *JAMA.* – 2003. – Vol.290. – P.476-485.
37. Wilt T.J., MacDonald R, Haquerty K. *et al.* Five-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention // *Cochrane Database Syst.Rev.* – 2008. – Vol.16. - CD007091.
38. Wright M.E., Wenstein S.J., Lawson K.A. *et al.* Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study // *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol.16. – P.1128-1135.