

Химиопрофилактика рака предстательной железы: обзор клинических и доклинических данных

Prostate cancer chemoprophylaxis: a review of clinical and preclinical data

V.G. Bepalov, Ya.G. Murazov, A.V. Panchenko

Review of clinical and experimental data on medications, nutritional and non nutritional substances, that able to slow down cancerogenesis in prostate. Review and classification of medications and substances inhibiting prostate cancerogenesis in clinical and preclinical trials with perspective of further investigation and practical application as a prostate cancer chemoprophylaxis option.

Wide application of chemoprophylaxis in addition to screening methods among male population must have a good efficacy in prostate cancer prophylaxis. In the range of chemoprophylaxis medications nowadays we have only inhibitors 5- α reductase. Finasteride in clinical trials of the highest levels prevented prostate cancer. However finasteride has serious side effects which makes possibility of using it as a primary prophylaxis method in healthy males doubtful. Thereby search of new and safe chemoprophylactic medicines is actual problem of oncology. Now we can count a perspective agents less toxic nutritional substances, that proved their efficacy in epidemiological, clinical and preclinical trials their capability to inhibit cancerogenesis. We can number lycopene, soy isoflavones, tea catechins. For definitive proof of efficacy of these substances further long-term interventional clinical trials are required. However, taking into account safety and positive features of lycopene, soy isoflavones, tea catechins we can recommend this substances as a nutritional factor for prostate cancer prevention.

В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.В. Панченко

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) – мировая медицинская и социальная проблема, одно из наиболее частых заболеваний у мужчин в развитых странах мира. В XXI веке РПЖ стал одним из главных виновников смерти мужчин от злокачественных новообразований. В России в 2009 г. РПЖ находился на 4-м месте в структуре как онкологической заболеваемости, так и смертности у мужчин. По темпам роста заболеваемости и смертности РПЖ опережает все другие злокачественные опухоли у мужчин. В 2009 г. «грубый» и стандартизованный показатели заболеваемости РПЖ составили 38,41 и 29,35 соответственно на 100 тыс. мужского населения, что больше по сравнению с 1999 г. на 153,27 и 130,57%. Аналогичные показатели смертности от РПЖ составили 15,19 и 11,37 на 100 тыс. мужского населения, увеличение по сравнению с 1999 г. – на 59,89 и 40,72% соответственно [1, 2]. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от РПЖ объясняется, во-первых, ростом доли мужчин пожилого возраста, а во-вторых, низкой эффективностью профилактических мероприятий.

Химиопрофилактика РПЖ – это профилактика рака с использованием средств синтетического или природного происхождения,

способных вызвать реверсию и/или ингибирование предопухолевых и опухолевых изменений предстательной железы. РПЖ является одной из наиболее подходящих локализаций для химиопрофилактики по следующим причинам:

- РПЖ входит в число наиболее распространенных злокачественных опухолей;
- предраковые изменения (проstaticкая интраэпителиальная неоплазия – ПИН) и микроочаги аденокарциномы имеются у большого числа здоровых мужчин;
- РПЖ растет очень медленно, до появления клинических симптомов РПЖ имеет длительный латентный период;
- индолентные формы РПЖ, которые преобладают среди всех форм РПЖ, могут длительно сдерживаться химиопрофилактикой и не переходить в агрессивную злокачественную опухоль.

В настоящее время в мире завершено несколько крупномасштабных интервенционных клинических исследований по химиопрофилактике РПЖ. На стадии доклинического изучения находятся десятки соединений и комплексов соединений, разнообразных по химической структуре и происхождению, некоторые из которых способны пополнить небольшой пока арсенал средств для химиопрофилактики

Таблица 1. Основные клинические интервенционные исследования по химиопрофилактике РПЖ

Название исследования	Объект исследования	Результаты	Источник
Исследования, в которых главными целями были предупреждение рака легкого или рака кожи			
ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study)	29 133 мужчин курильщиков получали β-каротин по 20 мг/день, DL-α-токоферол ацетат по 50 мг/день, β-каротин + α-токоферол в тех же дозах или плацебо от 5 до 8 лет (в среднем 6,1 лет).	β-каротин стимулировал, а витамин Е не влиял существенно на кумулятивную частоту и смертность от рака легкого, но в группе с токоферолом по сравнению с плацебо-группой частота и смертность от РПЖ были достоверно ниже на 32% и 41% соответственно.	[3]
NPC (Nutritional Prevention of Cancer)	1312 больных с базалиомой кожи в анамнезе получали селен (в виде селенометионина дрожжей) по 200 мкг/день или плацебо в среднем в течение 6,4 года.	Селен не влиял на частоту новых случаев базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, но в дальнейшем анализе заболеваемости 974 мужчин селен по сравнению с плацебо достоверно снижал частоту РПЖ на 63%.	[4]
Исследования, в которых главной целью было предупреждение рака простаты			
PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)	18 882 мужчин возрастом 55 лет и старше принимали финастерид по 5 мг/день или плацебо в течение 7 лет.	Финастерид по сравнению с плацебо достоверно снижал риск развития РПЖ на 24,8%.	[5]
REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events)	9231 мужчин возрастом 50–75 лет принимали дутастерид по 0,5 мг/день или плацебо в течение 4 лет.	Дутастерид по сравнению с плацебо достоверно снижал риск развития РПЖ на 22,8%.	[6]
SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)	35533 мужчин старше 50 лет получали L-селенометионин по 200мкг/день, α-токоферил ацетат по 400 МЕ/день, селен + витамин Е в тех же дозах или плацебо при планируемых сроках наблюдения 7–12 лет	При среднем сроке наблюдения 5,46 лет ни селен, ни витамин Е, ни их комбинация не предупреждали РПЖ, в связи с чем исследование было преждевременно прекращено	[7]
PHS II (The Physicians' Health Study II)	14641 мужчина-врач принимали витамин Е по 400 МЕ через день, витамин С по 500 мг/день или плацебо	Ни витамин Е, ни витамин С не уменьшали риск РПЖ или каких-либо других опухолей у мужчин	[8]

РПЖ. В обзоре рассмотрены основные клинические исследования по химиопрофилактике РПЖ, а также представлена информация о препаратах и веществах, находящихся на стадии доклинических испытаний.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РАКА ПРОСТАТЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

К настоящему времени завершены несколько крупных клинических рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III по химиопрофилактике РПЖ, а также ряд пилотных исследований. Кроме того, в нескольких исследованиях, в которых главными мишенями были злокачественные опухоли других локализаций, случайно было выявлено снижение риска РПЖ. Результаты наиболее значимых клинических исследований по химиопрофилактике РПЖ приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, результаты клинических исследований противоречивы. Так, если в исследованиях ATBC и NPC витамин Е

и селен снижали риск РПЖ, то в исследовании SELECT, на которое возлагали большие надежды, ни витамин Е, ни селен, ни комбинация данных средств не предупреждали РПЖ. В исследовании PHS II витамин Е также не снижал риск РПЖ. Причины, по которым исследование SELECT не удалось, непонятны. Есть предположения, что доза витамина Е (400 МЕ в день) была слишком высока, а использованный в исследовании источник селена (L-селенометионин) отличался от такового в исследовании NPC, где использовались дрожжи с содержанием L-селенометионина всего 20% [9]. Еще одно из объяснений неудачи исследования SELECT заключается в том, что включенные в исследование мужчины изначально имели высокий уровень селена в крови, а химиопрофилактические эффекты селена, вероятно, проявляются лишь при его дефиците в организме.

Обнадеживающими являются результаты исследований PCPT и REDUCE, в которых финастерид (ингибитор 5-α-редуктазы 1-го и 2-го типа) снижали риск развития

РПЖ (таблица 1). Но и здесь все не так однозначно. Дискуссию в научном сообществе вызвал тот факт, что у мужчин, получавших финастерид, чаще диагностировали РПЖ с более высоким индексом Глисона. Однако повторный анализ результатов исследования показал, что финастерид, по-видимому, не увеличивает риск развития агрессивных форм РПЖ [10]. Среди побочных эффектов финастерида и дутастерида следует особо выделить сексуальные нарушения у мужчин: уменьшение объема эякулята, эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия [11]. Кроме того, к концу 2009 г. в ходе клинических и постмаркетинговых исследований финастерида было выявлено более 50 случаев развития рака молочной железы у мужчин, получавших финастерид для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [12]. В связи с этим, необходимо более тщательное и всестороннее изучение возможностей применения ингибиторов 5-α-редуктазы с целью химиопрофилактики РПЖ. ❏

ПИЛОТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ С ОЦЕНКОЙ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА И ЧАСТОТЫ РАКА

Среди проведенных пилотных клинических исследований особый интерес представляют исследования, в которых изучались малотоксичные вещества, поступающие в организм преимущественно с пищей или диетическими добавками.

Изофлавоны сои

Проведен мета-анализ 11 клинических исследований по влиянию изофлавонов сои, назначаемых в дозах от 60 до 900 мг/день с продолжительностью приема от 20 дней до 1 года, на уровень простатспецифического антигена (ПСА) в крови: у здоровых мужчин изофлавоны сои не влияли на уровень ПСА, у мужчин с РПЖ – снижали уровень ПСА [13].

Катехины чая

В клиническом исследовании 30 больных ПИН тяжелой степени (ТС) в течение 1 года принимали ежедневно по 600 мг катехинов зеленого чая. РПЖ через год был диагностирован у 1 пациента, тогда как в контрольной группе через год приема плацебо РПЖ был диагностирован у 9 из 30 больных ПИН ТС [14].

Ликопин

В рандомизированном клиническом исследовании 40 пожилых мужчин с ДГПЖ были разделены на 2 группы: прием ликопина по 15 мг/день или плацебо в течение 6 мес. Ликопин снижал уровень ПСА в крови и ослаблял патологическую симптоматику ДГПЖ; простата в результате приема ликопина не увеличивалась [15]. В открытом рандомизированном клиническом исследовании 81 больной ПИН ТС в течение 4 мес. принимали ликопин по 30 мг/день в комбинации с поли-

витаминами, через 1 мес. наблюдали снижение ПСА в крови, однако через 4 мес. уровень ПСА вернулся к исходному уровню [16]. В рандомизированном клиническом исследовании 40 мужчин с ПИН ТС были разделены на 2 группы: прием ликопина по 4 мг 2 раза в день или плацебо в течение 1 года. По сравнению с плацебо, при повторных биопсиях у пациентов, принимавших ликопин, диагностировано меньше случаев латентного РПЖ; ликопин также снижал уровень ПСА в крови [17].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Успешный поиск средств для химиопрофилактики РПЖ во многом обуславливается наличием адекватных экспериментальных (доклинических) моделей. Наиболее приемлемыми животными для изучения процессов канцерогенеза простаты оказались грызуны (крысы и мыши). У них удается смоделировать экспериментальную патологию различными методами и получить довольно разнообразные патологические изменения простаты (гормонозависимый и гормоннезависимый рак, ПИН различной степени, метастатические злокачественные опухоли). На сегодняшний день наиболее часто используются две группы экспериментальных моделей канцерогенеза простаты: трансгенные и комбинированные.

Трансгенные модели

Благодаря успешному развитию генной инженерии, стало возможным получение генетически модифицированных животных, которые характеризуются высокой частотой развития РПЖ и предрака простаты.

Трансгенные мыши линии TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate)

Модель получена в 1995 г. N.M. Greenberg с соавторами [18].

Суть модели заключается в присоединении к простатспецифическому гену, кодирующему белок пробазин, онкопротеина вируса (*Simian Virus*) – SV-40-T-антигена (большой антиген), который способен вызывать злокачественную трансформацию клетки (в данном случае простаты). В результате у мышей практически со 100% частотой развиваются предопухолевые и опухолевые изменения простаты, а также метастатические РПЖ. Кроме того, у кастрированных мышей этой линии довольно часто андроген-зависимая форма РПЖ способна переходить в андроген-независимую форму [19].

Трансгенные крысы линии SV-40 Tag

Гетерозиготные крысы-самки, содержащие вирус SV-40, скрещивались с нетрансгенными крысами-самцами, при этом через 21 день после зачатия путем Кесарева сечения было получено гетерозиготное поколение крыс, содержащих вирус SV-40. У полученных трансгенных животных развиваются предопухолевые и опухолевые изменения предстательной железы [20].

Применение трансгенных животных позволяет в короткие сроки получить предраковые и раковые изменения в различных отделах простаты. Несмотря на ряд преимуществ трансгенных моделей (раннее развитие патологии, поражение различных долей простаты, наличие метастазов), следует отметить, что моделируемые генетические изменения у животных практически не встречаются у человека. Кроме того, ввиду отсутствия данных трансгенных линий животных в России, необходимо приобретать их за рубежом.

Комбинированные модели

Наиболее близкой к патологии предстательной железы у человека, перспективной для изучения процессов канцерогенеза и тестирования химиопрофилактических средств, является группа сложных двухстадийных моделей с соче-

Таблица 2. Ингибиторы канцерогенеза простаты, выявленные в доклинических исследованиях

Группа	Препараты и вещества	Источник
Лекарственные препараты	Доксазозин, лейпропрорелин, силибинин, силимарин, сулиндак, тамоксифен, торемифен, фенретинид, финастерид, флурбипрофен, флутамид, целекоксиб, эстрадиол, 9-цис-ретиноевая кислота	22-30
Пищевые вещества	Апигенин, витамин Е, витамин D, диаллилдисульфид, диаллилтрисульфид, изофлавоны сои (генистеин, дайджейн, глицетиин и др.), катехины чая (эпигаллокатехин-3-галлат и др.), ликопин, ПНЖК омега-3 типа, ресвератрол, экстракт семян винограда	20, 31-44
Непищевые вещества	Экстракт коры <i>Pygeum africanum</i> , экстракт плодов <i>Serenoa repens</i>	45, 46

танным введением канцерогена и препаратов тестостерона, которым предшествует фармакологическая кастрация. После кастрации и введения высокой дозы тестостерона в период интенсивной клеточной пролиферации вводится канцероген, инициируя, таким образом, канцерогенез простаты. После этого тестостерон длительно вводят в качестве промотора предопухолевых и опухолевых изменений, стимулируя пролиферацию клеток простаты. В настоящее время получены модели с использованием различных канцерогенов и разнообразных схем введения препаратов тестостерона. Наибольшее распространение получили модели с использованием в качестве канцерогена N-метил-N-нитрозомочевин (МНМ). В комбинированных моделях используются различные линии крыс: Wistar, Wistar-Unilever, Lobund-Wistar, F344, Sprague-Dawley [19, 21].

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ АГЕНТЫ, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ РПЖ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Изученные в доклинических исследованиях на моделях ПИН и РПЖ вещества можно разделить на 3 класса: лекарственные препараты, пищевые вещества, непившие вещества (таблица 2). Ниже рассмотрены лишь некоторые из антиканцерогенных агентов, представляющих интерес с точки зрения дальнейшего изучения и внедрения в качестве средств для химиопрофилактики РПЖ.

Лекарственные препараты

На доклиническом этапе изучения находятся различные группы лекарственных препаратов. Одни из них уже широко используются в ле-

чении заболеваний предстательной железы: α_1 -адреноблокаторы (доксазозин), ингибиторы 5- α -редуктазы (финастерид), нестероидные антиандрогены (флутамид), аналоги рилизинг-гормонов (лейпропрелин). Другие принадлежат к различным фармакологическим группам: эстрогенные препараты и антиэстрогены (эстрадиол, тамоксифен, торемифен), гепатопротекторы (силибинин, силимарин), нестероидные противовоспалительные средства (сулиндак, целекоксиб, флурбипрофен), ретиноиды (фенретинид, 9-цис-ретиноевая кислота).

Среди лекарственных препаратов особого внимания заслуживают α_1 -адреноблокаторы. Так, селективный блокатор α_1 -адренергических рецепторов **доксазозин** снижал массу простаты и предупреждал развитие метастазов в отдаленных органах у трансгенных мышей TRAMP [22]. Доклинические исследования **финастерида** подтверждают его химиопрофилактические эффекты в отношении РПЖ. В работе [23] на мышах TRAMP и в работе [24] на модели РПЖ, индуцированной МНМ и тестостероном у крыс Wistar, финастерид уменьшал частоту РПЖ. Способность тормозить канцерогенез простаты в доклинических исследованиях была выявлена у гепатопротекторов, полученных из суммы флавоноидов расторопши пятнистой – **силибинина** и **силимарина** [25, 26]. Нестероидные противовоспалительные препараты давно изучаются на предмет химиопрофилактической активности в отношении РПЖ. На трансгенных мышах TRAMP показана способность **сулиндака** и **целекоксиба** снижать не только частоту РПЖ, но и частоту ПИН [27]. Другой нестероидный противовоспалительный препарат **флурбипрофен** снижал

частоту РПЖ и метастазов в лимфоузлах и легких у мышей TRAMP [28]. Перспективным классом лекарственных препаратов являются ретиноиды. **Фенретинид** (4-гидроксибензилретинамид) предупреждал развитие индуцированного МНМ РПЖ у крыс Lobund-Wistar [29], а **9-цис-ретиноевая кислота** уменьшала частоту РПЖ в дорсолатеральном и передних отделах у крыс самцов Wistar-Unilever, индуцированного МНМ и тестостероном [30]. Несмотря на наличие химиопрофилактических эффектов у гормональных и антигормональных препаратов, их вряд ли можно рассматривать в качестве идеальных средств для химиопрофилактики РПЖ из-за наличия серьезных побочных эффектов.

Пищевые вещества

Группа пищевых веществ весьма разнообразна по химическому строению и происхождению. Она включает жирные кислоты, витамины, провитамины, макро- и микроэлементы, полифенолы и др. Эти вещества поступают в организм с пищей в небольших количествах и практически не вызывают серьезных токсических эффектов на организм человека. Химиопрофилактическое действие на РПЖ выявлено у следующих веществ: витамины Е и D, каротиноиды (ликопин), сернистые соединения (диаллилдисульфид, диаллилтрисульфид), полифенольные соединения (изофлавоны сои, катехины чая, апигенин, ресвератрол, экстракт семян винограда), микроэлементы (селен), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 типа.

В клинических исследованиях SELECT и PHS II **витамин Е** не проявил химиопрофилактических эффектов в отноше-

нии РПЖ, однако в эксперименте на мышях TRAMP его аналоги (α -токоферол сукцинат и RRR- α -токоферилоксибутилсульфониевая кислота) предупреждали развитие аденокарцином простаты [31]. Витамин D₃ (1 α ,25-дигидроксивитамин D) предупреждал развитие ПИН у нокаутных по гену Pten мышей [32].

Ликопин и томаты давно считаются перспективными средствами для химиопрофилактики РПЖ. В экспериментальных работах показана способность ликопина и его комбинаций с другими соединениями (с витамином E и селеном) снижать частоту аденокарцином предстательной железы [33]. Не только ликопин, но и цельные томаты способны тормозить канцерогенез простаты. В работе [34] обработанные цельные томаты, даваемые с кормом, увеличивали выживаемость мышей TRAMP, задерживали прогрессию ПИН в аденокарциномах, снижали частоту низкодифференцированных аденокарцином. Перспективным классом соединений растительного происхождения являются **сернистые соединения чеснока**. Диаллилтрисульфид снижал частоту низкодифференцированных аденокарцином простаты и множественность метастазов в легких у мышей TRAMP [35]. Диаллилдисульфид тормозил развитие ПИН у крыс Sprague-Dawley, индуцированного по комбинированной схеме с введением в качестве канцерогена МНМ и промотора – препарата тестостерона [36].

Довольно обширна группа полифенольных соединений, изученных в экспериментах на моделях РПЖ. **Апигенин**, содержащийся в петрушке и сельдерее, при пероральном введении тормозил канцерогенез простаты и увеличивал выживаемость мышей TRAMP [37]. Среди изофлавонов сои наиболее изучен **генистеин**. На трансгенных и индуцированных МНМ моделях канцерогенеза простаты он тормозил развитие РПЖ, а также снижал частоту низкодифференцированных аденокарцином [20, 38]. **Катехины чая**

тормозили канцерогенез простаты у трансгенных мышей TRAMP [39]. На предмет химиопрофилактической активности в отношении РПЖ изучены продукты виноделия. Сегодня хорошо известны антиканцерогенные свойства ресвератрола, содержащегося в красном вине. Ресвератрол как по отдельности, так и в комбинации с генистеином, предупреждал развитие РПЖ у крыс SV-40 Tag [40]. Экстракт семян винограда, богатый полифенолами, также снижал частоту аденокарцином у мышей TRAMP [41].

В исследовании SELECT селен в виде L-селенометионина не проявил химиопрофилактических свойств. Вероятно, одной из возможных причин неудачи является использованное соединение селена. В экспериментальной работе [42] были изучены селенорганические соединения: **метилселениновая кислота** и **метилселеноцистеин**, они тормозили канцерогенез простаты и увеличивали выживаемость мышей TRAMP. Учитывая неоднозначность клинических и экспериментальных результатов по влиянию селена на канцерогенез простаты, в нашей лаборатории мы провели изучение химиопрофилактических эффектов селена. Нами было выбрано его неорганическое соединение – **селенит натрия**. Для тестирования использовали собственную модификацию комбинированной модели канцерогенеза простаты у крыс самцов Wistar с применением хирургической кастрации, канцерогена МНМ и пролонгированного препарата тестостерона (смесь эфиров тестостерона). Селенит натрия давался животным с питьевой водой в концентрации 4 мг/л в течение длительного времени в период промоции канцерогенеза. Селенит натрия не влиял на развитие ПИН, но проявил слабое ингибирующее действие на возникновение и развитие РПЖ. По сравнению с контрольной группой, селенит натрия достоверно уменьшал множественность РПЖ на крысу из группы на 44,6% и множественность РПЖ на крысу-опу-

холеносителя РПЖ – на 25,4% [43]. В нашем исследовании содержание селена в корме составляло около 400 мкг/кг, что соответствует адекватному суточному потреблению селена для крыс. Вероятно, при дефиците селена, его антиканцерогенные эффекты могли бы быть более выраженными. Наши результаты подтверждает гипотезу о том, что химиопрофилактические эффекты селена в отношении РПЖ зависят, во-первых, от природы и химической структуры селеносодержащих соединений, а, во-вторых, от исходного уровня селена в крови.

Среди прочих пищевых веществ следует выделить **ПНЖК омега-3-типа**. Семена льна, богатые ПНЖК омега-3 типа – α -линоленовой кислотой, тормозили развитие агрессивных форм РПЖ у трансгенных мышей TRAMP [44].

Непищевые вещества

В терапии ДГПЖ урологами уже достаточно давно используются растительные экстракты **африканской сливы (Pygeum africanum)** и **пальмы ползучей (Serenoa repens)**. Учитывая, что этиопатогенез ДГПЖ и РПЖ имеет общие черты, можно предположить, что данные экстракты могут тормозить канцерогенез простаты. В работах [45, 46] на трансгенных мышях TRAMP экстракты *Pygeum africanum* и *Serenoa repens* снижали частоту аденокарцином простаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение химиопрофилактических средств наряду со скрининговыми программами среди мужского населения должны обеспечить высокую эффективность профилактики РПЖ. В арсенале химиопрофилактических средств сегодня имеются лишь ингибиторы 5- α -редуктазы. Финастерид в клинических исследованиях самого высокого уровня доказательной медицины предупреждал РПЖ. Однако финастерид не лишен серьезных побочных эффектов, что ставит под сомнение возможность его приме-

нения у здоровых мужчин с целью первичной химиопрофилактики РПЖ. В связи с этим, поиск новых эффективных и безопасных химиопрофилактических средств является актуальной проблемой современной онкоурологии. В настоящее время перспективными химиопрофилактическими агентами можно считать малотоксичные пищевые вещества,

которые в эпидемиологических, клинических и доклинических исследованиях проявили способность к торможению канцерогенеза предстательной железы. Сюда следует отнести ликопин, изофлавоны сои, катехины чая. Для окончательного доказательства эффективности этих веществ необходимо проведение длительных клинических интер-

венционных исследований. Однако, учитывая безопасность и дополнительные благоприятные свойства ликопина, изофлавонов сои и катехинов чая, данные вещества, принимаемые с продуктами питания и в виде диетических добавок, уже сегодня могут быть рекомендованы в качестве средств химиопрофилактики РПЖ. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиопрофилактика.

Keywords: prostate cancer, chemoprevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздравсоцразвития РФ. 2011. 260 с.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4–10.
3. Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J., Taylor P.R., Huttunen J.K., Hartman A.M., Haapakoski J., Malila N., Rautalahti M., Ripatti S., Mäenpää H., Teerenhovi L., Koss L., Virolainen M., Edwards B.K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. P. 440–446.
4. Clark L.C., Dalkin B., Krongrad A., Combs G.F Jr., Turnbull B.W., Slate E.H., Witherington R., Herlong J.H., Janosko E., Carpenter D., Borosso C., Falk S., Rounder J. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. P. 730–734.
5. Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M., Coltman C.A., Djavan B. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. P. 650–655.
6. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W., Gomella L.G., Marberger M., Montorsi F., Pettaway C.A., Tammela T.L., Teloken C., Tindall D.J., Somerville M.C., Wilson T.H., Fowler I.L., Rittmaster R.S. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1192–1202.
7. Ledesma M.C., Jung-Hynes B., Schmit T.L., Kumar R., Mukhtar H., Ahmad N. Selenium and vitamin E for prostate cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status // Mol. Med. 2011. Vol. 17. P. 134–143.
8. Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J., Bubus V., Manson J.E., Sesso H.D., Buring J.E. 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.
9. Van Poppel H., Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements // Cancer Manag. Res. 2011. Vol. 3. P. 91–100.
10. Stroppe S.A., Andriole G.L. Update on chemoprevention for prostate cancer // Curr. Opin. Urol. 2010. Vol. 20. P. 194–197.
11. Сивков А.В., Ощепков В.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Финастерид: 20 лет клинической практики лечения больных аденомой предстательной железы // Consilium Medicum. 2006. Т.8. № 4. С. 43–47.
12. Finasteride: potential risk of male breast cancer // Drug Safety Update. 2009. Vol. 3. Issue 5. P. 3.
13. Messina M., Kucuk O., Lampe J.W. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels // J. AOAC Int. 2006. Vol. 89. P. 1121–1134.
14. Bettuzzi S., Rizzi F., Belloni L. Clinical relevance of the inhibitory effect of green tea catechins (GTCs) on prostate cancer progression in combination with molecular profiling of catechin-resistant tumors: an integrated view // Pol. J. Vet. Sci. 2007. Vol. 10. P. 57–60.
15. Schwarz S., Obermüller-Jevic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H.K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia // J. Nutr. 2008. Vol. 138. P. 49–53.
16. Bunker C.H., McDonald A.C., Evans R.W., de la Rosa N., Boumosleh J.M., Patrick A.L. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk // Nutr. Cancer. 2007. Vol. 57. P. 130–137.
17. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P., Goyal N.K., Arora R.P. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // Urol. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 383–385.
18. Greenberg N.M., DeMayo F., Finegold M.J., Medina D., Tilley W.D., Aspinall J.O., Cunha G.R., Donjacour A.A., Matusik R.J., Rosen J.M. Prostate cancer in a transgenic mouse // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 3439–3443.
19. Fizazi K., Navone N.M. Modèles précliniques de cancer de la prostate // Bull. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 129–141.
20. Harper C.E., Patel B.B., Cook L.M., Wang J., Shirai T., Eltoum I.A., Lamartiniere C.A. Characterization of SV-40 Tag rats as a model to study prostate cancer // BMC Cancer. 2009. Vol. 9:30.
21. Lamb D.J., Zhang L. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression // J. Nutr. 2005. Vol. 135 (12 Suppl.). P. 3009S–3015S.
22. Chiang C.F., Son E.L., Wu G.J. Oral treatment of the TRAMP mice with doxazosin suppresses prostate tumor growth and metastasis // Prostate. 2005. Vol. 64. P. 408–418.
23. Cho Y.M., Takahashi S., Asamoto M., Suzuki S., Tang M., Shirai T. Suppressive effects of antiandrogens, finasteride and flutamide on development of prostatic lesions in a transgenic rat model // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007. Vol. 10. P. 378–383.
24. Esmat A.Y., Refaie F.M., Shaheen M.H., Said M.M. Chemoprevention of prostate carcinogenesis by DFMO and/or finasteride treatment in male Wistar rats // Tumori. 2002. Vol. 88. P. 513–521.
25. Kohno H., Suzuki R., Sugie S., Tsuda H., Tanaka T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 4962–4967.
26. Raina K., Rajamanickam S., Singh R.P., Deep G., Chittezhath M., Agarwal R. Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model // Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 6822–6830.
27. Narayanan B.A., Narayanan N.K., Pttman B., Reddy B.S. Regression of mouse prostatic intraepithelial neoplasia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 7727–7737.
28. Wechter W.J., Leipold D.D., Murray E.D. Jr., Quiggle D., McCracken J.D., Barrios R.S., Greenberg N.M. E-7869 (R-flurbiprofen) inhibits progression of prostate cancer in the TRAMP mouse // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 2203–2208.
29. Pollard M., Suckow M.A. Dietary prevention of hormone refractory prostate cancer in Lobund-Wistar rats: a review of studies in a relevant animal model // Comp. Med. 2006. Vol. 56. P. 461–467.
30. McCormick D.L., Rao K.V., Steele V.E., Lubet R.A., Kelloff G.J., Bosland M.C. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by 9-cis-retinoic acid // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 521–524.
31. Ni J., Mai T., Pang S.T., Haque I., Huang K., DiMaggio M.A., Xie S., James N.S., Kasi D., Chemler S.R., Yeh S. In vitro and in vivo anticancer effects of the novel vitamin E ether analogue RRR-alpha-tocopheryloxybutyl sulfonic acid in prostate cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 898–906.
32. Banach-Petrosky W., Ouyang X., Gao H., Nader K., Ji Y., Suh N., DiPaola R.S., Abate-Shen C. Vitamin D inhibits the formation of prostatic intraepithelial neoplasia in Nkx3.1; Pten mutant mice // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. P. 5895–5901.
33. Venkateswaran V., Klotz L.H., Ramani M., Sugar L.M., Jacob L.E., Nam R.K., Fleshner N.E. A combination of micronutrients is beneficial in reducing the incidence of prostate cancer and increasing survival in the Lady transgenic model // Cancer Prev Res (Phila Pa). 2009. Vol. 2. P. 473–483.
34. Pannellini T., Iezzi M., Liberatore M., Sabatini F., Iacobelli S., Rossi C., Alberti S., Di Ilio C., Vitaglione P., Fogliano V., Piantelli M. A dietary tomato supplement prevents prostate cancer in TRAMP mice // Cancer Prev. Res. (Phila). 2010. Vol. 3. P. 1284–1291.
35. Singh S.V., Powolny A.A., Stan S.D., Xiao D., Arlotti J.A., Warin R., Hahm E.R., Marynowski S.W., Bommarreddy A., Potter D.M., Dhir R. Garlic constituent diallyl trisulfide prevents development of poorly differentiated prostate cancer and pulmonary metastasis multiplicity in TRAMP mice // Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 9503–9511.
36. Arunkumar A., Vijayababu M.R., Venkataraman P., Senthilkumar K., Arunakaran J. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by diallyl disulfide, an organosulfur compound of garlic // Biol. Pharm. Bull. 2006. Vol. 29. P. 375–379.
37. Shukla S., MacLennan G.T., Flask C.A., Fu P., Mishra A., Resnick M.I., Gupta S. Blockade of beta-catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 6925–6935.
38. Wang J., Eltoum I.E., Carpenter M., Lamartiniere C.A. Genistein mechanisms and timing of prostate cancer chemoprevention in lobund-wistar rats // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2009. Vol. 10. P. 143–150.
39. Adhami V.M., Siddiqui I.A., Sarfaraz S., Khwaja S.I., Hafeez B.B., Ahmad N., Mukhtar H. Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 1947–1953.
40. Harper C.E., Cook L.M., Patel B.B., Wang J., Eltoum I.A., Arabshahi A., Shirai T., Lamartiniere C.A. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats // Prostate. 2009. Vol. 69. P. 1668–1682.
41. Raina K., Singh R.P., Agarwal R., Agarwal C. Oral grape seed extract inhibits prostate tumor growth and progression in TRAMP mice // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 5976–5982.
42. Wang L., Bonorden M.J., Li G.X., Lee H.J., Hu H., Zhang Y., Liao J.D., Cleary M.P., Lü J. Methylselenium compounds inhibit prostate carcinogenesis in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model with survival benefit // Cancer Prev. Res. (Phila). 2009. Vol. 2. P. 484–495.
43. Беспалов В.Т., Муразов Я.Т., Панченко А.В., Чепик О.Ф. Изучение химиопрофилактической активности селена на комбинированной модели канцерогенеза предстательной железы // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: Материалы X региональной научно-практической конференции урологов Западной Сибири. Барнаул, 2011. С. 139–140.
44. Lin X., Gingrich J.R., Bao W., Li J., Haroon Z.A., Demark-Wahnefried W. Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice // Urology. 2002. Vol. 60. P. 919–924.
45. Shenouda N.S., Sakla M.S., Newton L.G., Besch-Williford C., Greenberg N.M., MacDonald R.S., Lubahn D.B. Phytosterol Pygeum africanum regulates prostate cancer in vitro and in vivo // Endocrine. 2007. Vol. 31. P. 72–81.
46. Wadsworth T.L., Worstel T.R., Greenberg N.M., Roselli C.E. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model (TRAMP) // Prostate. 2007. Vol. 67. P. 661–673.