Пищевые антиоксиданты и фитоэстрогены в профилактике рака простаты: результаты последних исследований

Ю.Г.Аляев, А.В.Амосов, Е.А.Безруков, Д.В.Бутнару
Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова

Заболевание легче предотвратить, чем лечить.
Гиппократ, IV век до н. э.

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) становится все более актуальной и социально значимой. По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30–40% мужчин старше 50 лет. Клинически значимые формы развиваются в среднем у 13%, а умирают от рака простаты около 3% мужчин [1, 2]. РПЖ является самой частой онкопатологией среди мужчин Западной Европы и США, а по смертности от раковых болезней находится на 2-м месте. В США ежедневно регистрируется 540 новых случаев рака простаты, а умирают от этого заболевания 104 мужчины в день [3]. Заболеваемость РПЖ в России на 2000 г. составила 13,6 на 100 тыс. населения, что соответствует 4-му месту по уровню заболеваемости, а по уровню прироста, за период с 1990 по 2000 г., РПЖ находится на 2-м месте (63,9%). За 11 лет (с 1989 по 2000 гг.) число впервые выявленных случаев заболевания увеличилось более чем в 2 раза – с 5,5 до 11,6 тыс. Смертность за эти же годы увеличилась с 6,5 до 7,8 на 100 тыс. населения [4].

Следует отметить еще один важный момент. Общеизвестно: более 8 из 10 пациентов, страдающих РПЖ, это мужчины старше 65 лет, а, как известно, в мире отмечается тенденция к старению населения. Так, ожидается, что к 2050 г. доля населения старше 65 лет увеличится в Германии с 16 до 24%, в Италии – с 14 до 22%, в США – с 11 до 18%, а в Японии – с 9 до 22% [5]. Увеличение удельного веса этой группы закономерно приведет к росту заболеваемости РПЖ.

Интересные особенности выявляются при анализе эпидемиологических данных в глобальном масштабе (рис. 1).

Наиболее высокая заболеваемость, как отмечалось, встречается в западных странах: в США от 44,3 до 100,2 (в зависимости от расы и места проживания), в Швеции – 44,4, в Швейцарии – 36,3 на 100 тыс. населения; наиболее низкая – в Юго-Восточном регионе: в Шанхае – 0,8, в Японии – около 4, в Гонконге – 5,1, в Индии – 6,8 на 100 тыс. населения [6]. Таким образом, заболеваемость в Азии в 100 с лишним раз ниже, чем в Северной Америке [7].

Причем заболеваемость РПЖ среди китайцев, мигрировавших в США (Лос-Анджелес), составляет 19,8 на 100 тыс. населения, т.е. более чем в 20 раз выше, чем в Китае. Аналогичная картина отмечается и среди японцев: заболеваемость японцев в США составляет от 32,9 до 34,4 на 100 тыс. населения [7], т.е. в 8,5 раза выше, чем в Японии [8]. Частота локализованного рака не так сильно зависит от этнических и географических факторов [9]. Так, R. Yatani [10] показал, что у японцев при частоте латентного рака 20,6 на 100 тыс. лишь у 2,7 развиваются клинически значимые опухоли; у немцев 28,8 – против 21,1; у афро-

Рис. 1. Совокупный риск заболеваемости РПЖ к 69 годам.

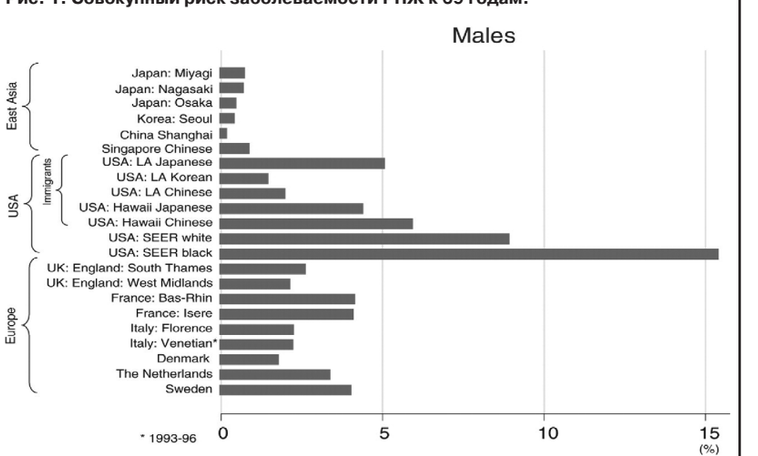

Рис. 2. Содержание микроэлементов и витаминов в некоторых препаратах, представленных на фармацевтическом рынке РФ.

Комплекс	Селен, мг	Цинк, мг	Витамин А, мг	Витамин Е, мг	Витамин С, мг
Компливит	–	8,2	1,1 (ретинола ацетат)	10	50
Триовит	0,05	–	10 (β-каротин)	40	100
Селен актив	0,05	–	–	–	50
Селцинк плюс	0,05	7,2	4,8 (β-каротин)	31,5	180

Антиоксидантный комплекс

Исследования по профилактике РПЖ

Субъект исследования	Объект исследования	Число участников	Дата окончания исследования	Результат исследования
Здоровые мужчины	Селен и витамин Е	32 400	2012	Ожидаются *
Здоровые мужчины	Финастерид	19 000	Окончено	Снижение риска РПЖ на 25%**
Повышен ПСА + отрицательная биопсия	Дутастерид	8200	2010	Ожидаются
Выявленная ПИНВС	Торемифен	1200	2010	«»
Выявленная ПИНВС	Селен	700	2011	«»
Выявленная ПИНВС	Соя, витамин Е, Селен	325	2008	Снижение уровня ПСА***

Примечание. * Промежуточные результаты: ни селен, ни витамин Е, ни их комбинация не снижают риск развития рака простаты;
** увеличивается частота более злокачественного рака;
*** на фоне снижения уровня ПСА достоверно реже выявляли РПЖ при контрольной биопсии.

американцев 36,9 и 67,1 соответственно.

Наследственный РПЖ (подразумевается наследование генов восприимчивости к РПЖ: HPC-1, HPCX [11,12]) встречается всего в 9% случаев, а семейный характер этого заболевания (к примеру, болеют два брата) – в 25% случаев [13].

Анализ эпидемиологических данных позволяет сделать вывод, что заболеваемость РПЖ зависит не только от генетических и расовых факторов, но и обусловлена особенностями региона проживания. Большинство ученых склонны считать, что под «особенностями региона» следует подразумевать особенности рациона [14–16]. Так, диета, богатая различными антиоксидантами (Е, С, А, каротиноиды и др.) и фитоэстрогенами (флавоноиды и изофлавоноиды), характерная для населения Азии и Средиземноморья, соответствует или обусловливает более низкую частоту РПЖ, чем характер питания в Западной Европе и США [17–21], где в основном потребляется высококалорийная пища и преобладает гиподинамия.

Кроме того, несмотря на существенное улучшение диагностики (простатический специфический антиген – ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование биопсия простаты), а также внедрения новых (брахитерапия, HIFU-терапия) и совершенствование существующих (радикальная простатэктомия, гормональная терапия) методов лечения РПЖ смертность от этого заболевания остается стабильно высокой во всем мире. В свете сказанного представляется вполне обоснованным поиск путей профилактики этого сложного заболевания. Так как ряд факторов риска РПЖ не является регулируемым (возраст, раса, генетические аспекты), следовательно, основной упор должен быть сделан на контролируемые факторы, такие как диета и физическая активность [17].

Особое внимание уделяется именно антиоксидантам и фитоэстрогенам. К наиболее важным антиоксидантам и фитоэстрогенам относят: витамины Е, С, А, D, каротиноиды (ликопин, β-каротин), селен, компоненты зеленого чая и изофлавоноиды сои (генистеин, диадзеин). На отечественном рынке представлено несколько антиоксидантных комплексов (рис. 2). Наиболее полная гамма антиоксидантных препаратов представлена в Селцинк плюс.

Фитоэстрогены проявляют природные антиандрогенные свойства и препятствуют росту клеток простаты. Антиоксиданты защищают организм от свободных радикалов, которые образуются в организме в ходе как физиологических, так и патологических процессов [22]. Свободные радикалы повреждают различные молекулы, в том числе и ДНК [23]. В настоящее время признается ступенчатая теория канцерогенеза, в которой отмечают 3 последовательных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию [24]. Признается, что опухолевые клетки имеют «неправильный геном». Процесс опухолевого перерождения – это длительный процесс накопления генетических дефектов [25]. Именно свободным радикалам отводят значимую роль в патогенезе повреждения молекул ДНК, мутагенезе и развитии раковых болезней у человека [26–28]. Возможно, на этапе инициации и промоции, повреждения ДНК не достигают критического уровня, а фенотипически (т.е. на гистологическом уровне) они, видимо, проявляются предраковым изменением эпителия, что в случае предстательной железы может быть представлено *простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени* (ПИНВС). Теоретически нерепарируемые повреждения ДНК достигают критического уровня и развивается Cancer in citu, который в дальнейшем может приобрести способность к инвазивному и метастатическому росту.

Таким образом, непосредственным гистологическим субстратом, на который может быть направлено воздействие потенциальных химиопрофилактических агентов РПЖ, является ПИНВС. На основании многочисленных клинических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и гистохимических исследований выявлена интимная связь ПИНВС и РПЖ [29–48]. А так как тактика в отношении выявленной ПИНВС (повторимся – предраковое состояние эпителия) в настоящее время остается в основном выжидательной и выражается в повторных биопсиях с интервалом 3–6 мес, то это требует активного поиска средств по предотвращению малигнизации ПИНВС.

Помимо антиоксидантов и фитоэстрогенов, в качестве химиопрофилактических агентов РПЖ рассматриваются и другие группы веществ: ингибиторы 5-α-редуктазы (финастерид, дутастерид), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (торемифен), нестероидные противовоспалительные препараты, α_1-адреноблокаторы и др.

В таблице представлены основные исследования по профилактике РПЖ, осуществляемые в мире.

В заключение хотелось бы отметить: проблема профилактики РПЖ актуальна. Поиск путей профилактики поможет глубже понять механизмы возникновения РПЖ. Результаты исследований указывают на эффективность профилактики РПЖ.

Литература

1. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States. Cancer J Clin 1985; 35: 36–56 (Abst).
2. Coates M, Armstrong B. Cancer in NSW. Incidens and Mortality 1994;:58–9.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. Cancer J Clin 1990; 44:7–26.
4. Матвеев БП. Клиническая онкоурология 2003, с. 437–9.
5. Carter HB, Coffey DS. The prostate: an increasing medical problem. Prostate cancer 1990;16:39–48.
6. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, et al. Cancer incidence in five Continents, vol. VI, IARC Scientific Publication, Lyon 1992; 20.
7. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidece of prostate cancer will double by the year 2030: the argument for // Eur. Urol. – 1996. – Vol. 29. – Suppl. 2. – P. 3–9.
8. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты. В материалах Европейской школы онкологов. «Рак простаты». Москва 1997.
9. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1980. – Vol. 14. – P. 29.
10. Yatani R, Kusano I, Shiraishi T, et al. Latent prostatic carcinoma: pathological and epidemiological aspects // Jpn. J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 19. – P. 319–26.
11. Smith JR, Freier D, Carpten J, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome I suggested by a genomic wide search // Science. – 1996. – Vol. 274. – P. 1371–3.

12. Xu J, Schleutker J, Berry R, et al. Evidence for prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome // Nat. Genet. – 1998. – Vol. 20. – P. 175–9.
13. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma // Cancer. – 1997. – Vol. 80. P. 1871–4.
14. Kaul L, Heshmat M, Kovi J, Jackson MA, Jackson MG, Jones GW, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL. The role of diet in prostate cancer. Nutr Cancer 1987;9:123–8.
15. Denis, L., Morton, M. S., and Griffiths, K. (1999) Eur. Urol. 35, 377–87.
16. Kolonel, L. N., Hankin, J. H., Whittemore, A. S., Wu, A. H., Gallagher, R. P., Wilkens, L. R., John, E. M., Howe, G. R., Dreon, D. M., West, D. W., and Paffenbarger, R. S., Jr. (2000) Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 9, 795–804.
17. Aaron E.Katz, Erica Golliday BS. An overview of the existing scientific research on prostate cancer nutrition. 1999:Center for Holistic Urology P.
18. Kaul L, Heshmat M, Kovi J, Jackson MA, Jackson MG, Jones GW, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL. The role of diet in prostate cancer. Nutr Cancer 1987;9:123–8.
19. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 1767–76.
20. Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, et al. A case-control study of diet and prostate cancer // Br. J. Cancer. – 1997. – Vol. 76. – P. – 678–87.
21. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM. Prostate cancer and dietare carotinoids // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 151. – P. 119–23.
22. J Clin Invest. 2003 March 1; 111(5): 583–93. © 2003, American Society for Clinical Investigation.Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. Lawrence J. Marnett, James N. Riggins, and James D. West].
23. Biochem. J. (1996) 313, 17±29 (Printed in Great Britain) 17REVIEW ARTICLE Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species : role in inflammatory disease and progression to cancer. Helen WISEMAN* and Barry HALLIWELL. *Department of Nutrition and Dietetics, King's College London, Campden Hill Road, London W8 7AH, and Pharmacology Group, King's College London, Manresa Road, London SW3 6LX, UK
24. Е.Б. Мазо, В.В. Мешков. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. Москва. Гэотар-мед. 2001. стр. 10–1.
25. Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов. Молекулярная биология. Медицинское информационное агенство. Москва 2003. стр. 501
26. Totter, J. R. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77, 1763±1767 Ames, B. N. (1989) Free Radical Res. Commun. 7, 121±128
27. Osbima, H. and Bartsch, H. (1994) Mutat. Res. 305, 253±264 Feig, D. I., Reid, T. M. and Loeb, L. A. (1994) Cancer Res. (Suppl.) 54, 1890s±1894s Routledge, M. N., Wink, D. A., Keefer, L. K. and Dipple, A. (1994) Chem. Res Toxicol. 7, 628±632. Biochem. J. (1996) 313, 1 7±29 (Printed in Great Britain) 17 REVIEW ARTICLE Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species : role in inflammatory disease and progression to cancer Helen WISEMAN* and Barry HALLIWELL. *Department of Nutrition and Dietetics, King's College London, Campden Hill Road, London W8 7AH, and Pharmacology Group, King's College London, Manresa Road, London SW3 6LX, U.K. J Clin Invest. 2003 March 1; 111(5): 583-593. doi: 10.1172/JCI200318022. © 2003, American Society for Clinical Investigation
28. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. Lawrence J. Marnett, James N. Riggins, and James D. West.
29. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 788–94.
30. Coptocoat MJ. The management of advanced prostate cancer. – Boston: Blackwell Science, 1996.
31. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate // Hum. Pathol. – 1986. – Vol. 17. – P. 64–71.
32. Qian J, Wolan P, Bostwick DG. The extent and multicentriciti of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinicaly localized prostatic adenocarcinoma // Hum. Pathol. – 1997. – Vol. 28, No. 2 – P. 143–8.
33. Davidson D, Bostwick DG, Qian J. Et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies // J. Urol. – 1995. – Vol. 154. – P. 1295–9.
34. Berner A, Skjorten FJ, Fossa SD. Follow-up of prostatic intraepithelial neoplasia // Eur. Urol. – 1996. – Vol. 30. – P. 256–60.
35. Mazo EB, Meshkov VV, Moufagued ML, Bogdanova AA. Prostatic intraepithelial neoplasia in the patients with presence and suspicion of prostate cancer. An update on renal, bladder, prostate and testicular cancer. Abstract book. PACIOU VI. 12-14 Oct. 2000. – Rotterdam: De Doelen, 2000. – P. 136–7.
36. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S. Et al. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization // Cancer Res. – 1995. – Vol. – P. 5408–14.
37. Valve EM, Nevalainen MT, Nurmi MJ. Et al. Increased expression of FGF-8 isoforms and FGF receptors in human premalignant prostatic intraepithelial neoplasia lesions and prostate cancer // Lab. Invest. – 2001. – 81 No. 6. – P. 815–26.
38. Colombel M, Symmans F, Gil S. et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers // Am. J. Pathol. – 1993. – Vol. 143. – P. 390–400.
39. Montone KT, Tonaszewski JE. In situ hybridization for epidermal growth factor receptor (EGFR) external domain transcripts in prostatic adenocarcinoma // J. Clin. Lab. Anal. – 1993. – No. 7. – P. 188–95.
40. Turkeri LN, Sakr WA, Wykes SM. et al. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor gene expression and product in benign, premalignant and malignant prostatic tissue // Prostate. – 1994. – Vol. 25. – P. 199–205.
41. Myers RB, Grizzle WE. Biomarker expression in prostatic intraepithelial neoplasia // Eur. Urol. – 1996. – Vol. 30. – P. 153–66.
42. Ferguson J, Zincke H, Ellison E. et al. Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy // Urology. – 1994. – Vol. 44, No. 1. – P. 91–5.
43. Takayama H, Shin M, Nonomura N, et al. p53 mutations in prostatic intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis of laser capture microdissected specimens from non-transition and transition zones // Jpn. J. Cancer. Res. – 2000. – Vol. 91. No. 9. – P. 941–7.
44. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic nascularity in benign and malignant prostatic tissue // Hum. Pathol. – 1993. – Vol. 24, No. 2. – P. 220–6.
45. Montinori R, Galluzzi CM, Diamanti L, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia: expression and localization of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in epithelial, endothelial and stromal nuclei // Virchows Arch. [A]. – 1993. – Vol. 422. – P. 185–92
46. Bostwick DG, Dousa MK, Crowford BG, Wollan PC. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma // Am. J. Surg. Pathol. – 1994. – Vol. 18. – P. 1240–6.
47. Boag AH, Young ID. Increased expression of the 72-kD type IV collagenase in prostatic adenocarcinoma: demonstration by immunohistochemistry and in situ hybridization // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 144. – P. 585–91.
48. Mayagarden SJ, Novotny DB, Moul JW, et al. Evaluation of catepsin D and epidermal growth factor receptor in prostate carcinoma // Mod. Pathol. – 1994. – Vol. 7. – P. 930–6.

Индекс лекарственных препаратов

Антиоксидантный комплекс:
СЕЛЦИНК ПЛЮС
(Про. Мед. ЦС Прага а.о.)