



Химиопревентивная терапия рака предстательной железы

Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Т.М. Ганжа

Адрес для переписки: Тимур Михайлович Ганжа, timurmed@hotmail.com

Превентивная терапия рака предстательной железы – активно развивающееся в настоящее время направление онкологии. Множество исследований во всем мире посвящено анализу возможности предотвращения развития онкологических заболеваний с помощью соблюдения диет, приема пищевых добавок и лекарственных препаратов. Несмотря на противоречивые результаты, безопасность такой терапии открывает новые возможности для химиопревентивного лечения. ПростаДоз – новая комбинация компонентов, которая обладает превентивной активностью в отношении рака предстательной железы и потенциал которой в этом направлении еще полностью не раскрыт.

Ключевые слова: химиопревентивная терапия, рак предстательной железы, ПростаДоз

Введение

Вопросы профилактики онкологических заболеваний с каждым годом приобретают все большую популярность. В онкологии сформировано новое направление химиопревентивной терапии, изучающей возможности лекарственных препаратов, витаминов, биологически активных веществ предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса [1]. В настоящее время выделяют три направления химиопревентивного лечения. Первичная профилактика направлена на предотвращение

формирования злокачественного новообразования у здорового в этом отношении населения. Люди этой группы имеют высокий риск заболевания в связи с наличием известных генетических мутаций или факторов риска, например курения, predisposing к онкологическому процессу.

Вторичная профилактика осуществляется среди пациентов с цитологическими или гистологическими выявленными предраковыми изменениями с целью предотвращения дальнейшей трансформации клеток в раковые.

Третичная профилактика проводится среди пациентов после лечения начальных форм рака ($T_{in situ-1}$) или предраковых изменений.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы – это наиболее часто встречающаяся у мужчин опухоль [2]. Такие особенности заболевания, как длительный промежуток времени между началом и развитием неизлечимой стадии, изученная гормональная зависимость и высокая распространенность, позволяют активно исследовать возможности химиопревентивного воздействия.

Во многом идея развития химиопревентивной терапии базируется на выявлении веществ, способных негативно влиять на какой-либо из этапов канцерогенеза (трансформация нормальной клетки в раковую) или блокировать его, предотвращая тем самым развитие опухоли. К сожалению, исследовательский процесс ограничен в большинстве случаев результатами *in vitro*, а окончательный эффект оценим лишь косвенно. Тем не менее уже проведено немало рандомизированных клинических исследований, в которых изучались возможности как лекарственных



препаратов и биологически активных веществ, так и различных диет.

Общепризнанной причиной развития диспластических процессов в клетке является дисбаланс клеточного метаболизма на фоне избытка прооксидантов и нехватки антиоксидантов, повышенного образования свободных радикалов и повреждения ДНК, усиления перекисного окисления липидов (рисунок) [3, 4]. В этой связи неудивительно, что поиск средства, предотвращающего онкогенез, проводится среди известных антиоксидантов. Следует учитывать необходимость поддерживать баланс внутриклеточного метаболизма, который может нарушить как повышенный уровень антиоксидантов, так и их дефицит [5, 6]. Идеальный химиопреventивный препарат – это недорогое, безопасное, хорошо переносимое и эффективное средство, которое не снижает качество жизни людей, а значит, может приниматься длительно.

Статины

Неожиданным получился анализ результатов приема статинов с целью контроля уровня холестерина. R.H. Vreau и соавт. наблюдали 2447 мужчин от 40 до 79 лет с 1997 по 2009 г., для анализа случайным образом было отобрано 634 из них. В этой группе достоверно снизился риск необходимости проведения биопсии предстательной железы, обнаружения рака предстательной железы, а также выявления агрессивной опухоли (выше 7 баллов по шкале Глисона) [7]. Причем длительность приема положительно сказывалась на выраженности корреляции этих эффектов. Подобные закономерности могут быть объяснены как недостаточной диагностикой заболевания, так и его предотвращением. Не следует забывать и о гиполипидемической диете, влияние которой не учитывалось.

M.S. Geybels и соавт. исследовали 1001 пациента с диагностированным с 2002 по 2005 г. раком пред-

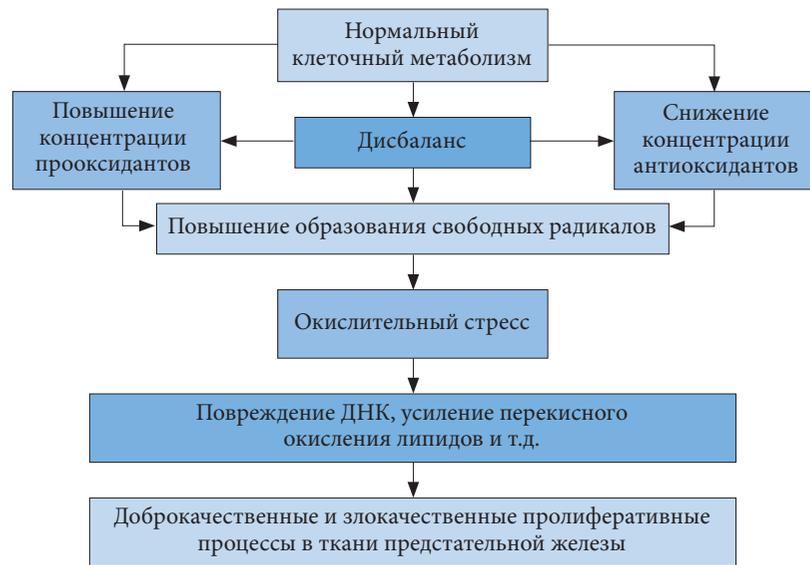


Рисунок. Концепция развития клеточной трансформации

стательной железы, 289 из которых уже длительно принимали статины. При анализе данных обнаружено достоверное снижение риска смерти и отсутствие влияния на прогрессию или рецидив заболевания [8].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Финастерид – препарат, блокирующий превращение тестостерона в дигидротестостерон, применяется в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В исследовании PCPT в период с 1994 по 1997 г. были включены 18 882 мужчины. В 2008 г. было продемонстрировано снижение риска развития рака предстательной железы на 24,8% в группе мужчин низкого риска, принимавших финастерид ежедневно в течение семи лет. Однако также отмечена тенденция к более низкой степени дифференцировки опухоли у заболевших: 7–10 баллов по шкале Глисона в 37% случаев на фоне приема препарата против 22% в группе плацебо. Исследователи объяснили последнее снижением количества опухолей избирательно за счет высокодифференцированных форм [9].

При анализе той же когорты в 2013 г. было определено, что финастерид снижает риск раз-

вития рака предстательной железы примерно на одну треть. Низкодифференцированный рак предстательной железы чаще обнаруживался в группе приема финастерида, чем в группе плацебо, но после 18 лет наблюдения не было отмечено никакого существенного различия между группами в частоте общей выживаемости и выживаемости после диагностики рака предстательной железы [10].

Дутастерид – препарат второго поколения этой группы – более избирательно блокирует 5-альфа-редуктазу, участвующую в превращении тестостерона в активную форму. В ходе исследования ReDuCE отмечено снижение частоты развития низкодифференцированных форм аденокарциномы, заболеваемость в группе приема дутастерида не отличалась от таковой в группе плацебо, риск выявления рака предстательной железы в ходе биопсии в группе приема дутастерида был на 23% ниже [11].

Экстракт *Serenoa repens*

Пальметто (*Serenoa repens*) – древнее применяемый экстракт плодов карликовой пальмы, богат жирными кислотами и фитостеролами. Его противовоспалительное действие свя-

Урология



зано с ингибированием синтеза простагландинов, метаболитов 5-оксигеназы и арахидоновой кислоты в предстательной железе и активных кислотных радикалов в нейтрофилах человека [12–14]. В десятилетнем наблюдении 38 мужчин с гиперплазией предстательной железы, которые ежедневно принимали 320 мг экстракта, констатируется отсутствие прогрессирования заболевания как по субъективным (сумма баллов по международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы и индексу качества жизни), так и объективным (объем предстательной железы, скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи) критериям [15]. При этом не было зарегистрировано нежелательных эффектов, непосредственно связанных с приемом исследуемого препарата. Можно предположить, что торможение роста ткани предстательной железы снижало риск канцерогенеза.

Цинк

Цинк – важный микроэлемент, играет ключевую роль в синтезе ДНК и РНК, регуляции иммунной системы и клеточного метаболизма. Его концентрация в простате выше, чем в других тканях организма.

В исследовании SU.VI.MAX (2004) велось наблюдение за более чем 13 тыс. взрослых французов, которые принимали в комплексе низкие дозы витамина Е, витамина С, бета-каротина, селена

и цинка или плацебо. После семилетней медианы наблюдения не было зафиксировано никаких серьезных различий в заболеваемости раком между основной группой и группой плацебо. При изолированном анализе отмечено, что мужчины, принимавшие антиоксиданты, имели более низкий риск развития рака и смерти от всех причин, чем мужчины, принимавшие плацебо. У женщин такой закономерности не выявлено. До конца не ясно, насколько велик вклад цинка в этот эффект. Следует также обратить внимание на то, что люди при включении в исследование имели более низкий уровень антиоксидантов, особенно бета-каротина и витаминов С и Е, чем по завершении [16].

Результаты подгруппы более 5000 мужчин из исследования SU.VI.MAX были проанализированы с целью определить, влияет ли прием витаминов Е, С, бета-каротина, селена и цинка на риск развития рака предстательной железы. Примерно через восемь лет мужчины, участвовавшие в исследовании, с изначально низким уровнем простатического специфического антигена (ПСА) (менее 3 нг/мл) имели немногим более низкий риск развития рака предстательной железы. Риск развития рака предстательной железы у мужчин с изначально высоким уровнем ПСА (3 нг/мл и более) был чуть выше. Однако обе закономерности не были статистически значимыми в обследованной группе [17].

В Швеции за период с 1989 по 1994 г. было отобрано 525 мужчин младше 80 лет, наблюдение проводилось вплоть до 2009 г., и в среднем его длительность составила 6,4 года. 42% мужчин умерли от рака предстательной железы и 49% – от других причин. Была установлена связь повышенного содержания цинка в диете и снижения вероятности смерти от рака предстательной железы, связь была более выражена именно при локализованной форме заболевания [18].

Итальянское многоцентровое исследование (1991–2002) по типу «случай – контроль» включало 1294 пациента с впервые выявленным раком предстательной железы и 1451 пациента контрольной группы без неопластических и гормональных заболеваний. На основании анкетирования и таблиц состава продуктов было оценено влияние содержания цинка в употребляемой еде на риск развития рака предстательной железы. Авторы выявили повышенный риск заболевания распространенным раком предстательной железы у когорты пациентов с повышенным содержанием цинка в диете, что позволило им предположить отсутствие положительного влияния последнего на канцерогенез [19].

В США в исследовании HPFS, включавшем 46 974 мужчины, в течение 14 лет наблюдения – с 1986 по 2000 г. – установлен 2901 случай впервые выявленного рака предстательной железы, в 434 случаях – с распространенной формой заболевания. Употребление цинка до 100 мг/сут не было связано с риском развития рака предстательной железы. Те же, кто принимал более 100 мг в день, по сравнению с не принимавшими имели в 2,29 раза больший риск развития распространенного рака предстательной железы. При приеме цинка дольше десяти лет риск возрастал до 2,37 раза. Эти данные предполагают негативную роль избыточного употребления цинка в канцерогенезе [20].

Селен

Селен оказывает антиоксидантное действие, контролирует пролиферацию клеток за счет стимуляции апоптоза [21, 22], а также регуляции иммунного ответа [23].

В одном из последних исследований 699 мужчин с высоким риском развития рака предстательной железы (ПСА более 4 нг/мл, биопсия отрицательная) были разделены на три равные группы: ежедневный прием 200, 400 мкг

Химиопреventивная терапия изучает возможность медицинских препаратов, витаминов, биологически активных веществ предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса. Идеальный химиопреventивный препарат – это недорогое, безопасное и эффективное средство, которое может приниматься длительно



селена или плацебо в течение пяти лет. Не отмечено статистически достоверного влияния микроэлемента на уровень ПСА и риск возникновения рака предстательной железы [24].

В другой анализ были включены 140 мужчин с впервые диагностированным локализованным раком предстательной железы, выбравших активное наблюдение. Последнее проводилось в течение пяти лет. Мужчины также были разделены на группы, принимавшие ежедневно селен по 200 и 800 мкг или плацебо. Положительного влияния на уровень ПСА не отмечено, а в группе больных с исходно высоким уровнем селена в крови, принимавших селен 800 мкг/сут, получен рост ПСА, этим обусловленный [25].

В то же время прием 200 мкг селена и плацебо 60 здоровыми мужчинами привел к достоверному снижению уровня ПСА, что предположительно связали с одновременно возросшей активностью глутатионпероксидазы [26].

В десятилетнем исследовании EPIC-Heidelberg мужчины заполняли анкеты, содержащие вопросы об их режиме питания, затем каждые два-три года определялся уровень селена в их крови. У мужчин с высокой концентрацией селена в крови отмечено снижение риска развития рака предстательной железы [27].

Витамин Е

Витамин Е защищает клетки от свободных радикалов, влияет на стабилизацию мембран, стимулирует апоптоз [28–30]. Исследование SELECT является наиболее крупным из проведенных, в него было включено 35 533 здоровых мужчины (возраст более 50 лет; уровень ПСА менее 4 нг/мл, данные пальцевого ректального исследования непозднительные). Мужчины были разделены на четыре группы и принимали в различных комбинациях витамин Е (400 мг альфа-токоферола), селен (200 мкг

L-селенометионина), плацебо. По завершении не получено данных об уменьшении риска возникновения рака предстательной железы [31]. Однако к 2011 г. отмечен прирост заболеваемости раком предстательной железы на 17% в группе изолированного приема витамина Е. В группе приема селена прирост был недостоверный, но у мужчин с его исходно высоким уровнем риск заболевания увеличился на 91% [30]. В этой же группе к 2014 г. анализ результатов показал повышенный риск развития рака предстательной железы в тяжелой форме [32].

Другое масштабное рандомизированное исследование PHS II включало 14 641 врача старше 50 лет, из них у 1307 в анамнезе были злокачественные опухоли других локализаций. Мужчинам был назначен ежедневный прием одного из элементов: 400 МЕ витамина Е, 500 мг витамина С или плацебо. Медиана периода наблюдения составила восемь лет, было выявлено 1008 случаев рака предстательной железы и 1943 случая других опухолей, однако статистически достоверных различий по заболеваемости между группами не обнаружено [33].

Витамин А

По результатам исследования CARET витамин А не рекомендован для профилактики рака предстательной железы [34]. Однако уже установлено, что предшественник витамина А – ликопин в 10 раз активнее витамина Е как антиоксидант, а также оказывает подавляющее действие на инсулиноподобный фактор роста [35, 36]. Эпидемиологические исследования показали, что в регионах с высоким потреблением пищевых ликопинов (например, томатов) риск развития рака предстательной железы ниже [37, 38]. В одном из исследований 32 мужчины с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени по результатам биопсии принима-

ли ликопин по 20–25 мг ежедневно. Уровень ПСА не изменился, но пониженная концентрация ликопина в ткани предстательной железы (менее 1 нг/мг) была обусловлена наличием рака предстательной железы [39]. Похожий анализ был проведен на аналогичной группе из 20 мужчин и равной контрольной группе при приеме 4 мг ликопина два раза в день в течение двух лет. В результате отмечено меньшее снижение уровня ПСА, чем в группе контроля, но развитие аденокарциномы отмечено чаще у пациентов, не получавших добавки [40].

Фитоэстрогены

Фитоэстрогены – это разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые благодаря своей структуре, сходной с эстрадиолом, могут вызывать эстрогенный и антиэстрогенный эффект. Такое влияние безусловно может распространяться и на гормональнозависимую опухоль предстательной железы – аденокарциному.

Говоря о фитоэстрогенах, чаще всего вспоминают сою и соевые продукты, богатые изофлавонами – генистеином, дайдзеином, глицитеином. Одно из исследований обнаружило снижение риска рака предстательной железы на 70% при регулярном употреблении одного стакана соевого молока в сутки [41]. При наблюдении 59 пациентов, страдающих локализованным раком предстательной железы, получавших ежедневно 60 мг изофлавоноидов сои в 60 г соевого белка в течение 12 недель, отмечено снижение или отсутствие роста уровня тестостерона (61 против 33% в группе плацебо), снижение общего ПСА или отсутствие изменений (69 по сравнению с ростом в 55% в группе плацебо) [42].

Индолы

Еще в 1992 г. было достоверно установлено наличие обратной зависимости между высоким



Одним из средств, в состав которых входят компоненты с доказанной клинической эффективностью, является ПростаДоз. ПростаДоз единственный на российском рынке содержит экстракт TEAVIGO™. 94% экстракта TEAVIGO™ составляет наиболее активный катехин – эпигаллокатехин-3-галлат, в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси

уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных (различные виды капусты, редис, репа, брюква) и частотой возникновения рака предстательной железы и других опухолей. К настоящему времени из растений семейства крестоцветных удалось выделить обладающие противоопухолевым действием индолы: аскорбиген, индол-3-карбинол (антиандрогенные свойства, ингибирует стимулированный дигидротестостероном синтез ДНК), дииндолиметан, а также изотиоционаты, наиболее активным из которых является сульфорафан (задержка клеточного цикла, стимуляция апоптоза, ингибирование опухолевой инвазии и ангиогенеза, противовоспалительное действие) [43–47].

Зеленый чай

Более низкий уровень заболеваемости раком предстательной железы в азиатских странах связывают с пищевыми пристрастиями, в частности, потребление зеленого чая значительно превышает объемы в других регионах [48]. При оценке заболеваемости потребление не менее одного литра зеленого чая в сутки сни-

жало риск развития рака предстательной железы на 73%, при потреблении чая на протяжении более 40 лет – на 82% [49]. Кроме того, имеется результативный опыт употребления зеленого чая для профилактики развития или прогрессии заболевания у больных с простатической интраэпителиальной неоплазией или высокодифференцированным раком [50].

В поисках действующего начала зеленого чая из его экстракта выделены катехины: эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат, эпикатехин. Наиболее активным является эпигаллокатехин-3-галлат, способный ингибировать 5-альфа-редуктазу, индуцировать ген кластерина, ингибированный в раковых клетках, что напрямую связано с апоптозом и антипролиферативными механизмами. Антиоксидантная активность эпигаллокатехин-3-галлата обнаруживается во всех здоровых клетках.

S. Bettuzzi и M. Brausi в 2006 г. представили достоверные результаты предотвращения рака предстательной железы при простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, а также улучшение качества жизни на фоне приема экстракта зеленого чая (эпигаллокатехин 5,5%; эпикатехин 12,24%; эпигаллокатехин-3-галлат 51,8%; эпикатехин-3-галлат 6,12%; кофеин 1%) [51]. В 2008 г. ученые продолжили наблюдение и подтвердили тормозящее влияние катехинов зеленого чая на прогрессирование рака предстательной железы [52]. Даже у пациентов с локализованным раком предстательной железы, получавших перед простатэктомией в течение нескольких дней пищевые добавки, производимые из декофеинизирован-

ного зеленого чая и содержащие 65% эпигаллокатехин-3-галлата и 22% других катехинов, достоверно снижался уровень ПСА крови [53].

ПростаДоз

Одним из средств, доступных мужчинам в России и содержащих компоненты, имеющие доказанную клиническую эффективность, является ПростаДоз (ProstaDoz). ПростаДоз – биологически активная добавка к пище в капсулах. В состав каждой капсулы входит 2,8 мг витамина Е, 1,8 мг цинка, 33 мкг селена, 150 мг экстракта плодов пальметто (*Serenoa repens*), 30 мг индол-3-карбинола, 20 мг экстракта зеленого чая TEAVIGO™. Эта комбинация биоантипролиферативных и антиоксидантных средств уже доказала свою эффективность в лечении пациентов с хроническим простатитом [54]. ПростаДоз единственный на российском рынке содержит экстракт TEAVIGO™. 94% экстракта TEAVIGO™ составляет наиболее активный катехин – эпигаллокатехин-3-галлат, в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси.

Заключение

Противоречивые результаты исследований указывают на сложность оценки влияния того или иного микронутриента на онкогенез, но ни в коей мере не должны препятствовать продолжению поиска биологически активных веществ, способных предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса. Потенциал представленного фирмой «Штада» комплекса ПростаДоз, на наш взгляд, в достижении целей химиопрофилактики заболеваний предстательной железы еще не раскрыт. ☺

Литература

1. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 215–224.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.
3. Woźniak A., Masiak R., Szpinda M. et al. Oxidative stress markers in prostate cancer patients after HDR brachytherapy combined with external beam radiation // Oxid. Med. Cell. Longev. 2012. Vol. 2012. ID 789870.

ПростаДоз®

ОПТИМАЛЬНЫЙ МАРШРУТ
К МУЖСКОМУ ЗДОРОВЬЮ



- Экстракт плодов карликовой пальмы (Сабаль)
- Экстракт «TEAVIGO™»
- Индол-3-карбинол
- Витамин Е
- Цинк
- Селен

Свидетельство о регистрации
№ RU.77.99.11.003.Е.016995.12.12 от 12.12.2012 г.



STADA
C I S

www.stada.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



4. Battisti V., Maders L.D.K., Bagatini M.D. et al. Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: relation to Gleason score, treatment and bone metastasis // Biomed. Pharmacother. 2011. Vol. 65. № 7. P. 516–524.
5. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. № 1. P. 44–84.
6. Bouayed J., Bohn T. Exogenous antioxidants – double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses // Oxid. Med. Cell. Longev. 2010. Vol. 3. № 4. P. 228–237.
7. Breau R.H., Karnes R.J., Jacobson D.J. et al. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort // J. Urol. 2010. Vol. 184. № 2. P. 494–500.
8. Geysels M.S., Wright J.L., Holt S.K. et al. Statin use in relation to prostate cancer outcomes in a population-based patient cohort study // Prostate. 2013. Vol. 73. № 11. P. 1214–1222.
9. Redman M.W., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach // Cancer Prev. Res. 2008. Vol. 1. № 3. P. 174–181.
10. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 603–610.
11. Grubb R.L., Andriole G.L., Somerville M.C. et al. The REDUCE follow-up study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 3. P. 871–877.
12. Champault G., Patel J.C., Bonnard A.M. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia // Br. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 18. № 3. P. 461–462.
13. Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H. et al. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 1997. Vol. 57. № 3. P. 299–304.
14. Plosker G.L., Brogden R.N. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia // Drugs Aging. 1996. Vol. 9. № 5. P. 379–395.
15. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // Урология. 2013. № 4. С. 32–36.
16. Herberg S., Galan P., Preziosi P. et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 21. P. 2335–2342.
17. Meyer F., Galan P., Douville P. et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. № 2. P. 182–186.
18. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andr n O. et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort // Am. J. Clin. Nutr. 2011. Vol. 93. № 3. P. 586–593.
19. Gallus S., Foschi R., Negri E. et al. Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy // Eur. Urol. 2007. Vol. 52. № 4. P. 1052–1056.
20. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K. et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. № 13. P. 1004–1007.
21. Ip C., Dong Y., Ganther H.E. New concepts in selenium chemoprevention // Cancer Metastasis Rev. 2002. Vol. 21. № 3–4. P. 281–289.
22. Menter D.G., Sabichi A.L., Lippman S.M. Selenium effects on prostate cell growth // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. № 11. P. 1171–1182.
23. Мазо Е.Б., Мешков В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
24. Algotar A.M., Stratton M.S., Ahmann F.R. et al. Phase 3 clinical trial investigating the effect of selenium supplementation in men at high-risk for prostate cancer // Prostate. 2013. Vol. 73. № 3. P. 328–335.
25. Stratton M.S., Algotar A.M., Ranger-Moore J. et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer // Cancer Prev. Res. (Phila.). 2010. Vol. 3. № 8. P. 1035–1043.
26. Zhang W., Joseph E., Hitchcock C. et al. Selenium glycinate supplementation increases blood glutathione peroxidase activities and decreases prostate-specific antigen readings in middle-aged US men // Nutr. Res. 2011. Vol. 31. № 2. P. 165–168.
27. Steinbrecher A., M plan C., Hesketh J. et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19. № 11. P. 2958–2968.
28. Jiang Q., Ames B.N. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats // FASEB J. 2003. Vol. 17. № 8. P. 816–822.
29. Gunawardena K., Murray D.K., Meikle A.W. Vitamin E and other antioxidants inhibit human prostate cancer cells through apoptosis // Prostate. 2000. Vol. 44. № 4. P. 287–295.
30. Israel K., Yu W., Sanders B.G. et al. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis // Nutr. Cancer. 2000. Vol. 36. № 1. P. 90–100.
31. Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M. et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // Urol. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 59–65.
32. Kristal A.R., Darke A.K., Morris J.S. et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 106. № 3. P. 456.
33. Gaziano 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. № 1. P. 52–62.



34. Neuhouser M.L., Barnett M.J., Kristal A.R. *et al.* Dietary supplement use and prostate cancer risk in the carotene and retinol efficacy trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 11. P. 2202–2206.
35. Газиев А.И. Ликопин – потенциальное средство профилактики рака и сердечно-сосудистой патологии // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2001. № 3. С. 3–11.
36. Karas M., Amir H., Fishman D. *et al.* Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2000. Vol. 36. № 1. P. 101–111.
37. Ford N.A., Elsen A.C., Zuniga K. *et al.* Lycopene and apo-12'-lycopenal reduce cell proliferation and alter cell cycle progression in human prostate cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 256–263.
38. Zhang X., Wang Q., Neil B. *et al.* Effect of lycopene on androgen receptor and prostate-specific antigen velocity // *Chin. Med. J. Engl.* 2010. Vol. 123. № 16. P. 2231–2236.
39. Mariani S., Lionetto L., Cavallari M. *et al.* Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 1. P. 1433–1440.
40. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P. *et al.* Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // *Urol. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 6. P. 383–385.
41. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States) // *Cancer Causes Control.* 1998. Vol. 9. № 6. P. 553–557.
42. Kumar N.B., Cantor A., Allen K. *et al.* The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk // *Prostate.* 2004. Vol. 59. № 2. P. 141–147.
43. Le H.T., Schaldach C.M., Firestone G.L. *et al.* Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 23. P. 21136–21145.
44. Chiao J.W., Chung F.L., Kancherla R. *et al.* Sulforaphane and its metabolite mediate growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells // *Int. J. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 631–636.
45. Singh S.V., Srivastava S.K., Choi S. *et al.* Sulforaphane-induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 11. № 20. P. 19911–19924.
46. Melchini A., Traka M.H., Catania S. *et al.* Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate erucin, a bioactive compound from cruciferous vegetables, on human prostate cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2013. Vol. 65. № 1. P. 132–138.
47. Watson W.G., Beaver M.L., Williams E.D. *et al.* Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention // *AAPS J.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 951–961.
48. Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 366–381.
49. Jian L., Xie L., Lee A. *et al.* Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in Southeast China // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 108. P. 130–135.
50. Adhami V.M., Siddiqui I.A., Sarfaraz S. *et al.* 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. № 6. P. 1947–1953.
51. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. *et al.* Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechinahius in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 2. P. 1234–1240.
52. Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 2. P. 472–473.
53. McLarty J., Bigelow R.L., Smith M. *et al.* Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro // *Cancer Prev. Res. (Phila.).* 2009. Vol. 2. № 7. P. 673–682.
54. Камалов А.А., Абоян М.Э., Ситдыкова М.Э. и др. Применение ПростаДоза у больных хроническим простатитом: результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования // *Урология.* 2013. № 6. С. 67–73.

Урология

Prostate Cancer Chemopreventive Therapy

L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, T.M. Ganzha

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Timur Mikhaylovich Ganzha, timurmed@hotmail.com

Today, prostate cancer chemopreventive therapy has been actively developing in oncology. Multiple studies worldwide are dedicated to analyzing an opportunity to prevent development of oncologic diseases by dieting, taking nutritional supplements and medicinal drugs. Despite controversial results, safety of such therapy opens up novel opportunities for chemoprevention. ProstaDoz is a new combination composed of ingredients with prostate cancer preventive activity, with the potential remained to be fully unveiled.

Key words: chemopreventive therapy, prostate cancer, ProstaDoz