

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА И ХИМИОПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПРОСТАТЫ (ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ)

Ш.С. ЮЛДАШЕВ, С.А. АЛЛАЗОВ, Р.Р. ГАФАРОВ

Самаркандский государственный медицинский институт;

Самаркандский филиал Республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи

ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОНИДА КИМЁВИЙ ПРОФИЛАКТИКА ВА БИРЛАМЧИ КИМЁВИЙ ДАВОЛАШ (КУК ЧОЙНИНГ ЦИТОСТАТИК ХУСУСИЯТЛАРИ)

Ш.С. ЮЛДАШЕВ, С.А. АЛЛАЗОВ, Р.Р. ГАФАРОВ

Самарканд Давлат медицина институти;

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий Маркази Самарканд филиали

CHEMOPROPHYLAXIS AND CHEMOPREVENTIVE THERAPY FOR PROSTATE CANCER (CYTOSTATIC PROPERTIES OF GREEN TEA)

Sh.S. YULDASHEV, S.A. ALLAZOV, R.R. GAFAROV

Samarkand State Medical Institute

Samarkand branch of the Republican Scientific Center of Emergency Medicine

Вопросы профилактики онкологических заболеваний с каждым годом приобретают все большее значение. В онкологии сформировано новое направление химиопреventивной терапии. Химиопреventивная терапия предполагает негативное влияние или блокировку какого-либо из этапов канцерогенеза. Канцерогенез характеризуется генетическими изменениями, которые ведут к нарушению нормативных цепочек, контролирующих пролиферацию (разрастание), апоптоз и дифференциацию клеток. Рак предстательной железы (РПЖ) прогрессирует медленно и чаще всего диагностируется у мужчин в пожилом возрасте. Отсрочка начала заболевания на несколько лет позволит снизить заболеваемость, что делает РПЖ идеальной стратегической мишенью для химиофилактики.

К химиофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов (медицинских препаратов, витаминов, биологически активных веществ), способных замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить. На сегодняшний день имеются экспериментальные и клинические исследования, изучающие возможность влияния на процессы опухолевого роста фитоэстрогенов/изофлавонов, ликопина, витаминов Е и D, селена, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, торемифена, флутамида, бикалутамида, катехинов [2,5,6,12].

Катехины - это активные соединения, в больших количествах содержащиеся в сухом веществе настоя зеленого чая. В тех регионах, где традиционно потребляется много зеленого чая, наблюдается более низкая заболеваемость РПЖ [3,4,15]. Протективный эффект зеленого чая изучался в китайском исследовании на пациентах с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы [13]. Употребление зеленого чая снижало риск развития РПЖ, при этом выявляемость рака предстательной железы

находилась в обратной зависимости от количества выпитого чая, а также продолжительности и частоты чайных процедур. У пациентов, употреблявших не менее одного литра зеленого чая в сутки, риск развития РПЖ был на 73% ниже, у потребляющих чай на протяжении более 40 лет - на 82%. К основным катехинам зеленого чая относятся эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат и эпикатехин. Наиболее активным является эпигаллокатехин-3-галлат, способный ингибировать 5-альфа-редуктазу, индуцировать апоптоз, подавлять образование и рост раковых клеток, в том числе РПЖ [3].

Противоопухолевый эффект эпигаллокатехин-3-галлата в отношении трансформированных клеток простаты доказан не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях. В 2002 г. в исследованиях *in vitro* эпигаллокатехин-3-галлат индуцировал апоптоз эпителиальных клеток простаты, не оказывая существенного влияния на контрольные образцы [9]. Для экспериментального исследования в 2004 г. были выбраны мыши с трансгенным РПЖ (модель TRAMP). Животные основной группы получали катехины с питьевой водой, контрольная группа получала только воду. Через 24 недели рак был диагностирован в 100% случаев в контрольной группе и только у 20% особей в основной [11].

Катехины продемонстрировали мощный химиофилактический потенциал в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 2006 г. с участием пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (n = 60) [8]. Пациенты основной группы в течение года принимали капсулы с экстрактом зеленого чая 600 мг/сут (состав капсул: эпигаллокатехин 5,5%, эпикатехин 12,24%, эпигаллокатехин-3-галлат 51,8%, эпикатехин-3-галлат 6,12%, кофеин 1%), контрольной группы - плацебо. Через год в основной группе была диагностирована только

одна злокачественная опухоль (3%), в группе плацебо - девять (30%). Значение суммарных показателей уровня простатического специфического антигена внутри изучаемых групп различались незначительно, при этом в основной группе эти показатели были достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Следует отметить, что у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы статистически достоверно снижалась выраженность обструктивных симптомов нарушения мочеиспускания (оценка проводилась по Международному индексу оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score)) [1]. Прием экстракта зеленого чая хорошо переносился и не вызывал существенных побочных эффектов.

В 2008 г. исследования продолжились и подтвердилось тормозящее влияние катехинов зеленого чая в отношении прогрессирования РПЖ [10]. Те же пациенты с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени продолжали получать эпигаллокатехин-3-галлат (n=13) и плацебо (n=9) в течение года. В основной группе был диагностирован один случай рака, в контрольной - два (таким образом, всего два и 11 случаев за два года соответственно). Эти результаты свидетельствуют о том, что ингибирование прогрессирования рака предстательной железы, достигнутое в течение одного года введения экстракта зеленого чая, было длительным и позволило снизить заболеваемость почти на 80% ($p < 0,01$). Таким образом, клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность катехинов зеленого чая, которые в качестве химиопрофилактических агентов препятствовали развитию предопухолевых состояний предстательной железы. Источником эпигаллокатехин-3-галлата может послужить комплекс ПростаДоз, который содержит инновационный экстракт TEAVIGO™. Данный экстракт отличается от других высоким содержанием эпигаллокатехин-3-галлата (94%), в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси. Другие биоантипролиферативные и антиоксидантные компоненты комплекса (индол-3-карбинол, экстракт плодов карликовой пальмы, витамин Е, цинк, селен) обладают превентивной активностью в отношении РПЖ. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на организм даже при длительном применении и не вызывает осложнений [4].

Согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин. Это можно объяснить двумя причинами. Во-первых, влиянием таких факторов, как курение, загрязнение окружающей среды (воздуха, водое-

мов, почвы, пищи и т.д.). Во-вторых, увеличением выявляемости РПЖ вследствие широкого распространения скрининга с применением простатспецифического антигена (ПСА) и информированности общественности об этой проблеме [14]. К примеру, в Италии придерживаются клинических рекомендаций по диагностике и лечению РПЖ. Эти рекомендации разрабатываются Итальянским урологическим обществом (SIU) и Итальянским онкоурологическим обществом (SiuRO) [3]. Химиопрофилактика РПЖ широко распространена в США, тогда как в других регионах этого не чувствуется. Когда на конгрессе секции онкоурологии Европейской ассоциации урологов, в котором участвовали около 1000 урологов, был поставлен вопрос о стандартном применении химиопрофилактики этого заболевания, ответ был: НЕТ. Это означает, что в Европе не существует стандартной стратегии химиопрофилактики РПЖ. Считается, что факторы, связанные с образом жизни, особенно такие, как диета, вносят основной вклад в появление и развитие рака. В нескольких эпидемиологических заболеваниях отмечался более низкий уровень заболеваемости раком в Азиатских странах, где имеет место регулярное потребление зеленого чая по сравнению с западными странами.

При этом риск рака среди азиатских иммигрантов в США неотличался от среднего по стране, если первоначальные диетические привычки были отвергнуты. В исследовании, проведенном в Китае, показали, что потребление зеленого чая этиологически связано с риском развития рака, и предположили профилактическое действие зеленого чая против этого заболевания. Подобные данные наводят на мысль, что использование биологически активных молекул зеленого чая может быть эффективным для снижения риска развития РПЖ [13].

Известно, что активные компоненты, обнаруженные в сухом остатке зеленого чая - это, главным образом, катехины. В наибольшем количестве в зеленом чае присутствуют эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), эпигаллокатехин (EGC), эпикатехин-3-галлат (ECG) и эпикатехин (EC). Для всех катехинов зеленого чая, и особенно для EGCG, противоопухолевые свойства неоднократно показаны *in vitro* и *in vivo* на моделях индуцированного рака у животных. Систематические исследования биологических и биохимических свойств катехинов начались сравнительно недавно и направлены на поиск молекулярных механизмов, объясняющих действие катехинов на раковые клетки. Принято считать, что эндокринные изменения, происходящие при употреблении катехинов или EGCG и/или ингибирование 5-альфаредуктазы (фермент, преобразовывающий тестостерон в более активный андроген, 5-

дигидротестостерон), обуславливают противоопухолевый эффект катехинов зеленого чая. Апоптоз может быть специфично вызван EGCG как в иммортализованных, так и в первичных линиях раковых клеток предстательной железы путем активации каспазного каскада без какого-либо влияния на нормальные клетки (использовали первичную культуру эпителиальных клеток предстательной железы) [10]. Затем на модели аденокарциномы TRAMP на мышах подтвердили эти наблюдения, показав, что пероральное употребление катехинов мышами TRAMP снижает риск развития у них рака в течение 24 недель от 100% до 20% без каких-либо побочных эффектов, и предположили, что действие катехинов может быть опосредовано индукцией экспрессии кластерина (CLU) [7]. Ген *CLU* активно экспрессируется во время инволюции предстательной железы, но заингибирован в раковых клетках предстательной железы человека и приводит в действие антипролиферативные и проапоптотические механизмы.

Эти доклинические исследования побудили провести двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с целью определения эффективности эпигаллокатехина галлата для предотвращения РПЖ. В исследовании участвовали пациенты с высокой степенью простатической интраэпителиальной неоплазии (HGPIN), включая больных с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Пациенты с ХП без HGPIN в исследование не включались. Хотя у многих больных ДГПЖ с HGPIN имелись очаги простатита. Установлено, что у тех пациентов, у которых имелась обструктивная симптоматика, применение эпигаллокатехина галлата уменьшало ее (отмечено статистически достоверное улучшение индекса клинической симптоматики по шкалам IPSS и QoL). Во II фазе данного рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение действия катехинов зеленого чая с плацебо, очень ясно показано, что прием катехинов зеленого чая, особенно EGCG, может быть эффективным способом терапии предраковых состояний у мужчин, находящихся в группе риска, заполняя собой своего рода терапевтическую пустоту и позволяя использовать возможность лекарственной профилактики рака до его появления.

Литература:

1. Акилов Ф.А., Худайберганов У.А., Мирхамидов Ж.Х., Худайбердиев Х.Б. Оценка эффективности превентивного медикаментозного лечения больных в условиях первичного звена здравоохранения. XII конгресс «Мужское здоровье». Сб. тезисов 16-18 июня 2016 г. Казань 2016: 66-67.

2. Алефиров А.Н. Фитоэстрогены в онкологии. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 12-16 апреля 2016 г.

3. Браузи М. (интервью). Эпигаллокатехина галлат в лечении и профилактике заболеваний предстательной железы. Газета «Московский уролог» 2016; 1: 6-7.

4. Браузи М. Достижения и перспективы химиопрофилактики рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия 2016; 2: 2-3.

5. Вершинина С.В., Потявина Е.В. Противораковое питание: Питер; Санкт-Петербург; 2011.

6. Шмелёв В.А. Профилактика и цитокинотерапия онкологических заболеваний – эффективное улучшение или замена стандартных методов онкологов. М., Медпрактика – М. 2012. 128.

7. 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.

8. 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.

9. Bettuzzi S., Scorcioni F., Astancolle S. et al. Clusterin (SGP-2) transient overexpression decreases proliferation rate of SV40-immortalized human prostate epithelial cells by slowing down cell cycle progression. Oncogene. 2002. Vol. 21. № 27. P. 4328-4334.

10. 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. Урология и нефрология. № 2.

11. Caporali A., Davalli P., Astancolle S. et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression. Carcinogenesis. 2004. Vol. 25. № 11. P. 2217-2224.

12. 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.

13. 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.

14. Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 366-381.

15. 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.