

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.Г. Зезеров,
д.б.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры
биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, заведующий
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.Б. Спиричев,
д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки
РФ, старший научный сотрудник Научно-
исследовательского института питания РАМН

Д.В. Бутнару,
к.м.н., врач-уролог кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

С.Е. Северин,
д.х.н., профессор, член-корр. РАМН, заведующий
кафедрой биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья
человека, профессор кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.А. Бекетова,
к.х.н., старший научный сотрудник Научно-
исследовательского института питания РАМН

О.Г. Переверзева,
научный сотрудник Научно-исследовательского
института питания РАМН

В.А. Варшавский,
д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.В. Осипов,
к.б.н., доцент кафедры биохимии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.А. Безруков,
д.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof.,
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.G. Zezerov,
Doctor of biological sciences, academician of RANS,
prof. of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored
scientist of RF, director of the Research centre of
uronephrology and reproductive health, head of the chair
of urology of the First MSMU named after I.M. Sechenov

V.B. Spirichev,
Doctor of biological sciences, prof., honoured scientist
of Russia, senior research fellow of the Nutrition Research
Institute of RAMS

D.V. Butnaru,
PhD, urologist of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

S.E. Severin,
Doctor of chemistry, corresp. member of RAMS, prof.,
head of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, deputy director for scientific work of the Research
centre of uronephrology and reproductive health,
prof. of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

N.A. Beketova,
PhD, senior research fellow of the Nutrition Research
Institute of RAMS

O.G. Pereverzeva,
research fellow of the Nutrition Research Institute
of RAMS

V.A. Varshavsky,
MD, prof. of the chair of pathological anatomy
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.V. Osipov,
PhD, lecturer of the chair of biochemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.A. Bezrukov,
MD, lecturer of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ВИТАМИНЫ И КАРОТИНОИДЫ В ДИНАМИКЕ ПРОЦЕССА ОНКОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

VITAMINS AND CAROTENOIDS IN THE DYNAMICS OF PROSTATE GLAND ONCOGENESIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)

Телефон: 8 (499) 248-72-66

E-mail: avinarov@mail.ru

Аннотация. Изучено содержание витаминов и родственных им биологически активных соединений, а также продуктов перекисного окисления липидов в крови 115 мужчин-пациентов клиники урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Пациенты были разделены на четыре группы: рак предстательной железы (РПЖ); простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС) или предрак; смешанная группа условного контроля — пациенты с ПИН низкой степени (ПИН НС), с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), с хроническим простатитом (ХП) или их сочетанием; контрольная группа более молодых мужчин без признаков патологии простаты. Выявлены следующие статистически достоверные отличия: у больных с РПЖ уменьшение в крови уровня антиоксидантов — ликопина, витамина Е и увеличение содержания диеновых конъюгатов (продуктов перекисного окисления липидов); у пациентов с ПИН ВС — уменьшение в крови концентрации витамина С, суммарных каротиноидов и увеличение диеновых конъюгатов. Различий между показателями обеспеченности и дефицита организма пациентов с РПЖ и ПИН ВС витаминами-антиоксидантами и каротиноидами не обнаружено.

Annotation. The content of vitamins and relative biologically active substances including the products of lipid peroxidation has been studied in the blood of 115 males -patients of Department of Urology of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. The patients have been divided to four groups: prostatic carcinoma (PC); high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) or precancer; mixed group of conditional control — low grade PIN, benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis or their combination; control group of healthy men without prostate pathology. Further statistically reliable differences have been found: patients with PC had lower level of antioxidants — lycopene, vitamin E and enhanced level of diene conjugates (products of lipid peroxidation); patients with HG PIN low level of vitamin C, total carotenoids and increased diene conjugates. The difference in vitamins-antioxidants levels in patients with PC and HG PIN has not been found out.

Ключевые слова. Рак предстательной железы, предрак, простатическая интраэпителиальная неоплазия, витамины, каротиноиды, ликопин, бета-каротин, сыворотка крови.

Key words. Prostate cancer, precancer, prostatic intraepithelial neoplasia, vitamins, carotenoids, lycopene, beta-carotene, blood serum.

На сегодняшний день вопрос о профилактическом и лечебном эффекте витаминов и родственных соединений при раке предстательной железы (РПЖ) имеет уже длинную историю и является неоднозначным. Существует достаточное количество экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных об антиканцерогенном, в основном профилактическом, действии витаминов Е (токоферолов), С, Д, А (ретинола), каротиноидов (β-каротина, ликопина) и др. при РПЖ. Эти данные коррелируют с наблюдениями о влиянии особенностей питания в разных регионах мира на частоту возникновения РПЖ. Так, диета, богатая различными антиоксидантами (витаминами Е, С, А, каротиноидами, селеном) и фитоэстрогенами (изофлавонами), характерная для населения Азии и Средиземноморья, коррелирует с более низкой частотой РПЖ, чем в Западной Европе и

США[22,26,28]. В некоторых работах и даже обзорах эти данные не подтверждаются [20,29] или ограничиваются определенными условиями. Например, витамин Е у курильщиков или β-каротин у мужчин с низким уровнем пищевого каротина могут уменьшать риск РПЖ [25].

Неоднозначность эпидемиологических и клинических данных о роли витаминов связана с тем, что их влияние на инициацию, формирование и прогрессирование РПЖ происходит на фоне действия многих других наследственных и ненаследственных факторов, которые не учитываются в таких исследованиях. Сами витамины и их аналоги оказывают не только антиоксидантное действие, но они могут активировать факторы транскрипции и вызывать другие эпигенетические изменения [19,20]. В общем виде все это можно свести к аксиоме общей биохимии о том, что на основе витаминов форми-

руются коферменты, являющиеся составной частью многих ферментов — сложных белков. Кроме того, в большинстве эпидемиологических и клинических работ введение в рацион питания пищевых добавок — витаминов, микроэлементов и других веществ не сопровождается контролем изменения уровней их содержания в организме пациентов, в крови или в тканевом биопсийном (операционном) материале. В некоторых исследованиях проводится такой анализ концентрации витаминов и родственных соединений в сыворотке крови и это позволяет получить определенные результаты об антиканцерогенном эффекте подобных антиоксидантов [18,21,23,27].

Следует отметить еще один недостаток ряда проанализированных нами работ. В основном, в них констатируется частота выявления РПЖ и ее изменение при приеме пищевых добавок или при соответствующей диете, но, как уже отмечено выше, без анализа концентраций витаминов в крови. При этом внимание исследователей ограничивается уровнем сформировавшегося РПЖ, обычно локализованного РПЖ, и лишь иногда изучается влияние витаминов на процесс прогрессирования нелеченого РПЖ [29]. Мы не обнаружили экспериментальных работ, в которых изучалось бы влияние витаминов на стадиях инициации опухолевых процессов и формирования рака. В нашем случае имеется возможность исследовать такую динамику путем сравнения по клиническим и биохимическим показателям здоровых людей и пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ), с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой степени (ПИН НС), с ПИН высокой степени (ПИН ВС), т.е. с предраком [24], и с РПЖ. Аналогичную работу мы выполнили и опубликовали по показателям содержания микроэлементов в крови пациентов и по активности теломеразы в их биопсийном материале [1,9,11,15,17].

Такой же цикл работ проведен нами с витаминами и витаминоподобными соединениями при условном моделировании динамики канцерогенеза предстательной железы и при анализе указанных веществ в сыворотке крови. Часть этих исследований была опубликована ранее в виде кратких сообщений [1,2,4-7,11-13,17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в клинике урологии и на кафедрах урологии и биохимии 1МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН при обследовании 115 мужчин-пациентов, проживающих в основном в московском регионе.

Первый цикл исследований был проведен в зимне-весенний период с участием 21 пациента с патологией предстательной железы без контрольной группы здоровых пациентов. В качестве показателей нормального содержания витаминов и каротиноидов в сыворотке крови здоровых людей использовали величины (диапазон концентраций), рекомендованные НИИ питания РАМН [14].

Во втором более полном цикле работы анализ витаминов и родственных им биологически активных соединений проводили через один год в зимне-весенний-летний период у 94 мужчин, проживающих в московском регионе, которые были распределены на 4 группы после их клинического и лабораторного обследования. У всех этих пациентов одновременно проводили изучение содержания микроэлементов в цельной крови [9].

1-я группа (26 больных)- рак предстательной железы (РПЖ)

2-я группа (26 пациентов)- простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС)- предрак или ПИН ВС в сочетании с ПИН низкой степени (ПИН НС)

3-я группа (22 пациента) — ПИН НС, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит (ХП) или их сочетание. Эта группа может рассматриваться как условно контрольная группа относительно первых двух групп.

Все эти мужчины (их возраст колебался от 35 до 81 г., средний — 64 г.) были подвергнуты биопсии или трансуретральной резекции простаты (ТУР) с гистологическим исследованием тканевого материала.

4-я контрольная группа состояла из 20 здоровых более молодых мужчин (возраст от 25 до 63 л., средний -43 г.) без выявленной патологии простаты.

Критериями исключения из изучения были выявленные у мужчин опухоли других органов или дополнительный прием мультивитаминных препаратов, ингибиторов 5 α -редуктазы, мужских половых гормонов или их аналогов, антиандрогенов и агонистов гонадотропин-рилизинг- гормона (гонадолиберина).

Все пациенты были подвергнуты исследованию с использованием стандартного диагностического комплекса, включающего клинические и биохимические анализы крови, определение уровня общего и свободного простатспецифического антигена (ПСА), общий анализ мочи, 3х-стаканную пробу, урофлоуметрию, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование простаты (ТРУЗИ) с последующим расчетом плотности ПСА. Некоторым пациентам дополнительно выполнялась динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография (ДМРПВГ). На основании скрининга рака простаты (уровень ПСА, данные ПРИ и ТРУЗИ) пациен-

там выполняли трансректальную мультифокальную (от 8 до 12 вколов) пункционную биопсию простаты под ультразвуковым контролем. Для этого использовали ультразвуковой сканер «В&К 3535» фирмы ВК-Medical с биплановым секторным механическим ректальным датчиком 6558/T/S с рабочей частотой 7,5 мегагерц.

Для определения концентраций исследуемых соединений (витаминов, каротиноидов, продуктов ПОЛ) производили стандартно в клинических условиях забор крови в пробирки без наполнителя с разделительным гелем. Затем пробирки центрифугировали в течение 10 мин. при 1500 об/мин. Полученную сыворотку в охлажденном виде в течение часа доставляли в лабораторию. Определение содержания витамина С проводили в свежеполученной сыворотке методом визуального титрования с реактивом Тильманса [14]. Сыворотку для анализа витаминов А, Е и каротиноидов хранили при -20°C не более 1 месяца. Концентрации жирорастворимых витаминов А и Е и каротиноидов определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Диеновые конъюгаты определяли спектрофотометрическим методом, малоновый диальдегид — тиобарбитуратным методом [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблицах 1-3 представлены данные комплексного обследования пациентов в 1-м цикле, содержащие индивидуальные по каждому больному результаты гистологического изучения биоптатов

простаты и соответствующий диагноз, возраст, показатели содержания в крови общего ПСА, витаминов и каротиноидов.

У всех 7 пациентов с РПЖ (табл. 1) содержание витаминов А и Е не отличается существенно от стандартных значений для здорового россиянина [14] несмотря на зимне-весенний сезон этого обследования. У шести из семи больных РПЖ содержание ликопина, β -каротина и суммарных каротиноидов было понижено. Ликопин был резко снижен у четырех больных с высокодифференцированным РПЖ и в меньшей степени — в одном случае умереннодифференцированного РПЖ. У одного больного с низкодифференцированным РПЖ (показатель Глисона — 8, общий ПСА — 100 нг/мл) такие отличия отсутствовали. Содержание витамина С было снижено у всех обследуемых кроме одного 64-летнего пациента.

В группе ПИН ВС (5 пациентов, табл. 2) всегда в сочетании с ДГПЖ и у двух пациентов в сочетании еще с хроническим простатитом (ХП) отмечена та же тенденция: снижение суммарных каротиноидов (у 4-х из 5) и особенно ликопина у всех пяти больных — как по показателю его концентрации в крови, так и по показателю процента ликопина от суммы всех каротиноидов. Отличия по содержанию β -каротина были менее закономерны, а по витаминам А и Е — отсутствовали. Отметим, что у 66-летнего пациента (ПИН ВС + ДГПЖ) с общим ПСА 5,2 нг/мл был резко увеличен β -каротин и на верхнем уровне нормы находились суммарные каротиноиды, витамины А и Е. Витамин С был незначительно снижен у двух из трех обследованных на этот витамин больных.

Таблица 1

Результаты обследования больных РПЖ (1-цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β -каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл	% от сумм. каротиноидов	
									ликопина	β -каротина
64	РПЖ, высокодифференцированный	9,8	1,1	56,0	0,75	6,2	12,3	60,1	10	20
67	РПЖ, высокодифференцированный	19,0	-	63,2	1,48	14,1	14,8	76,7	18	19
77	РПЖ, высокодифференцированный	100	0,49	48,4	1,68	1,8	10,0	23,9	8	42
75	РПЖ, высокодифференцированный	8,1	0,44	72,4	1,11	8,2	16,3	49,6	16	32
73	РПЖ, высокодифференцированный	15,5	0,6	57,9	0,73	0,5	5,3	17,9	3	30
66	РПЖ, умереннодифференцированный	7,1	0,39	61,6	0,98	12,1	12,0	42,8	28	28
68	РПЖ, низкодифференцированный	100	0,25	52,2	0,93	27,8	22,1	85,3	33	26
	Норма показателей	$\leq 4^*$	$\geq 0,7$	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230	19	20

Примечание. В зарубежной практике существуют возрастные нормы ПСА: до 49 лет — 2,5; до 59 лет — 3,5; до 69 лет — 4,5; более 70 лет — 6,5 нг/мл [10]

Таблица 2

Результаты обследования пациентов с основным гистологическим диагнозом ПИН ВС (1-й цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								% от сумм. каротиноидов	
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β-каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл		ликопина	β-каротина
77	ПИН ВС + ДГПЖ + ХП	13,0	0,63	50,5	1,0	1,1	16,2	53,7		2	30
63	ПИН ВС+ ДГПЖ + ХП	19,8	0,6	82,4	1,92	3,0	48,7	77,1		4	63
63	ПИН ВС+ ДГПЖ	6,8	1,02	82,2	1,4	2,9	16,2	31,5		9	51
63	ПИН ВС+ ДГПЖ	4,0	-	60,3	0,99	2,9	7,6	30,9		9	25
66	ПИН ВС+ ДГПЖ	5,2	-	80,6	1,36	8,1	112,1	212,5		4	52
	Норма показателей	≤4	≥0,7	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230		19	20

Таблица 3

Результаты обследования пациентов с гистологическим диагнозом ДГПЖ, в том числе в сочетании с ПИН НС и/или с ХП (1 –й цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								% от сумм. каротиноидов	
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β-каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл		ликопина	β-каротина
60	ДГПЖ+ПИН НС+ХП	14,7	0,63	64,0	1,37	6,1	17,2	51,5		12	33
72	ДГПЖ+ПИН НС+ХП	6,0	0,46	63,2	1,17	8,9	22,6	54,6		16	42
51	ДГПЖ+ПИН НС	2,2	1,34	57,3	1,08	6,8	15,1	68,3		10	22
65	ДГПЖ+ХП	26,4	-	73,0	1,27	13,8	24,0	72,1		19	33
62	ДГПЖ+ХП	11,7	0,21	67,4	1,21	28,3	12,9	55,6		50	23
66	ДГПЖЖХП	7,7	0,32	51,3	0,67	16,5	165,9	220,8		7	75
77	ДГПЖ+ХП	11,2	0,77	63,5	1,08	36,6	76,7	181,5		20	43
75	ДГПЖ	15,2	0,14	49,6	0,99	7,5	16,4	61,4		12	27
54	ДГПЖ	5,6	-	78,7	0,99	13,0	9,9	41,6		31	24
	Норма показателей	≤4	≥0,7	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230		19	20

Третья группа (табл.3) из девяти человек, в отличие от двух предыдущих групп, включает пациентов, у которых нет ни рака (табл.1), ни предраковых изменений в железе (табл.2). Поэтому можно считать, что это условно контрольная группа. Из девяти пациентов только у трех с ДГПЖ + ПИН НС несколько снижены суммарные каротиноиды и ликопин в сыворотке крови. Следовательно, в этой группе относительного контроля изменения в содержании каротиноидов отсутствуют или слабо выражены. Но

как и предыдущих группах, уменьшен уровень витамина С у 5 из 7 обследованных пациентов.

Во всех трех группах пациентов не выявлено существенных и закономерных отклонений в содержании витаминов А и Е в крови.

В таблице 4 представлены результаты второго цикла исследований с участием 94 мужчин, разделенных на 4 указанных выше группы, а в таблице 5 – статистическая обработка данных с целью оценки достоверности различий между группами.

Таблица 4

**Концентрация витаминов, каротиноидов и продуктов ПОЛ при различных заболеваниях
и состояниях эпителия предстательной железы**

N — число пациентов в группе, X — средняя величина, σx^- — стандартная ошибка средней величины (средняя ошибка)

Анализируемый показатель. В скобках указаны нормы показателей	Группы пациентов							
	Группа №1 РПЖ		Группа №2 ПИН ВС		Группа №3 ДГПЖ, ПИН НС, ХП		Группа №4 Контроль	
	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N
Витамин А мкг/дл (30-80)	60,4±3,1	26	66,9±3,8	26	65,4±3,1	22	68,2±3,8	20
Витамин Е мг/дл (0.8-1.5)	1,13±0,06	25	1,25±0,10	26	1,36±0,09	23	1,20±0,10	20
Ликопин мкг/дл (22-35)	+) 5,16±0,82	25	+) 6,87±1,12	25	10,57±2,10	23	11,91±2,68	20
β-каротин мкг/дл (20-40)	17,2±3,0	26	12,6±1,4	26	17,2±3,2	23	10,9±1,5	20
Суммарные каро- тиноиды мкг/дл (80-230)	53,0±6,0	26	+) 44,8±4,5	25	+) 65,3±8,4	21	45,0±5,5	20
Витамин С мг/дл (≥0.7)	0,560±0,069	26	0,475±0,052	26	0,542±0,081	23	0,700±0,090	20
Диеновые конъюгаты ед. оптической плотности	0,159±0,006	23	0,155±0,005	25	0,161±0,005	21	0,122±0,009	19
Малоновый диальдегид нмоль/мл	7,03±0,22	23	7,01±0,22	26	7,90±0,40	21	7,61±0,32	19

Примечание: +) в соответствии с «Правилom исключения так называемых выскакивающих значений вариант» (по В.И.Романовскому для вероятности 99%) [3] произведено исключение по одной варианте в отмеченных случаях.

Таблица 5

**Величины t-критерия Стьюдента при попарном сравнении концентраций каждого компонента
между разными группами пациентов №№ 1-4**

Анализируемый показатель.	Номера сравниваемых групп пациентов					
	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Витамин А	1,33	1,14	1,59	0,31	0,24	0,57
Витамин Е	1,03	2,13	0,60	0,82	0,35	1,19
Ликопин	1,23	2,40	2,41	1,55	1,73	0,39
β-каротин	1,39	0	1,88	1,32	0,83	1,78
Суммарные каротиноиды	1,09	1,19	0,98	2,15	0,03	2,03
Витамин С	0,98	0,17	1,23	0,69	2,17	1,31
Диеновые конъюгаты	0,51	0,26	3,42	0,84	3,23	3,82
Малоновый диальдегид	0,06	1,89	1,49	1,93	1,53	0,57

Примечание. Достоверные отличия (выделены жирным шрифтом) при числе степеней свободы Na+Nb-2=50 (40):
t > 2,01 (2,02) соответствует p<0,05; t > 2,68 (2,70) соответствует p<0,01 [16]

Следует обратить внимание на некоторые особенности контрольных групп пациентов по результатам анализов. Контрольная группа (№4) здоровых более молодых мужчин без выявленной патологии простаты характеризуется дефицитом по обеспе-

ченности ликопином (у 90%), β-каротином (у 90%) и суммарными каротиноидами (у 95%), если сравнивать с рекомендованными НИИ питания РАМН нормами показателей, характерными для жителей РФ при нормальном питании [14]. Это отклонение

статистически достоверно ($p < 0,01$) по критерию знаков [3]. Обсуждение причин подобной ситуации не является нашей задачей, хотя можно отметить, что 2-й цикл этих исследований проводился с декабря по июнь месяцы. Вторая группа условного контроля (группа №3) состоит из более старших мужчин без признаков канцерогенеза простаты, но с доброкачественной патологией железы (ПИН НС, ДГПЖ, ХП или их сочетание) и их возраст соответствует возрасту мужчин двух других групп (№№ 1 и 2). Для этой группы условного контроля №3 также характерен дефицит по ликопину, β -каротину и по суммарным каротиноидам. Однако между контрольными группами №№ 3 и 4 имеются и отличия: у более молодых мужчин (группа №4) дефицит является более выраженным по β -каротину, а именно у 18 из 20 мужчин ($p > 0,05$ по t-критерию и $p < 0,01$ по критерию знаков), и особенно по суммарным каротиноидам у 19 из 20 мужчин ($p < 0,05$ и $< 0,01$ по двум критериям соответственно [3,16]), чем в группе №3 более старших пациентов. Возможно это связано с различиями в их образе жизни и питания. Аналогичные некоторые различия между рассматриваемыми контрольными группами по содержанию в крови микроэлементов мы представили в предыдущем нашем сообщении: группы №№ 3 и 4 отличаются статистически достоверно по концентрации в крови селена, германия и кремния [9].

Как и в 1-м цикле работы, достоверных различий уровня витамина А в сыворотке крови у обследованных лиц всех четырех изученных групп зарегистрировано не было. Содержание витамина Е-антиоксиданта достоверно снижено у больных с РПЖ по сравнению с контрольной группой №3 ($p < 0,05$).

В то же время концентрация в крови водорастворимого антиоксиданта — витамина С была понижена у пациентов всех групп (№№ 1,2,3.), т.е. при РПЖ, ПИН ВС, ПИН НС+ДГПЖ+ХП. Статистически достоверным ($p < 0,05$) этот дефицит выявлялся при ПИН ВС (рис.1).

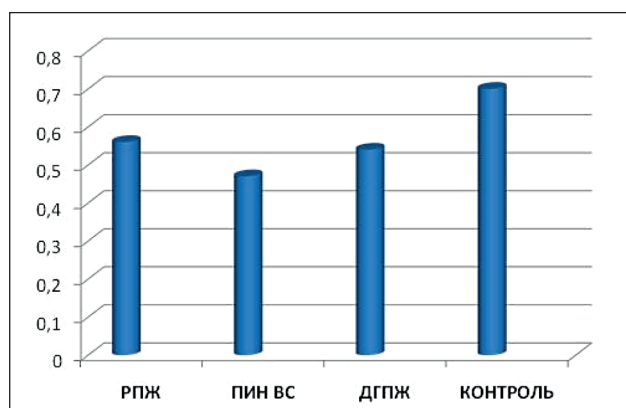


Рис 1. Содержание витамина С в крови пациентов (мг/дл)

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются показателями интенсивности перекисных процессов, которые могут быть индукторами канцерогенеза. По нашим данным, повышенный уровень в крови первичных (начальных) продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов выявлен у тех же трех групп пациентов (№№ 1,2,3), у которых уменьшен витамин С. Статистически достоверным ($p < 0,01$) является повышение диеновых конъюгатов (по отношению к контрольной группе №4) при РПЖ, ПИН ВС и при доброкачественной онкопатологии простаты (группа №3) (рис.2). По другому показателю ПОЛ — по малоновому диальдегиду отличий не выявлено. Отметим, что этот диальдегид является более поздним продуктом деградации ненасыщенных жирных кислот.

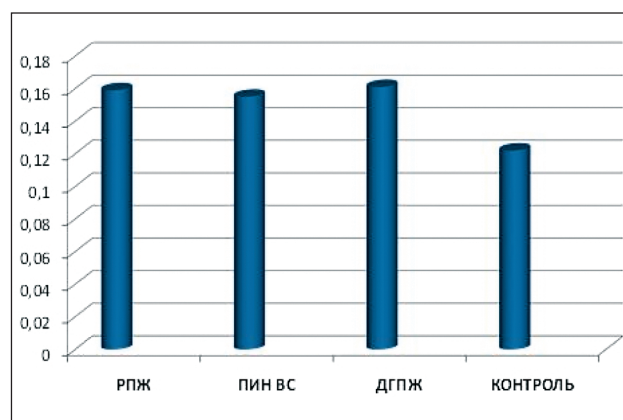


Рис 2. Концентрация диеновых конъюгатов в крови пациентов (в единицах оптической плотности)

Очень важной является оценка уровня ликопина, для которого получены определенные данные о его профилактическом эффекте в отношении РПЖ. Ликопин — это активный антиоксидант, нейтрализующий активные формы кислорода (синглетный кислород) и свободные радикалы. Он обладает антиканцерогенными, антиатерогенными и антимуtagenными свойствами. Ликопин является ациклическим каротиноидом (но не провитамином А) и его транс-форма содержится в томатах и в меньшей степени — в арбузах, абрикосах и розовых грейпфрутах. Термическая обработка томатов сопровождается превращением транс-изомера в цис-изомер, который лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте человека при наличии в пище жиров [8,18].

Обе контрольные группы пациентов не отличаются между собой по содержанию ликопина в крови, хотя этот уровень примерно в 2 раза ниже его нижнего значения нормальной концентрации в крови россиян [14]. На фоне такого дефицита ликопин еще больше снижен при ПИН ВС и особенно при РПЖ ($p < 0,05$) (рис.3).

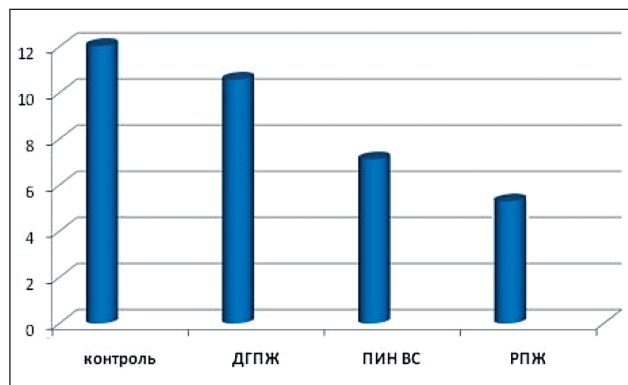


Рис 3. Уровни ликопина в крови пациентов (мкг/дл)

Результаты, полученные во втором цикле исследований по ликопину, витаминам С, А и Е, хорошо согласуются с данными первого цикла. Что касается других антиоксидантов — каротиноидов, то как уже указывалось, в контрольной группе №4 у более молодых пациентов обнаружен наиболее резкий их дефицит. Поэтому эта группа не может рассматриваться как контроль по отношению к больным (группы №№1,2,3). При сравнении с группой условного контроля №3 суммарные каротиноиды уменьшены при РПЖ ($p>0,05$) и статистически достоверно при ПИН ВС ($p<0,05$). По β -каротину различий между всеми четырьмя группами не выявлено.

Принципиально важно знать, как изменяются те или иные маркеры онкогенеза в процессе инициации, возникновения, становления и прогрессирования опухоли вплоть до ее метастазирования. В наших предыдущих работах мы пытались следовать по этому пути изучения РПЖ, имея возможность изучать одни и те же маркеры на стадиях

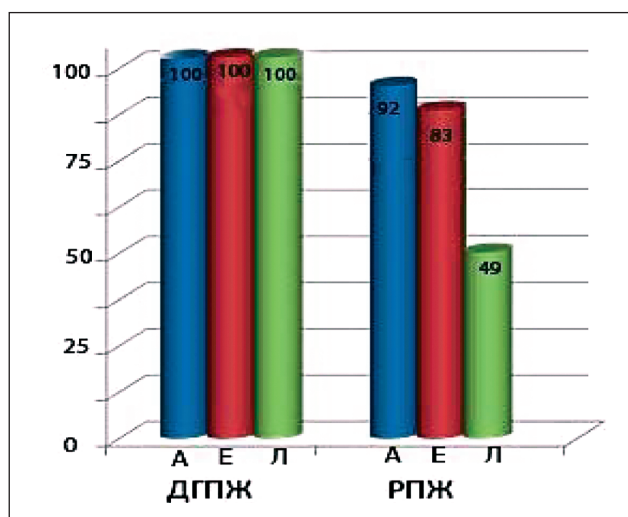


Рис 4. Различия между группой 1 (РПЖ) и группой 3 (ДГПЖ, ПИН НС, ХП) по содержанию (в процентах) в крови пациентов витамина А (А), витамина Е (Е) и ликопина (Л)

ДГПЖ → ПИН НС, ХП → ПИН ВС → локализованный РПЖ → метастатический РПЖ. Анализировали комплекс клинических показателей, гистологические особенности и сумму баллов по Глиссону в биоптатах опухолей или в операционных материалах, ДНК-плоидность, активность теломеразы, ПСА, микроэлементы, витамины, каротиноиды и продукты ПОЛ, а также появление ранних микрометастазов рака по обнаружению в крови простатических клеток, содержащих мРНК, кодирующую ПСА [1,2,6,7,9,11-13,15,17]. На основании результатов, представленных в настоящем и в предыдущем сообщении по изучению микроэлементов [9], можно в предварительном порядке сформулировать следующую тенденцию в изменении некоторых биохимических показателей в крови онкоурологических больных.

1. При раке простаты по сравнению с другими этапами онкогенеза или патологии железы (ПИН ВС, ПИН НС, ДГПЖ, ХП) и по сравнению со здоровыми людьми уменьшено содержание в крови ликопина, витаминов Е и А, германия (все — антиоксиданты) и увеличено содержание прооксиданта — алюминия и продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов. Рисунок 4 демонстрирует отчасти указанные изменения при РПЖ.

2. При простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН ВС), которую по многим источникам принято считать «предраком» [24], уменьшено по сравнению со здоровыми людьми и по сравнению со стадиями ПИН НС, ДГПЖ и ХП содержание в крови антиоксидантов (ликопина, витамина С, суммарных каротиноидов, германия) и увеличено содержание алюминия-прооксиданта и диеновых конъюгатов.

Представленную схему можно рассматривать пока только как тенденцию, требующую дальнейшей проверки, т.к. хотя в большинстве случаев указанные изменения статистически доказаны, но для некоторых показателей мы регистрировали лишь направленность отличий.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен сниженный уровень в крови ликопина, β -каротина и суммарных каротиноидов у большинства (90 — 95%) обследованных (в декабре-июне) практически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 63 лет, проживающих в московском регионе и не имеющих выявленных признаков патологии предстательной железы. Обеспеченность организма этих обследованных мужчин витаминами-антиоксидантами А, Е и С находилась в пределах нормы.

2. Доказаны статистически достоверное пониженное содержание в крови антиоксидантов — ликопина и витамина Е и увеличенная концентрация

продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) у больных раком предстательной железы (РПЖ).

3. По содержанию в крови изученных витаминов, витаминоподобных веществ и продуктов ПОЛ различия между пациентами с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН ВС) и с РПЖ не найдены.

4. При сравнении с контрольными группами пациентов при ПИН ВС показано статистически достоверное уменьшение в крови витамина С и суммарных каротиноидов и увеличение диеновых конъюгатов.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Северин Е.С., Спиричев В.Б. и др. Сывороточные уровни витаминов, каротиноидов, макро- и микроэлементов, продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях простаты// Материалы XI съезда урологов России.-М.,2007.- С. 99-100.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Винаров А.З. и др. Использование комплекса витаминов,антиоксидантов,фитострогенов у пациентов с ПИН ВС// Материалы пленума правления Российского общества урологов.-М.2009.-С.41-42.
3. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях// Л., Гос.изд.мед. литературы, 1962.-180с.
4. Бекетова Н.А., Карагодина З.В., Бутнару Д.В. и др. Особенности каротиноидного состава сыворотки крови и антиоксидантный статус пациентов с онкоурологическими заболеваниями// Материалы Всероссийского съезда диетологов и нутрициологов «Диетология: проблемы и горизонты».-М., 2006.- С. 11-11.
5. Бекетова Н.А., Бутнару Д.В., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность антиоксидантами пациентов с онкоурологическими заболеваниями//Материалы IV —ой Межрегиональной научно-практической конференции «Питание здорового и больного человека».-Санкт-Петербург, 2006.- С.19-20.
6. Бутнару Д.В., Зезеров Е.Г., Спиричев В.Б. и др. Витамины, каротиноиды и рак предстательной железы// Клиническая лабораторная диагностика.-2005, №9.- С.19-20.
7. Бутнару Д., Безруков Е., Спиричев В. и др. Роль антиоксидантов и продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях предстательной железы// Врач.-2006, №6.-С.24-26.
8. Газиев А.И. Ликопин — потенциальное средство профилактики рака и сердечно-сосудистой патологии// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.-2001.-№3.-С.3-11.
9. Глыбочко П.В., Бутнару Д.В., Зезеров Е.Г. и др. Микроэлементы при опухолях предстательной железы// Сеченовский вестник.-2011, №1 (в печати)
10. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. «Простатические» калликреины, половые гормоны, инсулинподобные факторы роста — комплекс регуляторных элементов у мужчин и женщин при физиологических процессах и канцерогенезе// Вестник РАМН.-1999, №3.-С.49-56.
11. Зезеров Е.Г., Коваленко Н.А., Забежинская О.М. и др. Изучение клинической ценности определения активности теломеразы, ДНК-ploидности, содержания в крови витаминов, микроэлементов и мРНК ПСА-продуцирующих клеток для диагностики простатической интраэпителиальной неоплазии, рака предстательной железы и его микрометастазов// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2005, №3.-С.44-54.
12. Зезеров Е.Г. Рак предстательной железы (молекулярно-биологические аспекты и диагностика)// Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов РАЕН.-М.,РАЕН.-2008,-С. 149-156.
13. Зезеров Е.Г., Поляковский К.А., Забежинская О.М. и др. Молекулярно-биологические маркеры простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), рака предстательной железы (РПЖ) и его метастазов// Материалы VI международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность».-М., 2009.- С. 99-101.
14. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения// М.,2001.- Институт питания РАМН.- 68с.
15. Поляковский К.А., Зезеров Е.Г., Глухов А.И. и др. Теломераза как опухолевый маркер при простатической интраэпителиальной неоплазии// Молекулярная медицина.-2009, №6.-С.42-45.
16. Урбах В.Ю. Биометрические методы//М., Изд. «Наука».-1964.-415с.
17. Alyaev Y., Severin E., Spirichev V. et al. Differences in serum concentrations of vitamins E, C, A, lycopene, carotinoids, macro- and micro-elements, products of lipid peroxidation in various prostate lesions// Eur. Urology Suppl.-2005.- Vol.5, № 2.-P.167-167.
18. Bowen Ph., Chen L., Stacewicz-Sapuntzakis M. et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis// Exper. Biol. and Med.-2002.-Vol.227.-P. 886-893.
19. Donkena K.V., Yuan H., Young C.Y. Vitamin Bs, one carbon metabolism and prostate cancer// Mini Rev.Med. Chem.-2010.-Vol.10, № 14.-P.1385-1392.
20. Donkena K.V., Karnes R.J., Young C.Y. Vitamins and prostate cancer risk// Molecules.- 2010.-Vol.15, № 3.-P.1762-1783.
21. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature// J.Natl.Cancer Inst.-1999.-Vol.91, №4.- P.317-331.
22. Grant W.B. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality// Eur. Urology.-2004.-Vol. 45, № 3.-P.271-279.

23. *Hsing A.W., Comstock G.W., Abbey H.* et al. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer// J. Natl. Cancer Inst.-1990.- Vol. 82, № 11.-P.941-946.
24. *Joniau S., Goeman L., Pennings J.* et al. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management // Eur. Urol.-2005.-Vol. 48, № 3.-P.379-385.
25. *Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S.T.* Supplemental and dietary vitamin E, β -carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk//J. Natl. Cancer Inst.-2006.-Vol.98, № 4.-P. 245-254.
26. *Ravery V.* Diet and chemoprevention of prostate cancer// Eur.Urology Suppl.-2004.-Vol.3, №3.-P.18-20.
27. *Reichman M.E., Hayes R.B., Ziegler R.G.* et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study// Cancer Res.-1990.-Vol. 50, № 8.-P.2311-2315.
28. *Stanford J.L., Damber J.E., Fair W.R.* et al. Epidemiology of prostate cancer// Prostate Cancer: 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Eds. G.Marphy et al.- 1999.- P. 23-55.
29. *Venkitaraman R., Thomas K., Grace Ph.* et al. Serum micronutrient and antioxidant levels at baseline and the natural history of men with localised prostate cancer on active surveillance// Tumor biology.-2010.-Vol. 31, № 2.- P.97-102.