

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар¹,
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация²

Рассмотрены способствующие возникновению и развитию рака такие актуальные при ожирении процессы, как хроническое воспаление, оксидативный стресс, взаимодействие между клетками в очаге предрака и рака и окружающей микросредой и макрофагами, гипоксия жировой ткани и другие. Повышенному риску малигнизации способствуют нерациональная диета, избыточная масса тела и, особенно, абдоминальный тип ожирения, а также недостаточная физическая активность. Проанализированы возможные пути снижения риска возникновения и прогрессирования рака и улучшения его исхода через предупреждение ожирения и коррекцию массы тела, и повышение энергетического статуса организма. К основным из них относятся: регулярное употребление нутриентов-онкопротекторов, снижение калорийности пищевого рациона, контроль за массой тела и адекватный уровень физической активности.

Ключевые слова: ожирение, рак, профилактика рака.

A. T. Bykov, A. V. Shaposhnikov, T. N. Malyarenko

OBESITY AS A RISK FACTOR FOR CANCER

We have studied on the base of data of various countries researches such obesity associated cancer triggers as chronic inflammation, oxidative stress, close interactions between the cells in the tumor-to be seat, the microenvironment and NK-cells, adipose tissue and its hypoxia, and some others. The process of malignization can be triggered by a poor diet, body extra weight (especially its abdominal form) and sedentary life style. The preventive measures should be aimed at the reduction of the factors mentioned above as well as the elevation of/the energy status of whole organism. The constant use of natural nutrients-oncopotectors, food calorie restriction, body weight management and use of healthy diets will also help to reduce the oncologic morbidity and mortality in various cancer localization. Adequate individual level of physical activity is the strong preventive measure what protect from initiating and progression of any cancer form.

Key words: obesity, cancer, preventive strategies.

Ожирение – это серьезная проблема современности в связи с прогрессирующим его распространением в разных странах и важной ролью в увеличении риска различных заболеваний, в том числе, онкологических. Это одна из жизнеугрожающих эндокринных патологий, ассоциирующаяся с инициацией канцерогенеза и прогрессирующим раком [28].

По данным ВОЗ 2011 года в мире насчитывается более 500 миллионов взрослых людей и почти 43 миллиона детей до 5 лет, страдающих ожирением – реальная эпидемия ожирения. Ожидается, что только в США к 2030 году с ожирением будет 51% населения. Исследование, проведенное в 30 странах, показало, что инциденты рака являются атрибутом избыточной массы

тела (МТ). В последние годы нарастает число публикаций, свидетельствующих, что примерно в 20% заболеваний раком вносит вклад эксцессивная МТ. Почти в половине случаев это относится к женщинам, которые в возрасте постменопаузы не смогли уменьшить свою избыточную МТ более чем на 10 кг [20, 30, 43]. С риском, например, рака эндометрия, ассоциируется выраженный прирост МТ в течение взрослого возраста по отношению к МТ в 20 лет [23]. Рак является второй лидирующей причиной смерти людей в развитых странах, а ожирение всё чаще определяется как онкогенетический фактор [3, 4, 17]. По данным последних 25 лет ожирение во всём мире является причиной около 20% смерти от рака у женщин и примерно 14% фатальных исходов при раке у мужчин. Следовательно, взаимосвязи ожирения и злокачественных опухолей имеют жизненно важное значение, а понимание биологических процессов, связывающих ожирение с раком, может помочь в разработке эффективных стратегий, направленных на торможение карциногенеза, ассоциирующегося с ожирением [39, 43].

Целью настоящей статьи было осветить причинно-следственные связи в тандеме ожирение-рак, что, в конечном счёте, должно способствовать дальнейшим разработкам эффективных онкопревентивных стратегий.

Идентификация ожирения

Приведём критерии диагностики избыточной МТ и ожирения по классификации ВОЗ-2011, основанной на градации величин индекса массы тела (ИМТ) человека в зависимости от соотношения МТ в кг и длины тела в м² (табл. 1).

Таблица 1. Критерии оценки массы тела человека

ИМТ(кг/м ²)	Оценка МТ по ВОЗ	Общепринятая оценка
< 18,5	Низкая МТ	Худые люди
18,5–24,9	Нормальные значения	Нормальный, допустимый вес
25,0–29,9	Избыток МТ 1-й степени	Избыточный вес
30,0–39,9	Избыток МТ 2-й степени	Ожирение
≥ 40,0	Избыток МТ 3-й степени	Патологическое ожирение

Не вызывает сомнений установленная многими исследователями связь между типом распределения жира в организме и заболеваемостью раком. Наибольшую опасность для развития, например, рака ободочной кишки, эндометрия, поджелудочной железы, а также аденокарциномы пищевода и рака груди у женщин моложе 50 лет, представляет абдоминальный тип ожирения, при котором риск смерти от рака увеличивается до 24%.

Между ИМТ и раком выявлены также ассоциации, предопределяющие доминирующее развитие подтипа какого-либо рака. Например, ожирение является доминирующим ФР для некоторых подтипов рака груди и для рака эндометрия подтипа I, составляющего 70% всех случаев рака этой локализации, по сравнению с подтипом II. При карциноме щитовидной железы ассоциации с ИМТ сильнее выражены при папиллярном её подтипе. Избыточная МТ оказывает более сильное

влияние на развитие аденокарциномы кардиального отдела желудка, чем других отделов. Биологические механизмы более сильных ассоциаций ИМТ с определёнными подтипами рака ещё не известны полностью, подчёркивают в своём обзоре G. DePergola et F. Silvestris [20], но представленная информация может облегчить определение риска рака для пациентов и разработку необходимых индивидуальных рекомендаций. У разных людей могут быть значимыми различные комплексы механизмов, повышающих при ожирении риск развития рака определённой локализации. Например, риск рака жёлчного пузыря на фоне ожирения повышается при наличии в нем камней; аденокарцинома пищевода протекает тяжелее при выраженном желудочно-пищеводном рефлюксе; рак печени может быть следствием неалкогольного стеатогепатоза/гепатита, хронической алкогольной интоксикации, или же индуцированной ожирением микробиоты кишечника; а рак ободочной кишки у женщин может быть обусловлен побочным действием заместительной терапии эстрогеном [13, 14, 48].

Основные механизмы и субстраты, индуцирующие карциногенез при ожирении

Механизмы, по которым ожирение вызывает, поддерживает или усиливает карциногенез, в зависимости от локализации опухоли различны. Многие ассоциирующиеся с ожирением эндокринные, метаболические и воспалительные медиаторы играют роль в онкогенезе, модифицируя системный метаболизм нутриентов и их субстратов в строме. Ожирение является посредником и может активировать дисфункцию как нормальной стромы, так и опухолевого микроокружения [43]. Рост раковой опухоли регулируется через взаимодействие между раковыми клетками и тканевым микроокружением. Ожирение может привести к развитию рака через дисфункциональную жировую ткань и изменённые сигнальные пути [18]. В обзорах последних лет освещены основные факторы, процессы и сигнальные пути, имеющие отношение к патогенезу рака при ожирении человека [8, 39]. К ним относятся, например, воспалительные изменения в тканях, приводящие к поляризации макрофагов и изменению адипокинового профиля, резистентность к инсулину, гипоксия жировой ткани и усиленный ангиогенез в ней, и другие. Взаимодействие между гепатоцитами и клетками матрикса происходит постоянно и осуществляется при освобождении цитокинов, хемокинов, факторов роста и проангиогенных факторов, и других. На рис. 1 представлена схема формирования микроокружения, способствующего инициации и прогрессированию опухолевого процесса.

Хотя механизмы, по которым ожирение индуцирует карциногенез, варьируют в зависимости от локализации опухоли, некоторые связанные с ожирением системные изменения могут способствовать началу рака разного типа. Ожирение и диабет II типа (как составляющая метаболического синдрома) сами по себе, а, особенно, в комплексе, влияют на преимущественную предрасположенность к определённому типу рака



Рис. 1. Схема формирования микроокружения гепатоцитов, способствующего развитию рака при ожирении (по S. Sundaram et al. [43])

и выживание при нём [34]. Так, риск смерти от рака печени среди мужчин с ИМТ > 35 возрастает в 4,5 раза; инсулин-резистентность увеличивает относительный риск гепатоцеллюлярного рака до 2,16, а метаболический синдром – до 5,0.

Запуск карциногенеза реализуется через чувствительные к нутриентам сигнальные пути, например, инсулина и инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) и PI3K/AKT/mTOR пути, что может вызывать клеточную пролиферацию, ангиогенез и гликолиз [40]. При ожирении могут также активироваться сигнальные пути анти-апоптоза, что усиливает туморогенез и увеличивает метастазирование. Противовоспалительный профиль микроокружения при нормальной жировой ткани меняется на провоспалительный. И, наоборот, вызванное диетой уменьшение МТ снижает, например, колоректальное воспаление и активацию связанных с раком проводящих путей генов у пациентов с ожирением [38].

Жировая ткань действует в процессах туморогенеза как важный эндокринный орган посредством синтеза нескольких адипокинов, например, лептина и адипонектина, которые наряду с другими играют ключевую роль в гомеостазе МТ. Лептин включён в энергетический гомеостаз, иммунитет и эндокринную сигнализацию, ассоциирующуюся с воспалением [25]. Его дефицит приводит к раннему тяжёлому ожирению; развитие ожирения также связано с резистентностью к лептину. Установлено, что лептин является митогенным, антиапоптозным, про-ангиогенным и провоспалительным фактором, и потому вовлечён в стимуляцию, миграцию и инвазию раковых клеток, а также в образование цитокинов макрофагами. Возможно, воздействия на сигнальные пути лептина как мишени могут опосредованно снизить риск рака [41], что было продемонстрировано в других сериях на примере КРР.

Адипонектин отрицательно коррелирует с ожирением и концентрацией лептина, регулирует потребление и расход энергии и играет противовоспалительную, антиатерогенную и повышающие чувствительность к инсулину роль в процессах метаболизма. При раке адипонектин действует как анти-ангиогенный, антипролиферирующий, про-апоптозный и противовоспалительный медиатор [19]. Сниженный уровень адипонектина коррелирует с повышенным риском рака груди

у женщин возраста постменопаузы, а высокий уровень адипонектина ассоциирует с увеличением выживаемости при этом раке. Соотношение лептин: адипонектин может быть наилучшим индикатором риска и возможного исхода рака груди.

Что касается влияния оксидативного стресса, то реактивные формы кислорода (РФК) обладают широким спектром воздействия на раковые клетки, зависящим от концентрации РФК. При большом скоплении РФК легко взаимодействуют с липидами мембран опухолевых клеток, вызывая изменение их проницаемости, действуют на ДНК, индуцируя её повреждение и нестабильность генома, и на протеины, приводя к их оксидативным модификациям, к снижению активности ферментов или к повышению чувствительности к протеолитической деградации. Эти факты открывают возможный путь к управлению канцерогенезом через дозированный оксидативный стресс [39].

Ограниченные рамками журнальной статьи, мы не рассматриваем здесь другие факторы и механизмы, связывающие ожирение с раком независимо от его локализации.

Роль ожирения в развитии рака различной локализации

В сообщениях Международного Агентства по Исследованию Рака и Всемирного Фонда Исследований Рака (WCRE) показано, что наиболее значимые данные получены по ассоциациям ожирения с определёнными видами рака. К ним относятся КРР, аденокарцинома пищевода, рак груди, эндометрия, простаты, почек. Менее часто с ожирением связаны лейкомия, множественная миелома, малигнизировавшая меланома, опухоли щитовидной железы и лимфома (не Ходжкина). В других исследованиях отмечается однозначное повышение риска гематологического канцерогенеза при ожирении человека. Рак лёгких является частой причиной повышенной онкологической смертности как у мужчин, так и у женщин (в 2013 году в США было 200 тысяч случаев смерти от рака этой локализации). Однако мета-анализ выявил парадоксальный факт, что у людей ≥ 80 лет избыточная МТ и ожирение являются защитным фактором против рака лёгких, особенно у курильщиков [24].

Риск ожирения и риск разных видов рака нарастает на фоне приверженности к диетам, в целом мало способствующим или не способствующим поддержанию МТ и здоровья человека. Общие характеристики таких диет и их эффекты для риска рака и ожирения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристики диет, повышающих риск ожирения и рака

Характеристика диет	Риск рака	Риск ожирения
Высокая калорийность	↑	↑
Высокое содержание сатурированных жиров	↑	↑
Большое количество поваренной соли	↑	–
Высокие гликемический индекс и гликемическая нагрузка	↑	↑
Недостаточное количество антиоксидантов	↑	–

Из табл. 2 видно, что все пять приведенных негативных обобщённых характеристик «нездоровых» диет повышают риск рака, и три из них достоверно увеличивают риск ожирения. Можно сделать вывод, что негативные влияния таких диет через развитие ожирения дополнительно способствуют развитию рака, суммарно повышают его риск.

Остановимся на связи ожирения с некоторыми видами рака.

Рак груди

Ожирение играет диспропорционально большую роль в инициации рака груди, и 15–20% всех случаев смертей от него обусловлено ожирением. Согласно статистическим данным, в США в 2013 году, например, рак груди составлял 30% от всех новых случаев заболевания раком. Однако следует понимать, что ожирение, нарушающее гомеостаз ткани, является одним из модифицируемых факторов риска (ФР) рака груди, поэтому для разработки лечебно-профилактических стратегий необходимо понимание молекулярных механизмов связи ожирения с канцерогенезом при этом типе рака. Так, например, когортные исследования показали, что снижение МТ у женщин после наступления менопаузы более чем на 10 кг приводит к уменьшению риска рака груди на 50%. В Швеции у женщин с исходным ИМТ более 40 кг/м², подвергшихся бариатрической хирургии с уменьшением МТ в среднем на 20 кг, в течение последующего 10-летнего периода заболеваемость раком была значительно ниже, чем в контрольной группе женщин с ожирением без его коррекции.

Каждому подтипу рака груди свойственны свои взаимоотношения между модифицируемыми и немодифицируемыми ФР. К немодифицируемым ФР рака груди относятся, например, возраст *menarche*, наследственная предрасположенность и пожилой возраст. Связь ожирения с раком груди проявляется в большинстве случаев только в период постменопаузы, тогда как риск базально-подобного его подтипа, особенно при избыточной МТ и ожирении повышен как до, так и после наступления постменопаузы. Женщины с ожирением в возрасте постменопаузы имеют в 3 раза больший риск развития рака груди, чем более молодые женщины с ожирением. S. Sundaram et al. [43] в своём обзоре отмечают, что базально-подобный рак груди очень агрессивный, активно пролиферирующий, и он является вторым наиболее фатальным подтипом рака. Разными исследователями было показано, что высокие значения ИМТ ассоциируются с худшей реакцией на химиотерапию и меньшим выживанием женщин, и что ИМТ является прогностическим фактором при раке груди. С риском смерти женщин от рака груди коррелирует также ожирение по центральному (абдоминальному) типу. Высокий риск рака груди у женщин с ожирением в период постменопаузы некоторые исследователи объясняют высокой скоростью периферического превращения андрогенного предшественника в эстрадиол вследствие увеличения активности энзима ароматазы в жировой ткани. Однако K. Ferrini et al. [22] пришли к заключению, что, несмотря на большое

количество исследований, ещё не установлено сильных, воспроизводимых и статистически значимых ассоциаций между раком груди (первичным и возвратным) и избыточной МТ / ожирением, поэтому поиски доказательств в этом направлении продолжаются.

Колоректальный рак

В целом колоректальный рак (КРР) остаётся третьим видом рака, наиболее часто диагностируемым у мужчин и женщин, с кумулятивным риском его развития у 5% от всей популяции. С возрастом заболеваемость КРР, как и многими другими злокачественными новообразованиями, увеличивается. Приводятся неутешительные статистические данные: в США, например, количество новых случаев КРР среди мужчин в возрасте до 49 лет составило 10%, а в группе 65–79 лет – 39%, т. е. в 4 раза больше. В России к возрасту 80–84 лет заболеваемость КРР увеличивается по сравнению с тридцатилетними мужчинами и женщинами в 90 и 72 раза соответственно. Самая низкая заболеваемость КРР и смертность от него – в Западной Африке [4]. Хотя по данным статистики смертность от КРР медленно, но постоянно снижается, он продолжает удерживать третью лидирующую позицию по зависимой от него смертности. Установлены достоверные взаимосвязи между ожирением и раком ободочной кишки [32] и показано, что около 30% всех случаев этого рака может быть связано с ИМТ более 22,5 кг/м². J. De Pergola et al. [20] в своём обзоре приводят данные, что описанная зависимость оказалась более выраженной у мужчин, у которых увеличение МТ после достижения ими взрослого возраста превышало 21 кг: КРР у таких мужчин развивался на 60% чаще, чем у тех, кто поправился за это время только на 1–1,5 кг, а у женщин эти ассоциации обычно более слабые. Гендерные особенности могут быть объяснены разницей в предрасположенности и сроках начала метаболического синдрома в зависимости от пола, а также быть обусловленными защитным эффектом эстрогенов, включая апоптоз и подавление клеточной пролиферации [6]. В других исследованиях в результате мета-анализа не было выявлено гендерных различий в развитии КРР при повышенном ИМТ [7], однако у женщин до наступления менопаузы в соответствии с их гормональным статусом по сравнению с мужчинами отмечается преобладание аденом и полипоза ободочной кишки. Ожирение часто ассоциируется с неблагоприятными исходами КРР, таким как рекуррентный рак или повышенная смертность. Половые различия могут быть объяснены также разной чувствительностью к терапевтическим воздействиям и другими факторами.

Механизмы, лежащие в основе развития КРР, ещё не полностью установлены, но воспаление, резистентность к инсулину и дисрегулируемый профиль адипокинов считаются важными факторами патогенеза этой формы рака. Кроме того, установлено, что центральное ожирение ассоциируется с бóльшим риском КРР и аденокарциномы пищевода, но в некоторых публикациях отмечается, что высокие значения ИМТ не обязательно являются предиктором онкологического

риска [16]. Другие биологические факторы, как микробиота кишечника или концентрация жёлчных кислот, также стали рассматриваться как факторы, влияющие на развитие злокачественных опухолей, ассоциирующихся с ожирением [6, 48]. Кроме того, существенный риск развития КРП отмечается при метаболическом синдроме, компонентом которого является ожирение.

Рак печени

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) относится к одной из самых широко распространенных патологий в мире, но заболеваемость им значительно варьирует в различных регионах – от 1,4 в Иране и 1,28 в Чеченской республике России до почти 100,0 на 100000 населения в Азии и Африке [3]. ГЦР – одна из наиболее грозных, патогенетически сложных локализаций злокачественных новообразований человека. Как продемонстрировано во многих исследованиях последних лет, обязательным компонентом патогенетических воздействий на печень, ведущих к развитию ГЦР, является метаболический синдром. Высокую летальность пациентов с ГЦР обуславливают многофакторность внешних и эндогенных канцерогенных влияний, ограниченные возможности ранней диагностики и отсутствие радикальных мер излечения [3]. Несмотря на всё расширяющееся применение аппаратных методов диагностики, к моменту обращения пациента к врачу в 70–80% случаев выявляются уже поздние, распространённые стадии онкопроцесса, и радикальное излечение становится невозможным. То же относится и к лабораторной диагностике. Наиболее известный тест – выявление онкомаркера альфа-фетопротеина в сыворотке крови имеет диагностическую значимость лишь при обширных поражениях печени. Общая картина возникновения и развития ГЦР представляет собой последовательную цепь событий, происходящих на всех уровнях – от генных изменений в гепатоцитах (на сегодня насчитывают более 125 генов, вовлечённых в процесс гепатоканцерогенеза) до нарушения гомеостаза в целом. Независимо от путей развития этого типа рака выделяют базовые изменения в органно-клеточном субстрате печени: воспаление – фиброз – цирроз – рак. Способствуют реализации этой цепочки метаболический синдром, наследственность, возрастные изменения, эндокринно-обменные процессы и другие. При эксцессивной МТ (ИМТ > 30 кг/м²) отмечается высокий риск первичного рака печени, особенно у людей старше 60 лет, а риск смерти от рака печени у мужчин при ИМТ > 35 возрастает в 4,5 раза [3, 14]. Большой возраст пациентов связан с общими дегенеративными процессами, иммуносупрессией, эндокринными сопутствующими заболеваниями, что в свою очередь определяет старение клеток, увеличение количества генных мутаций и увеличивает риск онкологических заболеваний, в том числе ГЦР. Кроме того, при неопухолевых заболеваниях печени относительные риски развития ГЦР колеблются от 2,4 до 8,0, т. е. до очень высоких значений [3]. Патогенетическим риском ГЦР является общее ожирение и жировая дистрофия печени. Некоторые из этих ФР являются моди-

фицируемыми, и именно на них должны быть направлены онкопревентивные мероприятия, которые различаются в зависимости от стадии развития опухолевого процесса: предопухолевые изменения – ранние стадии рака – прогрессирование опухоли – конечные стадии заболевания.

Рак простаты

Рак простаты является вторым по частоте возникновения и шестым по случаям смертности среди мужчин во всём мире [11]. Установлены такие ФР рака простаты, как возраст, семейная предрасположенность, и страна, где человек родился. Например, в Греции по сравнению со многими странами Запада заболеваемость раком простаты намного ниже, что, возможно, связано с различиями в паттерне питания и более редкими случаями ожирения. Некоторыми исследователями прослеживается отсутствие связи этого вида рака с избыточной массой тела и даже указывается на защитную роль ожирения у мужчин старше 75 лет [5], но преобладают доказательства негативной роли ожирения в развитии рака простаты. Так, например, A. Pérez-Hernández et al. [39] при анализе результатов крупных исследований, проведенных в разных странах, выявили в них практически идентичный повышенный относительный риск рака этой локализации при ожирении, которое ассоциировалось с плохим прогнозом и малигнизацией эпителиальных клеток.

Подобные тенденции прослеживаются и для других видов рака, таким образом, доказана важная роль ожирения в патогенезе рака самой разной локализации

Стратегии снижения риска возникновения и прогрессирования рака различной локализации при избыточной массе тела и ожирении

Онкопревенция при ожирении должна реализовываться в двух параллельных направлениях – в профилактике и коррекции ожирения самого по себе и в предупреждении возникновения и прогрессирования рака независимо от массы тела. В аспекте онкологического риска население согласно рекомендациям ВОЗ подразделяется на несколько групп: здоровые; группа риска; заболевшие – на ранних стадиях процесса, и пациенты с распространённым раком. Собственно онкопревенция относится к контингентам здоровых людей и к группам риска. В России принято деление онкопрофилактических мероприятий по трём направлениям: первичная профилактика (для здоровых); вторичная – для пациентов с предопухолевыми заболеваниями; третичная профилактика – для «излеченных» больных злокачественными заболеваниями [3]. Положительные сдвиги возможны только при персонализированном подходе к профилактике, в которой должны сочетаться лекарственные и нелекарственные методы. Учитывая, что вирусные гепатиты являются значимыми ФР ГЦР, получает распространение сплошная вакцинация детей от гепатита В (вид первичной профилактики ГЦР). На Тайване её применение привело к снижению заболеваемости ГЦР

в 4 раза; вакцины же против вирусного гепатита С ещё нет.

В группах условно здоровых людей индивидуальные онкопротекторные мероприятия включают: выполнение пациентами рекомендаций по здоровому образу жизни: отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, модификация питания (некоторые предлагаемые диеты будут описаны ниже); снижение лекарственной нагрузки; регулярное повышение физической активности. Первичная профилактика рака носит более общий характер для разных людей, а программы вторичной онкопревенции должны быть более индивидуализированы, учитывать исходный общий и локальный статус пациента.

Специалистам известно, что при ожирении и раке часто развиваются эпигенетические aberrации, являющиеся ключевыми процессами в формировании этих состояний. По сравнению с генетическими влияниями, эпигенетические aberrации могут быть относительно легко скорректированы, так как не затрагивают геном напрямую. С этой целью рекомендуется применять диетический контроль, так как показано, что некоторые нутриенты, например, компоненты растительной пищи (в том числе, *sulforaphane* из крестоцветных овощей), модифицируют эпигенетические процессы и вследствие этого активируют и ожирение, и канцерогенез. Измененное эпигенетическое влияние может привести к этому же напрямую или в результате недорегуляции *hTERT* (гена теломеразы), который является центральным в регуляции многих процессов. Эпигенетическая регуляция при ограничении глюкозы в пищевом рационе вызывает в предраковых клетках сверхрегуляцию *p16* и подавление *hTERT*, что приводит к их старению, апоптозу и торможению трансформации их в раковые клетки [46]. Зелёный чай также обладает противораковым эпигенетическим эффектом. Всё сказанное подчёркивает важность эпигенетической диеты для предупреждения возникновения и прогрессирования рака, а также ожирения и связанного с ним рака.

*Изменение паттерна диеты;
онкопротекторные продукты питания*

Обычные мишени для терапевтического воздействия, в частности, при базально-подобном раке груди в настоящее время пока что недоступны, однако отмечается, что до 68% его случаев можно предотвратить, принимая своевременные меры по предупреждению или коррекции избыточной МТ, т. е. через улучшение образа жизни [45]. Высокий гликемический индекс часто используемых «нездоровых» диет ассоциируется с повышенным риском рака груди, но такая зависимость не выявлена для гликемической нагрузки. Для первичной, вторичной и третичной профилактики рака груди рекомендуется, например, соблюдать диету с пониженной калорийностью, использовать все возможные способы снижения МТ, а после рождения ребёнка кормить его грудью как можно дольше. В исследовании **H. J. Thompson et al. [44] у 249 женщин** 54,9 ± 9,0 лет, с ИМТ = 29 ± 2,6 кг/м² и средней массой жира, составляющей 43,5% от общей МТ, после

хирургического лечения рака груди изменяли паттерн диеты и прослеживали выживаемость пациенток на фоне изменения общей массы тела и массы жира. В течение 3–5 месяцев под влиянием диеты с ограниченной калорийностью произошли позитивные изменения в телосложении женщин. МТ и масса жира уменьшились у пациенток в среднем на 12,5% и 27,5% соответственно, окружность талии – на 9,5%, окружность бёдер – на 7,8%, а безжировая МТ – всего на 1,3%.

Показано, что продукты, содержащие ликопин и селен, защищают от рака простаты, а высокое потребление кальция в составе пищевых добавок увеличивает риск заболеть им.

β-каротин (в продуктах или в пищевых добавках) обладает постоянным эффектом снижения риска рака простаты. Онкопротекторный эффект оказывает также витамин Е, соевые продукты и витамин D. Что касается влияния насыщения рациона питания мужчинами пищевыми волокнами, цельными зёрнами, углеводами, а также снижения гликемического индекса и гликемической нагрузки на риск рака простаты, то по данным обзора 27 эпидемиологических исследований значимых ассоциаций между ними не было установлено [47], возможно, из-за того, что относительный риск по отдельным компонентам колебался в широких доверительных интервалах. Однако исследования эффектов Средиземноморского паттерна питания доказали, что она богата компонентами, которые могут защищать от рака простаты и ассоциируются со снижением онкологической смертности не только, например, в Греции, но и в странах, где эта диета получает всё большее распространение, например, с определённой адаптацией – в Новой Зеландии. Показано, что в Новой Зеландии карцинома простаты является третьей лидирующей причиной смертности мужчин, и большую роль в её снижении играют диета и образ жизни. Установлено, что заболевания раком ассоциируются в том числе, с дисфункцией аутофагов. Они играют значимую роль в туморогенезе и могут представлять собой новую терапевтическую мишень для лечения рака; многие компоненты натуральных продуктов действуют через модуляцию аутофагов в раковых клетках [36].

Использование адаптированной Средиземноморской диеты в трёхмесячном пилотном исследовании [21] привело в целом к значительному уменьшению повреждений ДНК ($p = 0,013$) при раке, а что касается роли отдельных компонентов этой диеты, этому способствовало повышенное содержание в ней фолатов ($p = 0,023$), витамина С ($p = 0,07$), пищевых волокон ($p = 0,004$) и употребление в основном зелёного чая ($p = 0,02$). Для контраста подчеркнём, что регулярное употребление красного мяса и молочных продуктов приводит к учащению повреждений ДНК ($p = 0,003$ и $p = 0,008$ соответственно). Кроме того, подмечено, что даже высококалорийная диета, но смоделированная в Средиземноморских традициях, может быть полезна при раке простаты, так как снижает образование реактивных форм кислорода [21]. Эти результаты ставят на повестку дня необходимость дальнейшего поиска связанных с диетами надёжных превентивных

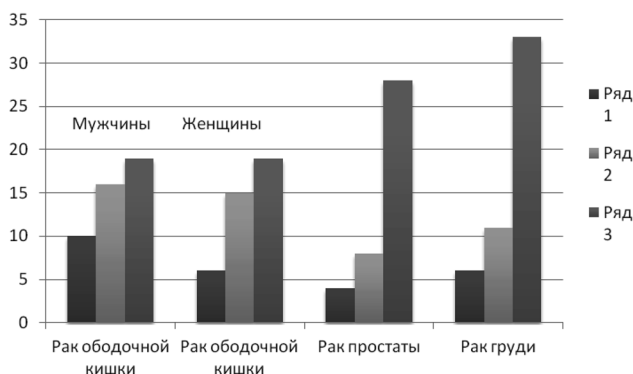


Рис. 2. Показатели смертности от рака различной локализации на 100 тысяч населения в разных регионах мира (ряд 1 – префектура Окинава Японии; ряд 2 – остальные районы Японии; ряд 3 – США)

стратегий для снижения риска рака этой локализации и его прогрессирования [31].

Установлено также, что показатели смертности (на 100 000 населения) от рака ободочной кишки, простаты и рака груди достоверно меньше в тех регионах мира, где высока приверженность населения к Окинавской диете (рис. 2; ряды 1 и 2).

Характеристики Окинавской диеты, близкой к Средиземноморской, полностью противоположны тем, что приведены в табл. 2 как диетические ФР карциногенеза. Она низкокалорийная, с большой плотностью нутриентов (витаминов, минералов, фитонутриентов в форме антиоксидантов и флавоноидов), обладает выраженными противовоспалительными свойствами, способствует увеличению продолжительности жизни. Паттерн Окинавской диеты характеризуется: высоким потреблением овощей, пищевых волокон (главным образом, содержащихся в соевых продуктах); умеренным потреблением рыбы и рыбных продуктов и алкоголя; низким потреблением калорий, мяса, мясных и молочных продуктов. Этой диете свойственно большое содержание в пище омега-3 жирных кислот, преобладание мононасыщенных жиров над насыщенными и предпочтение углеводов с низким гликемическим индексом. Дополнительно указывается также на обязательное ежедневное употребление зелёного чая и ежедневную физическую активность [1, 2].

Из традиционно включающихся в пищевой рацион у японцев и других народов натуральных растительных продуктов, особое внимание привлекают онкопротекторные свойства грибов шиитаке, этил-ацетатные фракции которых подавляют рост раковых клеток и индуцируют в них апоптоз. Содержащийся в этих грибах полисахарид лентинан после тщательной очистки входит в состав антиракового препарата для внутривенного введения; лентинан увеличивает выживание пациентов с раком желудка и поджелудочной железы. Однако подчёркивается, что в аспекте внедрения данного метода в Западную медицину необходимы дальнейшие тщательные исследования.

Другой компонент Окинавской диеты – пока мало используемая у нас куркума, причём в основном как специя (активная субстанция – куркумин). Курку-

мин обладает выраженным противовоспалительным и противоболевым действием, а также антиоксидантным свойством, в связи с чем проявляется и его противораковый эффект. Показано, что куркумин является блокатором роста раковых клеток. Описан его эффект при лейкемии и лимфоме, гастроинтестинальном раке, саркоме шеи и головы, раке груди и яичников, мочеполовых органов, лёгких, при меланоме, неврологическом раке и саркоме, что отражает способность куркумина действовать на множество мишеней, а также возможность использования куркумы как онкопротекторного средства.

Японскими исследователями доказан противораковый эффект таких соевых продуктов питания, как тофу и суп мисо; высокое их потребление женщинами намного снижает смертность от рака груди и других гормоно-зависимых видов рака по сравнению с показателями в странах Запада. Проводятся исследования по безопасности и эффективности потребления соевых продуктов питания, как известно, богатых изофлавонами, для снижения риска рака груди, эндометрия и простаты.

Установлена противораковая активность протеинов, содержащихся в *Luffa cylindrical*, используемой в Японии в пищу уже более трёх столетий. Исследуются также аналогичные свойства компонентов морских водорослей, например, F-фукоидана, который может индуцировать апоптоз в клетках лимфомы человека.

Ещё одним примером онкопротекторного действия растительных продуктов питания в Азии и в некоторых регионах Америки является сладкий картофель (батат), в листьях которого содержатся полифенолы, подавляющие рост раковых клеток у человека. Кроме того, сам овощ содержит множество полезных для здоровья микронутриентов, и при употреблении, например, 180 г батата дневная потребность в витамине А перекрывается во много раз.

Разные пищевые агенты воздействуют на главные молекулярные звенья колоканцерогенеза, способствуя его активации или торможению. Наглядно представлено, что активируют онкогенез животные жиры, красное мясо и алкоголь (> 30 мг/день); онкопротекторное действие оказывают фрукты и овощи, кальций, селен, пищевые волокна, каротеноиды, флавоны, рыба и морепродукты, зерновые; туморосупрессивным действием обладают компоненты таких растений и растительных продуктов, как олеандр, артишоки, красный виноград, арахис, ягоды, красный чили, куркума, гранаты, фенхель, анис, кориандр, базилик, розмарин, имбирь, гвоздика, соя, алоэ, крестоцветные овощи, пчелиный прополис, морковь, чеснок, томаты, чай [4].

Сопоставляя рекомендуемые диеты (Средиземноморскую и Окинавскую) для профилактики ожирения и рака можно отметить их практически полную идентичность. Благодаря низкой калорийности растительных продуктов питания и большим набором микронутриентов, они являются действенным средством снижения риска ожирения, что дополнительно повышает их онкопротекторный эффект.

Роль физической активности в снижении риска возникновения и прогрессирования рака

В последнее время появляется всё больше сообщений по результатам рандомизированных прогностических исследований, что применение мер по предупреждению ожирения и снижению его выраженности может улучшить ситуацию, например, с раком простаты [12]. В частности, отмечаются ассоциации уменьшения частоты этого рака с повышенной физической активностью. Возможность снижения риска развития и неблагоприятных исходов рака простаты при увеличении физической активности мужчин прослежена также на основе мета-анализа 88 294 случаев этого рака в обзоре Y. Liu et al. [30] на основе 11 когортных исследований и 24 контрольных серий. Установлено, что общая физическая активность ассоциируется со сниженным риском рака простаты; относительный риск (ОР) у мужчин 20–45 лет составил в среднем 0,93 (доверительный диапазон 0,89–0,95), в основном за счёт физических нагрузок на работе: ОР = 0,81 (0,73–0,91). Для мужчин 45–65 лет общая физическая активность составляла несколько меньший ОР рака простаты: 0,91 с большим доверительным интервалом (0,86–0,97). Близкие результаты были обсуждены и в обзоре S. A. Kenfield et al. [26]. Авторы сделали вывод, что для снижения риска первичного и повторного рака простаты необходимо увеличивать общую физическую активность мужчин, в том числе, рекреационные нагрузки. Эта линия прослеживается в руководствах по профилактике злокачественных новообразований и в обзорах литературы по другим видам рака, в том числе, гематологического [9, 29].

J. Kim et al. [27] обобщили свои и представленные другими исследователями результаты по влиянию физической активности на выживаемость женщин после постановки диагноза рака груди и соответствующей операции в период с 1980г. по 2013 г. Полученные ими данные важны, так как рак требует длительного лечения, при котором развиваются побочные эффекты, в частности, истощение энергии и снижение физической силы. Физическая активность – адекватное воздействие при раке груди, ведь 89% женщин живут, по крайней мере, в течение 5 лет после лечения, а побочные эффекты могут сохраняться месяцы и годы. Повышение силы мышц при соответствующих тренировках может предупредить потерю антиоксидантов и увеличить повседневную активность пациенток. Использование при физических нагрузках больших групп мышц увеличивает оксидантную способность и улучшает потребление кислорода при аэробных нагрузках, а упражнения на сопротивление повышают интенсивность метаболизма покоя. При малоподвижном образе жизни риск рака нарастает через увеличение резистентности к инсулину, воспаление и понижение функции иммунной системы. Приведены данные, что при регулярных аэробных нагрузках и упражнениях на сопротивление умеренной интенсивности (3–6 MET-час/неделю) риск смерти от рака груди снижается на 35–49% в связи с уменьшением метаболических гормонов и инсулинорезистентности, а также

системного воспаления, значительного улучшения физиологических и иммунологических функций пациенток (нарастает количество Т-киллеров). Длительность периода воздействия колебалась в разных сериях от 6 до 36 недель. В качестве аэробной физической активности в зависимости от общего состояния здоровья женщин и их предпочтений использовались пешеходные прогулки, бег трусцой, плавание, стационарный велосипед, теннис, сквош, китайская гимнастика, аэробика, танцы, но обязательным и лидирующим компонентом была ходьба. Хотя доза-зависимые взаимосвязи между физической активностью и улучшением показателей смертности при раке груди ещё не установлены [35], именно ходьба с умеренной скоростью во всех проанализированных исследованиях оказывала наибольший позитивный эффект.

В других обзорах, при использовании мета-анализа данных достоверно установлена онкопротекторная роль физической активности при аденокарциноме яичников, раке поджелудочной и щитовидной железы, а также при гастроинтестинальном, гепатоцеллюлярном и колоректальном раке [37, 42].

В последнее время активизируются исследования по сочетанному превентивному эффекту в отношении первичного и повторного рака физической активности и рациона питания [15, 22, 33]. Показано, что коррекция диеты в комплексе с физической активностью, способствуя снижению ИМТ, оказывает на ранних стадиях рака значимое влияние на уменьшение как риска, так и рецидивов рака. Кроме уменьшения в рационе питания животных жиров, адекватного приёма витамина D и другой коррекции диеты авторы рекомендуют прогулки по 0,5–1,0 час в день или физические нагрузки по 3–5 час в неделю с интенсивностью от умеренной до выраженной (в их перечень входит и работа по дому, подъём и переноска тяжестей, ходьба или танцы). Установлено, что эти мероприятия дают хороший суммарный эффект и снижают риск рака или улучшают его исход.

J. F. Burr et al. [10] отметили невозможность дать детальные рекомендации по физической активности онкологических пациентов, относительной безопасности и оценки риска физических нагрузок без учёта различной для каждого пациента ситуации. Авторы подчеркнули, что абсолютным противопоказанием для физических нагрузок является обширное метастазирование и анемия. Пациенты, перенесшие химиотерапию, относятся к группе умеренного риска, и для них требуется согласование с кардиологами, а также с учётом побочных эффектов химиотерапии на сердце им необходимо проходить нагрузочное тестирование; нагрузки для таких пациентов должны быть пониженной интенсивности.

В заключение суммируем возможные факторы, вовлеченные в канцерогенез при ожирении, особо отмеченные G. De Pergola и F. Silvestris [20]. Среди них: антропометрические параметры, факторы образа жизни, наследственность и биологические механизмы. Антропометрические параметры и факторы образа жизни ответственны за ассоциации между ожирением

и высоким риском рака, они активируют различные биологические механизмы, включающиеся в канцерогенез.

Таким образом, канцерогенез является мультифакторным процессом, и каждый его этап может служить мишенью для онкопротекторных воздействий.

В качестве превентивной стратегии в последнее время рекомендуются сочетанные воздействия коррекции диеты и физической активности, как у здоровых людей, так и у пациентов с раком независимо от его локализации. Подчеркивается, что физические нагрузки должны предписываться с учётом общего состояния здоровья каждого пациента, стадии злокачественного новообразования и выполняться под медицинским наблюдением.

Большое значение для успеха онкопревенции имеет психологический фактор, поэтому важно воспитывать у пациентов высокую мотивацию на основе полезной для этого образовательной информации. Полученные от лечащих врачей знания должны трансформироваться у пациентов в паттерн осознанного здорового поведения с высокой мотивацией выполнения всех предписаний по предупреждению возникновения и рецидивирования рака и укреплению общего здоровья.

Литература

1. Быков, А. Т., Брюсова А. А., Дюжиков А. А., Маляренко Т. Н. Профилактика избыточной массы тела и ожирения – одна из неотложных задач современной медицины // Медицинский журнал. 2014. № 4. С. 4–12.
2. Быков, А. Т., Шапошников А. В., Маляренко Т. Н. Традиционную парадигму «Меньше ешь, больше двигайся» при коррекции избыточной массы тела / ожирения не следует абсолютизировать // Военная медицина. 2015. № 2. С. 88–94.
3. Шапошников, А. В. Гепатоонкопревенция. Концепция и принципы реализации: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. 80 с.
4. Шапошников, А. В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2015. 160 с.
5. Allott, E. H., Masko E. M., Freedland S. J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence // *Europ. Urol.* 2013. Vol. 63. № 5. P. 800–809.
6. Bardoti, M., Barcun A. N., Martel M. Obesity and colorectal cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 933–947.
7. Ben, Q., An W., Jiang W., et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. P. 762–772.
8. Berger, N. A. Obesity and cancer pathogenesis // *Ann. NY Acad. Sci.* April 2014. Vol. 1311. No. 1. P. 57–76.
9. Boyle, T., Gallagher R. P., Gaskoyne R. D., et al. Lifetime physical activity and the risk of Non-Hodkin Lymphoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24. № 5. P. 875–877.
10. Burr, J. F., Jones L., Shephard R. J. Physical activity for cancer patients. Clinical risk assessment for exercise prescription // *Can. Family Physician.* 2012. Vol. 58. № 9. P. 920–923.
11. Center, M. M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rate // *Europ. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 1079–1092.
12. Chandra, R. A., Chen M. N., Zhang D., et al. Evidence suggesting that obesity prevention measures may improve cancer outcomes using data from a prospective randomized trial // *Prostate Cancer.* 2014. Vol. 2014. Article ID 478983. 6 p.
13. Chen, J., Iverson D. Estrogen in obesity-associated colon cancer: friend or foe? Protecting postmenstrual women but promoting late-stage colon cancer // *Cancer Causes Control.* 2012. Vol. 23. P. 1767–1773.
14. Chen, Y., Wang X., Wang J., et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an update meta-analysis of prospective studies // *Europ. J. Cancer.* 2012. Vol. 48, № 14. P. 1237–1245.
15. Chiebowski, R. T. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome // *Breast.* 2013 Aug. 22. Suppl. 2. S30-S37.
16. Coe, P. Q., O'Reilly D. A., Renehan A. G. Excess adiposity and gastrointestinal cancer // *Br. J. Surg.* 2014 Nov. Vol. 101, № 12. P. 1518–1531.
17. Colditz, G. A., Wolin K. Y., Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention // *Sci. Transl. Med.* 2012. № 4. P. 127rv4.
18. Crujeiras, A. B., Diaz-Lagares A., Carreira M. C. et al. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer // *Free Radical researche.* 2013. Vol. 47, № 4. P. 243–256.
19. Dalamaga, M., Diakopoulos K. N., Mantzoros C. S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence // *Endocrin. Rev.* 2012. Vol. 33. P. 547–594.
20. De Pergola, G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer // *J. Obesity.* 2013. Vol. 2013. Article ID 291546. 11 p.
21. Endrich, S., Bishop K. S., Karunasinghe N., et al. A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from Mediterranean-style diet // *Peer J.* 2015 Jul. 2. Vol. 3. e1080.
22. Ferrini, K., Ghelfi F., Mannucci R., TittceL. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration // *Ecancermedicalscience.* 2015 July 23. Vol. 9. P. 557.
23. Hosono, S., Matsuo K., Hirose K., et al. Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women // *J. Epidemiol.* 2011. Vol. 21, № 6. P. 466–473.
24. Jang, Y., Dong J., Sun K., et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis // *Cancer.* 2013. Vol. 132. P. 1162–1169.
25. Johnson, A. R., Milner J. J., Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 249. P. 218–249.
26. Kenfield, E. A., Stampfer M. J., Giovannucci F., Chan J. M. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study // *J. Clin. Cancer.* 2011. Vol. 29. P. 726–732.
27. Kim, J., Choi W. J., Jeong S. N. The effects of physical activity on breast cancersurvivors after diagnosis // *J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 18. P. 193–200.
28. Kitahara, E. A., Platz E. A., Freeman L. E. B., et al. Obesity and thyroid cancer among U. S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prevention.* 2011. Vol. 20, № 3. P. 464–472.
29. Kushi, L. H., Doyle C., McCullough M., et al. American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity // *CA: Cancer J. for Clinicians.* 2012. Vol. 62, № 1. P. 30–67.
30. Liu, Y., Hu F., Li D. et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. P. 1029–1044.
31. Lin, P. H., Arouson W., Freedland S. J. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence // *BMC Med.* 2015 Jan. 8. Vol. 13. P. 3.
32. Ma, Y., Yang Y., Zhang P., et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. e53916.
33. Magne, N., Melis A., Chargani C., et al. Recommendation for a lifestyle which could prevent breast cancer and its relapse: physical activity and dietetic aspects // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011. Vol. 80, № 3. P. 450–459.

34. *McLean, R. C., Logue J.* The individual and combined effects of obesity and type 2 diabetes on cancer predisposition and survival // *Current Nutrition Report. J.* 53851, Oct. 2014.

35. *McTiernan, A.* Mechanisms linking physical activity and cancer // *Nature Rev. Cancer.* 2008. Vol. 8, № 3. P. 205–211.

36. *Naponelli, V., Modernelli A., Bettuzzi S., Rizzi F.* Roles of autophagy induced by natural components in prostate cancer // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. 121826.

37. *O'Rorke, M. A., Cantwell M. M., Cantwell C. R. et al.* Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A system review and meta-analysis // *Int. J. Cancer.* 2010 Jun. Vol. 125, № 12. P. 2957–2968.

38. *Pendyala, S., Neff L. M., Suares-Farinas M., Holt P. R.* Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis // *Am. J. Clinical Nutr.* 2011. Vol. 93, № 2. P. 234–242.

39. *Pérez-Hernández, A., Catalan V., Gomez-Ambrosi J. et al.* Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion // *Fontiers in Endocrinology.* May 2014.

40. *Pollak, M.* The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update // *Nat. Rev. Cancer.* 2012. Vol. 12. P. 159–169.

41. *Sainz, N., Gonzalez-Navato C. S., Martinez J. A., Moreno-Aliaga, M. J.* Leptin signaling as a therapeutic target of obesity // *Exp. Opinion on Therap. Target.* July 2015. Vol. 19/7. P. 893–909.

42. *Schmid, D., Behrons G., Jochem C., et al.* Physical activity, diabetes and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis // *Europ. J. Epidemiol.* 2013. Dec. Vol. 28, № 12. P. 945–958.

43. *Sundaram, S., Johnson A. R., Makowski L.* Obesity, metabolism and microenvironment: links to cancer // *J. Carcinogenesis.* 2013. Vol. 12, № 19. 16 p.

44. *Thompson, H. F., Sedlacek S. M., Plaudon M. C., et al.* Loss weight interventions for breast cancer survivors impact of dietary pattern // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 5. e0127366.

45. *Toft, D. L., Cryns V. L.* Basal-like breast cancer: from molecular profiles to targeted therapies // *Mol. Endocrinol.* 2011. Vol. 25. P. 199–211.

46. *Tollesbol, T. O.* Dietary epigenetics in cancer and aging // *Cancer Treat. Res. Author manuscript.* 2014 Jan. 01. Vol. 159.

47. *Wang, R. J., Tang J. E., Chen Y., Gao J. G.* Dietary fiber, whole grains 28, glycemic index, and glycemic load in relation to risk of prostate cancer // *Onco. Targets Ther.* 2015. Sep. 2. Vol. 8. P. 2415–2426.

48. *Yoshimoto, S., Loo T. M., Atarashi K., et al.* Obesity induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // *Nature.* 2013. Vol. 499. P. 97–101.