

УДК: 616-006-022+612.014.482

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ОТДАЛЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ НА МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**В.Г. Беспалов¹, В.А. Александров¹, А.Л. Семенов^{1,2}, Е.Г. Кованько²,
С.Д. Иванов²**

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург²
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: bespalov_nio@mail.ru¹*

Проведено сравнительное изучение антиканцерогенной активности синтетического ингибитора полиаминов α -диформетилорнитина (ДФМО) и трех растительных препаратов на модели радиационного канцерогенеза у 615 самок крыс Вистар, которых подвергали тотальному γ -облучению в дозе 4 Гр. Крысам после облучения в течение 16 мес давали с питьевой водой ДФМО в концентрации 2 г/л, настойку из биомассы культуры ткани корня женьшеня (биоженшень) – 20 мл/л, настойки корня элеутерококка или корневищ левзеи – по 10 мл/л. Оценивались частота и множественность злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций. Наибольшая антиканцерогенная активность выявлена у биоженшеня, который, по сравнению с облученным контролем, статистически значимо уменьшал общую частоту и множественность опухолей на 35 % и 58 %, в том числе злокачественных – на 60 % и 65 % соответственно. Антиканцерогенное действие ДФМО было слабее, чем у биоженшеня, элеутерококк проявил еще более слабую антиканцерогенную активность. Левзея не влияла статистически значимо на радиационный канцерогенез. Препараты женьшеня являются наиболее перспективными для химиопрофилактики отдаленных онкологических последствий облучения.

Ключевые слова: радиационный канцерогенез, крысы самки, α -диформетилорнитин, биоженшень, элеутерококк, левзея.

CHEMOPREVENTION OF LONG-TERM ONCOLOGICAL CONSEQUENCES ON THE MODEL OF RADIATION CARCINOGENESIS IN FEMALE RATS

V.G. Bespalov¹, V.A. Alexandrov¹, A.L. Semenov^{1,2}, E.G. Kovanko², S.D. Ivanov²

*N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Russian Ministry of Health¹,
Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg²
68, Leningradskaya Street, 197758 St. Petersburg, Pesochny, Russia,
e-mail: bespalov_nio@mail.ru¹*

A comparative study of the anticarcinogenic activity of synthetic polyamine inhibitor α -difluoromethylornithine (DFMO) and three plant drugs on the model of radiation carcinogenesis was carried out in 615 female Wistar rats subjected to total body γ -irradiation at a dose of 4 Gy. After the irradiation the rats were given for 16 months with drinking water DFMO at a concentration of 2 g/l, tincture from biomass of tissue culture of ginseng root (bioginseng) at a concentration of 20 ml/l, tincture of Siberian ginseng root, or tincture of maral root rhizome at a concentration of 10 ml/l each. The incidence and multiplicity of malignant and benign tumors of the mammary gland, endocrine and reproductive organs, and other localizations were assessed. Bioginseng had the strongest anticarcinogenic activity. In comparison with the irradiated control bioginseng significantly decreased the overall incidence and multiplicity of tumors by 35 % and 58 %, correspondingly, and also significantly decreased ones of malignant tumors by 60 % and 65 %, correspondingly. Anticarcinogenic efficiency of DFMO was weaker compared with bioginseng and Siberian ginseng had the most weak anticarcinogenic activity. Maral root did not influence significantly on the radiation carcinogenesis. The drugs of ginseng are the most promising for chemoprevention of late oncologic consequences of radiation exposure.

Key words: radiation carcinogenesis, female rats, α -difluoromethylornithine, ginseng, Siberian ginseng, maral root.

Одним из отдаленных последствий воздействия ионизирующего излучения может быть возникновение опухолей [10, 14]. Актуальной задачей является поиск факторов, предупреждающих развитие новообразований у людей, перенесших ионизирующее облучение в результате ядерных катастроф, лучевой терапии и других обстоятельств. К сожалению, практически не изучены возможности торможения радиационного канцерогенеза с помощью химио-профилактических средств, назначение которых в онкологии для предупреждения опухолей в настоящее время вполне обосновано не только в экспериментах, но и в клинике [1, 5, 8, 11].

Мы выбрали для сравнительного изучения в качестве ингибиторов радиационного канцерогенеза синтетический лекарственный препарат α -диформетилорнитин (ДФМО) и три натуральных лекарственных препарата из группы так называемых классических фитоадаптогенов: настойки корня женьшеня, элеутерококка и левзеи. В экспериментах ДФМО [3, 12] препараты из корня женьшеня, элеутерококка и левзеи [2, 4, 6] предупреждали развитие опухолей различных локализаций, индуцированных химическими канцерогенами. В эпидемиологических и клинических исследованиях у людей препараты женьшеня снижали общий онкологический риск и отдельно риск возникновения рака органов желудочно-кишечного тракта, легких, яичников [16]; ДФМО снижал риск развития новых случаев рака кожи у больных с раком кожи в анамнезе [7], предупреждал появление новых аденоматозных полипов ободочной и прямой кишки у пациентов с удаленными колоректальными полипами в анамнезе [13], вызывал регрессию предраковых изменений кожи [9], уменьшал объем простаты у мужчин из группы риска рака данного органа [15]. В качестве возможных ингибиторов радиационного канцерогенеза все 4 данных препарата изучены нами впервые.

Цель исследования – изучить и сравнить антиканцерогенное действие ДФМО и растительных препаратов на модели канцерогенеза, вызванного у самок крыс гамма-облучением.

Материал и методы

В эксперименте использованы 615 крыс-самок Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область, Россия) с начальной массой тела 140–160 г. Эксперимент состоял из двух серий, которые проводились в разное

время. Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных научных целей (Страсбург, 1986); получали сбалансированный корм из натуральных ингредиентов и питьевую воду без ограничений. Крысы в группе 1 (интактный контроль) не подвергались никаким воздействиям. Все другие животные обеих серий были подвергнуты однократному тотальному γ -облучению на установке ИГУР-1 (^{137}Cs , мощность дозы 1,34 Гр/мин) в дозе 4 Гр. В первой серии облученные крысы были разделены на четыре группы: группа 2 – облученный контроль и три группы с воздействием модифицирующих факторов, в которых животные с 10-го дня после облучения и до конца эксперимента получали с питьевой водой один из 4 препаратов: в группе 3 – спиртовую настойку корневищ левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) и *Pijl* семейства Asteraceae (Томский химфармзавод, Россия) в концентрации 10 мл/л; в группе 4 – спиртовую настойку корня элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. семейства Araliaceae (экспериментальный цех Горно-таежной станции Дальневосточного отделения РАН, Россия) 10 мл/л; в группе 5 – ДФМО (Merrel Dow Research Institute, США) 2 г/л. Во второй серии облученные крысы были разделены на 2 группы: группа 6 – облученный контроль и группа 7, в которой животным с 10-го дня после облучения и до конца эксперимента давали с питьевой водой спиртовую настойку из биомассы культуры ткани корня женьшеня обыкновенного *Panax ginseng* С.А. Mey. семейства Araliaceae (препарат биоженьшень производства Киришского биохимического завода, Россия) в концентрации 20 мл/л. Спиртовые настойки деалкоголизировали, а затем к остатку добавляли воду до первоначального объема. Использованы эффективные дозы препаратов, установленные в проведенных ранее экспериментах по торможению химического канцерогенеза [3, 4].

Крысы наблюдались в течение 16 мес, после чего оставшихся в живых животных забивали парами эфира. Всех павших и забитых крыс подвергали полной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10 % формалине, затем подвергали стандартной гистологической обработке и изучали при световой микроскопии. Для анализа опухоли были

сгруппированы в 3 группы: молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций.

Статистическая обработка результатов экспериментов осуществлялась на персональном компьютере с помощью программ EXCEL и STATISTICA. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m). Для статистического анализа показателей частоты и множественности использовали тест χ^2 , точный метод Фишера, критерий t (Стьюдента). Для сравнительной оценки эффектов

препаратов частоту и множественность новообразований в группах облученного контроля принимали за 100 % и для дальнейшего сравнения брали относительные показатели опытных групп, полученные с использованием следующей формулы: $A = 100 - (C \times 100)/D$, где A (%) – показатель снижения частоты либо множественности новообразований в опытной группе; C (%) – частота либо множественность новообразований в опытной группе; D (%) – частота либо множественность новообразований в соответствующей группе об-

Таблица

Влияние левзеи, элеутерококка, ДФМО и биоженъшеня на радиационный канцерогенез у крыс-самок

Параметры канцерогенеза	Группа						
	Первая серия					Вторая серия	
	1. Интактный контроль (n=91)	2. Облученный контроль (n=103)	3. Облучение + левзея (n=80)	4. Облучение + элеутерококк (n=87)	5. Облучение + ДФМО (n=80)	6. Облученный контроль (n=40)	7. Облучение + биоженъшень (n=44)
Опухоли всех локализаций							
Частота	20 (22 %) 7 (8 %)	82 (80 %) ^a 45 (44 %) ^a	59 (74 %) ^a 33 (41 %) ^a	54 (62 %) ^{ab} 24 (28 %) ^{ab}	47 (59 %) ^{ab} 14 (17 %) ^b	28 (70 %) ^a 18 (45 %) ^a	20 (45 %) ^{ab} 8 (18 %) ^b
Множественность	20 (0,22±0,02) 7 (0,08±0,03)	152 (1,48±0,08) ^a 52 (0,5±0,06) ^a	104 (1,3±0,12) ^a 41 (0,51±0,08) ^a	95 (1,09±0,07) ^{ab} 32 (0,37±0,08) ^a	84 (1,05±0,07) ^{ab} 15 (0,19±0,05) ^{ab}	70 (1,75±0,27) ^a 23 (0,58±0,12) ^a	32 (0,73±0,15) ^{ab} 9 (0,2±0,07) ^b
Опухоли молочной железы							
Частота	4 (4 %) 0	59 (57 %) ^a 20 (19 %) ^a	44 (55 %) ^a 17 (21 %) ^a	41 (47 %) ^a 14 (16 %) ^a	32 (40 %) ^{ab} 4 (5 %) ^{ab}	21 (52 %) ^a 13 (32 %) ^a	13 (29 %) ^{ab} 4 (9 %) ^b
Множественность	4 (0,04 ± 0,02) 0	84 (0,82±0,06) ^a 21 (0,2±0,04) ^a	64 (0,8±0,1) ^a 22 (0,28±0,07) ^a	60 (0,69±0,07) ^a 20 (0,23±0,06) ^a	50 (0,62±0,07) ^{ab} 4 (0,05±0,02) ^{ab}	36 (0,9±0,16) ^a 15 (0,38±0,09) ^a	20 (0,45±0,13) ^{ab} 5 (0,11±0,06) ^b
Опухоли эндокринных и репродуктивных органов							
Частота	7 (8 %) 1 (1 %)	28 (27 %) ^a 6 (6 %)	18 (22 %) ^a 3 (4 %)	20 (23 %) ^a 2 (2 %)	25 (31 %) ^a 3 (4 %)	12 (30 %) 2 (5 %)	4 (9 %) ^b 0
Множественность	7 (0,08 ± 0,02) 1 (0,01 ± 0,01)	34 (0,33±0,04) ^a 6 (0,06±0,02)	19 (0,24±0,05) ^a 3 (0,04±0,02)	23 (0,26±0,04) ^a 2 (0,02±0,02)	25 (0,31±0,02) ^a 3 (0,04±0,02)	20 (0,5±0,14) 2 (0,05±0,03)	4 (0,09±0,04) ^b 0
Опухоли прочих локализаций							
Частота	9 (10 %) 6 (7 %)	30 (29 %) ^a 24 (23 %) ^a	17 (21 %) ^a 13 (16 %)	10 (11 %) ^b 9 (10 %) ^b	8 (10 %) ^b 7 (9 %) ^b	10 (25 %) 5 (12 %)	7 (16 %) 4 (9 %)
Множественность	9 (0,1 ± 0,02) 6 (0,07 ± 0,03)	34 (0,33±0,04) ^a 25 (0,24±0,04) ^a	21 (0,26±0,06) ^a 16 (0,2±0,06)	12 (0,14±0,04) ^b 10 (0,11±0,04) ^b	9 (0,11±0,05) ^b 8 (0,1±0,04) ^b	14 (0,35±0,1) ^a 6 (0,15±0,06)	8 (0,18±0,07) 4 (0,09±0,04)

Примечание: частота – абсолютное число крыс с опухолями (% по отношению к эффективному числу крыс); множественность – абсолютное количество опухолей (средняя величина по отношению к эффективному числу крыс, $M \pm m$), в верхней строчке – для всех опухолей, в нижней строчке – отдельно для злокачественных опухолей в соответствующей группе. Разница статистически достоверна (при $p < 0,05-0,001$): ^a – с группой интактного контроля, ^b – с группой своего облученного контроля.

лученного контроля. Данная методика расчета используется для оценки антиканцерогенной активности препаратов [3, 4].

Результаты и обсуждение

Некоторое количество крыс погибло от интеркуррентных заболеваний до появления первой опухоли, причем в облученных группах гибель была большей, чем в интактном контроле, как результат лучевой болезни. Все эти животные были исключены, и дальнейший анализ проводился только с эффективными крысами, пережившими срок появления первой опухоли в опыте. Результаты экспериментов с указанием эффективных крыс в каждой группе представлены в таблице.

Во всех 7 группах у крыс развивались злокачественные и доброкачественные опухоли молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций. По гистологическому типу диагностированы опухоли молочной железы злокачественные – аденокарциномы, реже фибросаркомы, доброкачественные – фиброаденомы, реже фибромы; эндокринных и репродуктивных органов злокачественные – аденокарциномы и лейомиосаркомы матки, злокачественные гранулезоклеточные опухоли и цистоаденокарциномы яичника, плоскоклеточные карциномы и лейомиосаркомы влагалища, доброкачественные – эндометриальные железисто-фиброзные и фиброзные полипы, аденомы гипофиза, аденомы щитовидной железы, ганглионевромы надпочечника, цистоаденомы яичника, папилломы влагалища; прочих локализаций злокачественные – аденокарциномы и мезенхимальные опухоли почки, фибросаркомы подкожные, легкого, преджелудка, стенки брюшной полости и забрюшинного пространства, злокачественные фиброзные гистиоцитомы брыжейки кишечника и забрюшинного пространства, аденокарциномы толстой кишки и желудка, плоскоклеточные карциномы кожи, лимфорегикулосаркомы легкого, лимфоидные и миелоидные лейкозы, злокачественные лимфомы тимуса, глиомы головного мозга и злокачественные невриномы периферических нервов, злокачественные мезотелиомы, доброкачественные – аденомы легкого, аденомы толстой кишки, гемангиомы подкожные, печени и брыжейки кишечника, папилломы преджелудка и мочевого пузыря, липомы забрюшинного пространства.

В 1-й группе интактного контроля новообразования диагностированы у 22 % крыс, большинство

опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов были доброкачественными, тогда как среди опухолей прочих локализаций преобладали злокачественные. Во 2-й и 6-й группах облученного контроля, по сравнению с интактным контролем, были значительно повышены общая частота и множественность как всех, так и злокачественных опухолей, а также частота и множественность опухолей всех трех групп локализаций. Несмотря на разное время начала экспериментов в первой и второй серии, показатели развития новообразований у крыс из групп облученного контроля были близки (таблица). Опухоли, зарегистрированные у интактных животных, характерны для спонтанного опухолевого фона самок крыс Вистар. Облучение значительно стимулировало развитие злокачественных и доброкачественных опухолей, характерных по гистологическому типу для спонтанного опухолевого фона самок крыс Вистар, особенно молочной железы, а также вызывало ряд новых злокачественных и доброкачественных новообразований эндокринных и репродуктивных органов и прочих локализаций, не характерных для спонтанного канцерогенеза.

По сравнению с облученным контролем (группа 6), биоженшень (группа 7) статистически значимо снижал общую частоту и множественность опухолей на 35 % и 58 % соответственно, всех злокачественных новообразований – на 60 % и 62 %; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 44 % и 50 %, в том числе злокачественных новообразований – на 72 % и 71 %; частоту и множественность опухолей эндокринных и репродуктивных органов – на 70 % и 82 %, причем злокачественных новообразований данной локализации не было вообще; а также проявил тенденцию к торможению опухолей прочих локализаций. По сравнению с облученным контролем (группа 2), элеутерококк (группа 4) значимо снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 22 % и 26%, частоту всех злокачественных новообразований – на 37 %; частоту и множественность опухолей прочих локализаций – на 60 % и 56 %, в том числе злокачественных новообразований – на 57 и 54%; но проявил лишь тенденцию к снижению частоты и множественности опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов. Левзея проявила только не значимую тенденцию к торможению радиационного канцерогенеза.

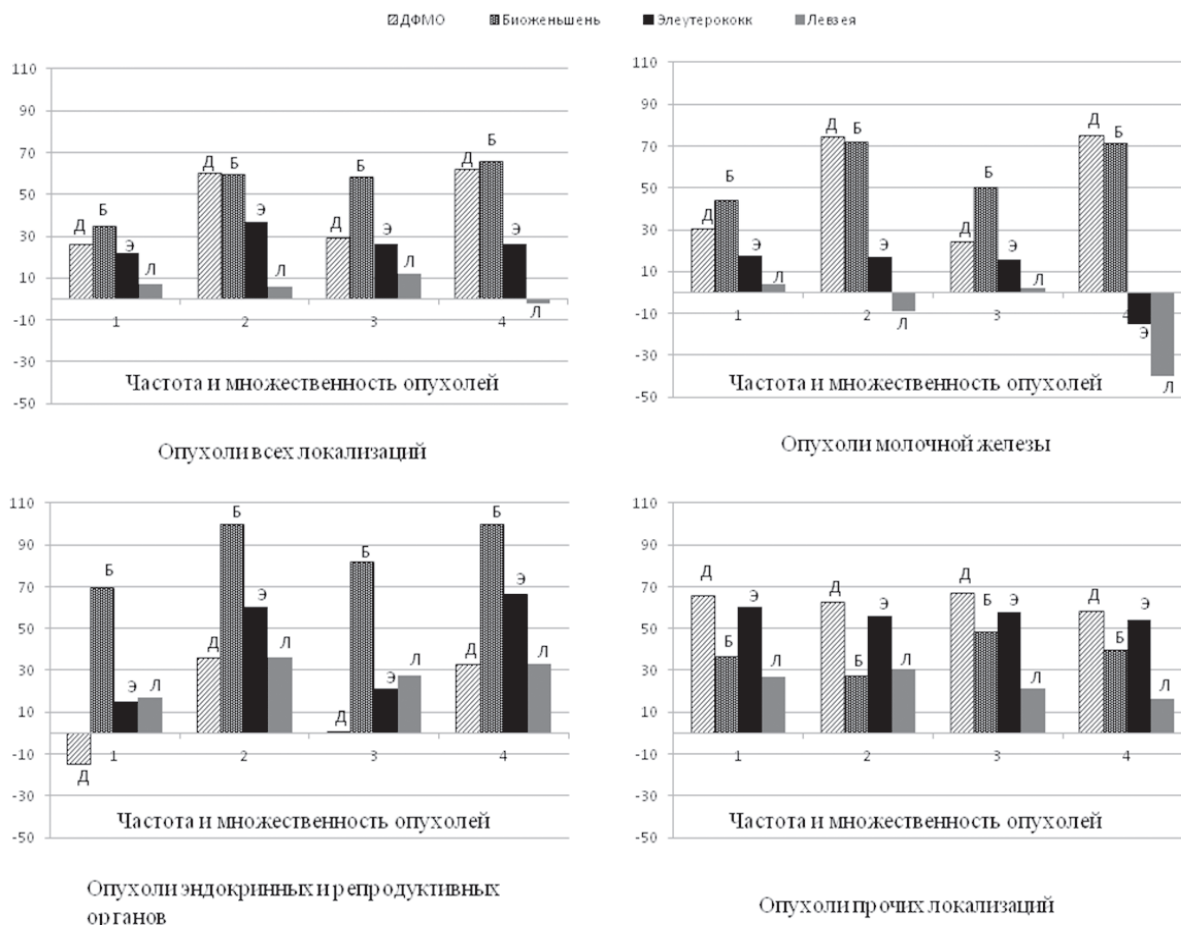


Рис. 1. Сравнительная эффективность ингибирования радиационного канцерогенеза у самок крыс ДФМО и растительными препаратами. Примечание: Д – ДФМО, Б – биоженьшень, Э – элеутерококк, Л – левзея; по оси ординат: изменение частоты или множественности опухолей в % (с положительным знаком – ингибирование) по отношению к соответствующей группе облученного контроля; по оси абсцисс: 1 – частота новообразований; 2 – частота отдельно злокачественных новообразований; 3 – множественность новообразований; 4 – множественность отдельно злокачественных новообразований

ДФМО проявил достаточно выраженное ингибирующее действие на радиационный канцерогенез. По сравнению с облученным контролем (группа 2), ДФМО (группа 5) значительно снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 26 % и 29%, всех злокачественных новообразований – на 61 % и 62%; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 30 % и 24%, в том числе злокачественных новообразований – на 74 % и 75%; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 30 % и 24%, в том числе злокачественных новообразований – на 74 % и 75%; частоту и множественность опухолей

прочих локализаций – на 66 % и 67%, в том числе злокачественных новообразований – на 61 % и 58%; однако не влиял на параметры развития опухолей эндокринных и репродуктивных органов.

Сравнительная ингибирующая активность испытанных препаратов представлена на рис. 1. Как по частоте опухолей, так и по их множественности наибольшая эффективность выявлена у биоженьшеня. Близкая к биоженьшеню и достаточно высокая активность проявилась у ДФМО. Такое соотношение отмечено при сравнении наиболее важных параметров канцерогенеза: суммарно для всех опухолей и отдельно для опухолей молочной

железы как наиболее частой локализации. Развитие опухолей эндокринных и репродуктивных значимо ингибировал лишь биоженьшень. Развитие опухолей прочих локализаций наиболее эффективно тормозили ДФМО и элеутерококк (рис. 1).

Нами выявлены существенные различия ингибирующих эффектов на радиационный канцерогенез между препаратами, относящимися к одной группе классических фитоадаптогенов. Более того, считается, что женьшень и элеутерококк имеют сходные по химической структуре основные действующие вещества – тритерпеновые гликозиды: гинзенозиды у женьшеня и элеутерозиды у элеутерококка [2, 6]; действующими веществами левзеи считаются стероидные вещества – фитоэкдизоны [2, 6, 16]. Основовоположник учения об адаптогенах Н.В. Лазарев, а также его последователи связывают антиканцерогенные эффекты фитоадаптогенов со способностью повышать неспецифическую сопротивляемость организма [2, 6]. Однако из трех растительных препаратов радиационный канцерогенез значимо тормозили только биоженьшень и элеутерококк, причем биоженьшень тормозил радиационный канцерогенез эффективнее, чем элеутерококк, как в общем, так и в отношении большинства органов, кроме группы прочих локализаций. Левзея вообще не влияла значимо на показатели развития каких-либо опухолей, индуцированных ионизирующим облучением. Следовательно, только повышения неспецифической сопротивляемости недостаточно для эффективного предупреждения радиационного канцерогенеза.

Механизмы профилактического действия биоженьшеня на радиационный канцерогенез могут быть многообразными: экстракты корня женьшеня и гинзенозиды стимулируют реакции Т-клеточного иммунитета и активность естественных клеток-киллеров, тормозят ангиогенез, улучшают межклеточное взаимодействие, активируют гены супероксиддисмутазы и каталазы, тормозят перекисное окисление липидов, вызывают апоптоз путем активации генов p53 и p21WAF1, ингибируют фосфодиэстеразную активность, индуцируют клеточную дифференцировку [2, 6, 16]. Антиканцерогенные механизмы элеутерококка близки к механизмам действия женьшеня: препараты элеутерококка стимулируют реакции макрофагов, повышают активность естественных клеток-киллеров, стимулируют выработку интерферона; обладают

антиоксидантными свойствами, нормализуют гормональные и метаболические нарушения, усиливают процессы репарации ДНК [2, 6].

ДФМО является синтетическим аналогом орнитина, который предотвращает образование полиаминов и тормозит клеточную пролиферацию путем ингибирования орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента превращения орнитина в путресцин [3, 12]. Важно подчеркнуть, что растительный препарат биоженьшень тормозил радиационный канцерогенез более эффективно, чем синтетический препарат ДФМО, хотя антиканцерогенные эффекты элеутерококка были слабее, чем у ДФМО. Возможности применения ДФМО для химиопрофилактики рака ограничены, так как при длительном приеме высок риск побочных эффектов в виде диареи, болей в животе, тошноты и рвоты, гематологических расстройств, снижения слуха [12]. Препараты женьшеня и элеутерококка выгодно отличаются от ДФМО тем, что не имеют побочных и токсических эффектов [2, 6], и их длительный прием является безопасным, что делает перспективным применение данных растительных препаратов для химиопрофилактики отдаленных онкологических последствий облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.А., Беспалов В.Г. Принципы и перспективы химиопрофилактики рака // Вопросы онкологии. 1991. Т. 37, № 4. С. 387–393.
2. Барнаулов О.Д. Женьшень и другие адаптогены. СПб.: ЭЛБИ, 2001. 138 с.
3. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Троян Д.Н. Влияние α -диформетилорнитина на развитие индуцированных N-метил-N-бензилнитрозамином опухолей пищевода, нервной системы и почек у крыс // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14, № 2. С. 26–30.
4. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Тормозящий эффект фитоадаптогенных препаратов биоженьшеня, элеутерококка колючего и левзеи сафлоровидной на развитие опухолей нервной системы, индуцированных N-нитроэтилмочевинной у крыс // Вопросы онкологии. 1992. Т. 38, № 9. С. 1073–1080.
5. Зорькина А.В., Скопин П.И. Влияние комбинации дистанционного гамма-облучения и антиоксидантного препарата на показатели эндогенной интоксикации в условиях экспериментального опухолевого роста // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 56–59.
6. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. 130 с.
7. Bailey H.H., Kim K., Verma A.K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of alpha-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer // Cancer Prev. Res. (Phila). 2010. Vol. 3. P. 35–47.
8. Bonovas S., Tsantes A., Drosos T. et al. Cancer chemoprevention: a summary of the current evidence // Anticancer Res. 2008. Vol. 28. P. 1857–1866.
9. Einspahr J.G., Nelson M.A., Saboda K. et al. Modulation of biologic endpoints by topical difluoromethylornithine (DFMO) in subjects

at high-risk for nonmelanoma skin cancer // Clin. Cancer Res. 2002. Vol. 8. P. 149–155.

10. IARC Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risks to Human. Ionizing Radiation. Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. 2000. Vol. 75. 491 p.

11. Kelloff G.J. Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development // Adv. Cancer Res. 2000. Vol. 78. P. 199–334.

12. Meyskens F.L., Gerner E.W. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent // Clin. Cancer Res. 1999. Vol. 5. P. 945–951.

13. Meyskens F.L., McLaren C.E., Pelot D. et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas:

a randomized placebo-controlled, double-blind trial // Cancer Prev. Res. (Phila). 2008. Vol. 1. P. 9–11.

14. Ozasa K., Shimizu Y., Sakata R. Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors // Radiat. Prot. Dosimetry. 2011. Vol. 146. P. 272–275.

15. Simoneau A.R., Gerner E.W., Nagle R. et al. The effect of difluoromethylornithine on decreasing prostate size and polyamines in men: results of a year-long phase IIb randomized placebo-controlled chemoprevention trial // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. Vol. 17. P. 292–299.

16. Yun T.K., Zheng S., Choi S.Y. et al. Non-organ-specific preventive effect of long-term administration of Korean red ginseng extract on incidence of human cancers // J. Med. Food. 2010. Vol. 13. P. 489–494.

Поступила 19.08.13