



Канд. мед. наук
А.Б. Бизунков

А.Б. Бизунков, канд. мед. наук
кафедра отоларингологии
Витебский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь)

Профилактика рака посредством модификации питания: ВОЗМОЖНО ЛИ НЕВОЗМОЖНОЕ?

Окончание. Начало в № 3 (108), № 4 (109) 2018

Полезны ли фитоэстрогены на самом деле?

Общеизвестно, что в странах Юго-Восточной Азии и Японии распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, случаев гормон-зависимого рака, сахарного диабета (СД) 2-го типа и ожирения значительно ниже, чем в странах Запада. Рак предстательной железы (РПЖ) в этом регионе встречается в 24 раза реже, чем в Западной Европе и США. Кроме того, значительно мягче проходит климактерический период и менопауза. Но при этом если японцы эмигрируют в США или Бразилию, то показатель распространенности, скажем, РПЖ поднимается до уровня той страны, где они оказываются. И, наконец, самый интересный пункт этой цепочки: увеличение частоты происходит за счет резкого увеличения клинически значимых форм рака, поскольку латентные формы, клинически незначимые, обнаруживаются на аутопсиях одинаково часто у мужчин по всему миру [48]. То есть проблема не в возникновении рака, а в его прогрессировании. Пока рабочей гипотезой, объясняющей этот эффект, является представление о том, что факторы окружающей среды играют ключевое значение в превращении клинически незначимых опухолей простаты в клинически значимые, то есть именно они обеспечивают прогрессирование заболевания. Но какие именно факторы следует считать основными, вопрос до сих пор открыт.

Очевидно, что во многом эти особенности являются отражением образа жизни населения региона. В числе

наиболее актуальных факторов, характеризующих образ жизни, по праву отмечают питание, а среди нутриентов наибольший интерес с точки зрения обсуждаемой темы представляют изофлавоны сои (в частности даидзеин и генистеин), обладающие свойствами эстрогенов (фитоэстрогены). К фитоэстрогенам относят обширный ряд растительных веществ, которые структурно или функционально похожи на эстрогены млекопитающих. Сюда включают лигнаны, в большом количестве содержащиеся в плодах лимонника китайского, семенах льна и кунжута, а также в капусте брокколи и расторопше, используемой в диетическом питании и обладающей гепатопротекторным действием, а также ягодах и орехах. Больше всего известно об изофлавонах генистеине и даидзеине, которые представлены в сое и других бобовых. Еще три класса фитоэстрогенов имеют меньшее значение с точки зрения обсуждаемой темы.

Если принять действие эстрадиола за 100, то суммарный эффект даже самых активных фитоэстрогенов не превысит и единицы. Есть работы, где авторы утверждают, что надежды на какое-либо влияние фитоэстрогенов призрачны; другие указывают на то, что канцерпротективный эффект фитоэстрогенов наблюдается лишь в том случае, если ребенок получал их в раннем детстве [29]. Одни утверждают, что большее употребление сои способствует снижению риска развития рака молочной железы (РМЖ), так как блокируются рецепторы эстрогенов [60], другие — что соя идеальное

питание для перенесших комбинированное лечение по поводу РМЖ, так как вообще не влияет на эстрогеновые рецепторы [17]. Тем не менее, большая и вполне авторитетная южно-корейская команда исследователей летом 2017 г. опубликовала свои наблюдения: по их данным, чем больше в крови генистеина и даидзеина, тем меньше риск колоректального рака [27]. Хотя, конечно же, определить, в какой мере именно фитоэстрогены ответственны за эти риски, достаточно сложно.

В последние несколько лет ежегодно публикуется более 2 000 тыс. статей о различных медицинских эффектах сои. Чуть больше половины утверждают, что фитоэстрогены сои полезны как минимум в отношении какого-либо одного хронического заболевания. Остальные либо сомневаются в эффекте, либо вообще его отрицают. Тем не менее, американское агентство FDA официально рекомендует потреблять 25 г соевого протеина каждый день в расчете на снижение уровня холестерина и профилактику сердечно-сосудистых проблем. В 1992 г. в США продавалось соевых продуктов на 300 млн долларов, в 2008 г. — уже на 4 млрд долларов. Стали ли американцы от этого здоровее? Похоже, что нет. Хотя, по данным социологов, более 80% американских потребителей считают, что покупают соевые продукты в расчете на их лечебный эффект.

Надо начать с того, что практически во всех современных соевых продуктах изофлавоны существуют в форме гликозидов, то есть в биологически неактивной форме. Можно съесть огромное количество сосисок, где существенная часть мяса заменена соевым протеином, и не получить никакого эффекта от имеющихся в сое фитоэстрогенов. Для того чтобы он проявился, нужны ферментированные соевые продукты, такие как мисо, тэмпе и другие изобретения дальневосточной кулинарной культуры.

Понятно, что в экспериментальных работах изофлавоны сои оказывают с десяток чрезвычайно полезных противораковых эффектов, начиная от угнетения пролиферации клеток и до ингибирования ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальной трансформации, однако, когда дело доходит до человека, подтвердить это никто не берется в серьезном доказательном исследовании, равно как и полностью отрицать возможность воздействия фитоэстрогенов на гормональный фон как женщин, так и мужчин, особенно после 50 лет. Есть мнение, что результаты экспериментальных исследований медицинских эффектов компонентов сои переносить на человека вообще неразумно, так как их метаболизм (в частности, это касается фитоэстрогенов сои) принципиально различен у человека и у экспериментальных животных, причем как у крыс, так и у приматов [19].

Доказанным фактом остается лишь то, что у жительниц Юго-Восточной Азии концентрация генистеина в крови 25 нг/мл, а у среднестатистической американки не поднимается выше 2 нг/мл. Примечательно, что у детей, питающихся исключительно соевыми смесями, концентрация изофлавонов в крови может достигать до 1000 нг/мл. Итоговый эффект зависит от состояния здоровья пациента, уровня потребления фитоэстрогенов и кишечной микрофлоры. Как бы там ни было, но пожилой японец употребляет ежедневно от 30 до 50 мг изофлавонов, а среднестатистический американец — не более 3 мг. Хорошо это или плохо — съедать большое количество фитоэстрогенов, — толком

не ясно. Потому что, соединяясь с эстрогеновыми рецепторами, они могут произвести два противоположных эффекта: либо включить эстрогензависимый ген, либо выключить его. Что в данный момент у данного пациента сотворят имеющиеся у него молекулы фитоэстрогенов, вряд ли кто возьмется предсказать. И это главная проблема данной темы.

Достоверно известно, что соевые изофлавоны выключают терапевтический эффект тамоксифена — модулятора эстрогеновых рецепторов, широко используемого и для лечения, и для профилактики РМЖ. После многолетних исследований Европейская Комиссия по безопасности продуктов питания установила, что фитоэстрогены не оказывают отрицательного влияния как минимум на три органа: молочную и щитовидную железы, а также матку.

Еще один серьезный вопрос, который задают себе исследователи: почему так называемые эндокринные дизрапторы, к которым относят отдельные компоненты современных красителей, стройматериалов и консервантов, например, фталаты, бисфенол А и другие, вызывают только отрицательные отзывы, в то время как фитоэстрогены, функционально те же самые дизрапторы, характеризуются положительно и рекомендуются для профилактики ряда заболеваний. Комитет по безопасности питания (США) озабочился этой темой еще в 1976 г., когда в изданной им книге «Chemical Carcinogens» была целая глава, озаглавленная «Растительные канцерогены», где как раз и обсуждались изофлавоны сои.

Сегодня соевые добавки содержатся в более 60% продуктов пищевого сектора во всех странах мира. Причем если текстурированный (неочищенный) соевый белок преимущественно содержится в мясных продуктах, то наиболее очищенный соевый изолят — в спортивном и детском питании. Известны такие соевые продукты, как соевое молоко, полученное путем пюрирования (протираания через мелкое сито) предварительно замоченных в воде соевых бобов, после чего полученная масса варится, фильтруется и остужается. До сих пор идут дискуссии о вреде и пользе соевого молока, однако признают как факт, что длительное его употребление молодыми мужчинами приводит к понижению оплодотворяющей способности семенной жидкости. В рамках обсуждаемой темы это важная информация, поскольку она показывает, что влияние фитоэстрогенов на предстательную железу как минимум есть, правда детали этого влияния еще предстоит выяснить, в том числе и с точки зрения профилактики канцерогенеза.

Соевое молоко обладает способностью створаживаться при нагревании или обработке лимонной кислотой, сульфатом кальция или классическим японским продуктом нигари, получаемым при выпаривании глубинных морских вод. Результатом створаживания является еще один соевый продукт, богатый фитоэстрогенами, — тофу. Еще один популярный на Дальнем Востоке вариант ферментированных соевых бобов — продукт тэмпе. В данном случае ферментирование производится с добавлением культуры специального грибка. Еще один вариант плесневых грибов рода *Aspergillus* используется для приготовления традиционного соевого (и не только соевого) продукта мисо.

Метаболический цикл соевых и других изофлавонов, потребленных с пищей, достаточно сложен. Как

правило, они поступают в виде конъюгатов с глюкозой и другими углеводами. В этой форме они биологически неактивны, зато быстро всасываются в тонкой кишке, после чего, пройдя через печень, с желчью вновь выделяются в кишечник и на этот раз доходят до толстой кишки, где, во-первых, деконъюгируются кишечной микрофлорой, во-вторых, под ее действием превращаются в значительно более активные метаболиты. Так даидзеин конвертируется в эквол — молекулу с очень выраженной эстрогенной активностью.

Отдельные авторы полагают, что эффекты соевых продуктов, на которые надеются потребляющие их люди, связаны, в первую очередь, с наличием микроорганизмов, способных производить эту реакцию.

По предварительным оценкам, таких людей в Европе от 30 до 50%, и только они могут рассчитывать на канцер-протективный эффект фитоэстрогенов, если, конечно, он на самом деле есть. Полагают, что среди европейских сугубых вегетарианцев этот процент значительно выше, а среди жителей Юго-Восточной Азии еще выше.

Чем вообще полезны фитоэстрогены при РПЖ? Как известно, впервые идею лечить РПЖ эстрогенами выдвинул еще в 1941 г. американский физиолог Чарльз Хаггинс, получивший за это Нобелевскую премию четверть века спустя. В настоящее время эстрогены относятся ко второй линии гормонотерапии при запущенных стадиях РПЖ. В 2016 г. журнал *Endocrine-related cancer* откровенно писал, что подлинная роль эстрогенов в генезе РПЖ неизвестна. Хотя понятно, что без эстрогенов нормальной дифференцировки простатического эпителия не получается, равно как и их избыток также представляет опасность для этого процесса. Мужской организм, как известно, дважды в жизни подвергается атаке избытка эстрогенов: первый раз — в третьем триместре беременности, второй — в связи с возрастным падением тестостерона.

Доказано, что чем более была выражена эстрогеновая атака на плод мужского пола, тем больше у него шансов иметь РПЖ в зрелом возрасте.

Интересные наблюдения сделали Henderson B. и соавт. еще в 1988 г. [20]. Они показали, что у афроамериканских женщин значительно выше уровень эстрогенов во время беременности, чем у кавказских женщин. И это имеет свои печальные последствия через многие десятилетия: частота РПЖ у афроамериканских мужчин в два раза выше, чем у представителей кавказских национальностей.

При аутопсиях, выполняемых по поводу смертей, не связанных с любыми формами рака, ранние стадии РПЖ выявляются примерно у 50% мужчин старше 50 лет [47]. Установлено, что курение и увеличение физической нагрузки ведут к росту андрогенов крови, повышая в какой-то мере сексуальность мужчины и риск РПЖ. С другой стороны, ожирение, сидячий образ жизни и диета, характеризующаяся высоким содержанием животных жиров (свиное сало, например), снижают уровень андрогенов, тем самым понижая риск развития РПЖ, как минимум, его гормонзависимой формы [13]. Фитоэстрогены также снижают уровень андрогенов за счет индукции синтеза в печени белка,

связывающего половые стероиды. В свою очередь, этот белок более активно связывает тестостерон, нежели эстрогены, чем уменьшает количество андрогенов. С другой стороны, фитоэстрогены угнетают синтез лютеинизирующего гормона, что приводит к ограничению всех половых стероидов.

Согласно данным Cancer Research Fund за 2015 г., несмотря на наличие данных о том, что употребление избыточного количества соевых изофлавонов является фактором, способствующим снижению риска РПЖ, нет оснований считать, что эта рекомендация обладает достаточной степенью доказательности.

В итоге предлагают считать, что фитоэстрогены могут в какой-то мере предотвратить инициацию РПЖ, но при этом могут способствовать прогрессированию уже имеющейся неоплазии.

С учетом того, что интраэпителиальная неоплазия в предстательной железе — не такая уж редкость, ответить на вопрос, хорошо это или плохо — потреблять много фитоэстрогенов, — достаточно сложно. То ли поэтому, то ли по какой-то другой причине, начиная с 2015 г. интерес исследователей к фитоэстрогенам начал падать. То, что изофлавоны сои показывают убедительные данные по снижению риска РПЖ у экспериментальных животных, тоже, по мнению экспертов, доказательности не добавляет, когда речь идет о людях. С этим, конечно, поспорить трудно. Еще одна проблема, которая мешает дать соевым продуктам зеленый свет в части профилактики РПЖ, — неубедительность и противоречивость данных эпидемиологических исследований, проводимых в разных странах.

Например, японские авторы, наблюдая 43,5 тыс. мужчин в возрасте от 45 до 74 лет в течение 16 лет, показали, что, потребляя изофлавоны сои, можно снизить вероятность развития локализованных форм РПЖ, при том что вероятность выявления распространенных форм, наоборот, повышается. Нужно ли такое снижение? В чем причина такого необычного эффекта — авторы не поясняют. В то же время все больше исследователей склоняется к тому, что чем больше в крови соевых изофлавонов, тем медленнее растет простат-специфический антиген. С другой стороны, есть мнение, что они не влияют на процесс превращения интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака, хотя способны ингибировать метастазирование опухоли [16]. Полагают, что генистеин, связываясь с эстроген-рецептором- β , который активно экспрессируют эпителиальные клетки простаты, в ряде случаев может индуцировать усиление апоптоза клеток с нестабильным геномом, усиливать дифференцировку эпителия и ограничивать его пролиферацию, однако в каких именно случаях это происходит, а в каких нет, пока узнать невозможно.

В официальной медицине найдется немало лекарственных средств, оказывающих множественные, а то и разнонаправленные эффекты. Но представить себе более непредсказуемую «шалуную пулю», чем фитоэстрогены, все-таки достаточно сложно.

Кишечная микрофлора и канцерогенез

Общее количество микробов, которые проживают на человеке и внутри его, на порядок превышает количество клеток самого человеческого тела. Примерно

78% от общего количества микрофлоры проживает в кишечнике и глотке. У здорового человека количество различных видов микроорганизмов в кишечнике доходит до 1 000. Именно такое биоразнообразие кишечной флоры надо иметь, чтобы обеспечить иммунокомпетентным клеткам полноценное созревание и обучение для их последующей эффективной работы на слизистых оболочках различных органов и во внутренней среде организма.

То, что микробиом, в первую очередь кишечный, оказывает существенное влияние на практически все функции человеческого организма, начиная от иммунитета и заканчивая поведенческими реакциями, сегодня считается бесспорным фактом. Очень интересные данные получили шведские авторы (Sommer F. и соавт., 2015) [51]. Они исследовали бурых медведей, которые, как известно, летом увеличивают запасы жира более чем в 2 раза, не приобретая, кстати, при этом никаких метаболических нарушений, а зимой, находясь в спячке, расходуют его для получения энергии. Медвежий метаболизм в эти два периода принципиально различается, о чем свидетельствуют различия многочисленных биохимических параметров, установленные авторами. Теперь о сути эксперимента. Кишечную микробиоту, полученную от медведей летом и зимой, трансплантировали в кишечник мышам-гнотобионтам. Оказалось, что мыши, получившие летнюю микрофлору, начинали безудержно жиреть, а получившие зимнюю, показывали изменения метаболизма, характерные для медведя, находящегося в спячке.

Оказалось, что с помощью переноса кишечной микрофлоры можно транспортировать в другой организм различные метаболические состояния.

Немало исследователей придерживаются мнения, что кишечный микробиом оказывает весьма значительное влияние на чувствительность к канцерогенезу как в плане инициации опухолевого роста, так и его прогрессирования [28]. Впервые оно было подтверждено еще в 1975 г., когда доктор Бандару Редди из Нью-Йорка установил, что если у обычных крыс можно химическим путем вызвать колоректальный рак почти в 100% случаев, то у крыс, лишенных кишечной микрофлоры, — только в 20% случаев. Каким именно образом осуществляется это влияние, доподлинно неизвестно до сих пор. Установлено, что некоторые белки клеточной стенки — *Streptococcus bovis*, например, — обладают способностью формировать крипты в толстой кишке, где почему-то начинается усиленная пролиферация эпителиальных клеток, легко превращающаяся в бесконтрольную.

Считают, что одним из наиболее актуальных путей, связывающих изменения в составе и активности кишечной микрофлоры и канцерогенез, является синтез интерлейкина-17 (IL-17) эпителиальными клетками кишечника и лимфоцитами Th-17, инфильтрирующими слизистую оболочку кишки [52]. Как только кишечный микробный пейзаж теряет свое естественное разнообразие, при этом всегда ненужных микробов становится больше, чем нужных, синтез данного IL резко возрастает, что угнетает апоптоз кишечных эпителиоцитов и стимулирует канцерогенез.

Если кишечную микрофлору полностью уничтожить, что на практике, конечно же, нереально, то этот путь канцерогенеза выключается. Есть другой способ: выключить IL-17 при помощи соответствующих моноклональных антител. В 2015 г. FDA одобрило специальное лекарственное средство, блокирующее данный IL: секукинумаб, производимый компанией Novartis. Препарат уже используется для лечения тяжелых форм псориаза и псориатического артрита. То есть теоретически влияние кишечной микрофлоры на канцерогенез в толстой кишке можно исключить, необходимый инструментарий для этого уже имеется и будет, очевидно, совершенствоваться.

Но от практики пока все это по-прежнему далеко, поэтому реальным остается один-единственный путь — путь нежнейшей заботы о кишечной микрофлоре с необходимостью денно и ношно думать о том, как бы не обидеть кого-нибудь из обитателей кишечника, общая масса которых у взрослого здорового человека достигает 3 кг. Как бы не нарушить кишечное микробное разнообразие, что однозначно испортит баланс между нужными микробами и ненужными. Жизнь, однако, показывает обратное: по данным Российской академии медицинских наук, до 90% населения России страдает теми или иными нарушениями в составе кишечной микрофлоры.

В апреле 2012 г. журнал *New Scientist* опубликовал сенсационную информацию: оказывается, в кишечнике плода тоже живет кишечная флора, хотя до того считалось, что кишечник плода стерилен. Были и совсем мистические результаты: Пилар Францино из Испании обнаружила, что у беременных с высшим образованием в кишечнике плода преобладают лактобактерии, если высшего образования нет — преобладает кишечная палочка. И это, по мнению автора, является доказательством того, что образ жизни беременной самым радикальным образом влияет на состояние плода.

Есть два мнения по поводу того, каким образом микробы проникают в плод. Одни считают, что проникают они из плаценты, которая, как оказалось, имеет свой собственный микробиом, чем-то похожий на микробиом полости рта, другие полагают, что из кишечника матери через кровоток, что в общем-то тоже неудивительно. Еще в 1969 г. в июньском номере журнала *Nature* была статья о том, что микроорганизмы свободно присутствуют в крови здорового человека, и эритроциты (было показано, что именно эритроциты) способны их активно захватывать. С тех пор эта идея несколько раз подтверждалась с использованием современных методов исследования.

Что значит заботиться о кишечной микрофлоре? В первую очередь, это значит, ее надо хорошо кормить. Если хочешь жить долго, то в первую очередь надо кормить не себя, а микрофлору кишечника. То есть в первую очередь надо думать не о себе, а о ком-то еще. Кормить ее можно только неперевариваемыми компонентами пищи. Не зря в Европе создана и уже многие годы работает специальная комиссия по изучению неперевариваемых компонентов пищи и разработке новых, удобных для практического применения их лекарственных форм.

Грудное молоко и даже современные детские питательные смеси содержат достаточное количество компонентов, предназначенных для питания кишечной

микрофлоры, но как только ребенок переводится на общий стол, так, по мнению педиатров, у кишечной микрофлоры начинаются проблемы. Недостаток внимания к кишечным микробам быстро превращается в проблемы со здоровьем, которые переходят и во взрослую жизнь.

При дефиците корма для микрофлоры интенсивность размножения полезных микроорганизмов падает, так как в конкурентной борьбе за ресурсы они безнадежно проигрывают, и их место занимают условнопатогенные. Кроме того, частое употребление антибактериальных препаратов способствует уничтожению биоразнообразия флоры кишечника и усугубляет последствия неправильного питания.

Развитие аномального микробного пейзажа приводит к пробелам в «воспитании» иммунокомпетентных клеток, что в конечном итоге увеличивает риск незавершенного воспалительного процесса, в первую очередь в дыхательных путях. В этих условиях даже обычная острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) далеко не всегда заканчивается выздоровлением, а имеет высокие шансы превратиться в хроническую патологию, избавиться от которой в большинстве случаев просто невозможно. Если организм с нарушенным кишечным микробиомом не в состоянии справиться даже с обычной простудой, то что говорить о поддержании стабильной пролиферации эпителиальных клеток на его огромной внешней и внутренней поверхности?

Большая команда исследователей из США, задавшаяся целью выяснить, как все-таки влияет питание на риск колоректального рака, установила, что связь между диетой и ее профилактическим результатом не всегда так проста, как ожидается. Вывод о том, что большее потребление пищевых волокон способствует предупреждению рака толстой кишки, уже вошел в учебники. Однако, оказалось, например, что диета, богатая волокнами, проявляет свой профилактический эффект только в том случае, если в ткани опухоли выявляется *Fusobacterium nucleatum* [39]. Если данный микроорганизм в ткани опухоли не находится, то практически никакая диета на риск рака влияния не оказывает.

Этот микроорганизм является элементом микробиома полости рта и участвует в генезе болезней периодонта. Кроме того, его обнаруживали в абсцессах мозга, гнойном перикардите, тромбофлебите и воспаленном аппендиксе. Эксперты полагают, что его нельзя считать элементом здоровой кишечной микрофлоры [46]. Недавно он был обнаружен в составе микробиома плаценты, которая до того тоже считалась стерильной. Отдельные авторы предлагают считать его ответственным за рак толстой кишки примерно в такой же мере, как хеликобактер считают причиной рака желудка. Что делает *F. nucleatum* в опухолевой ткани — непонятно, как непонятны и причинно-следственные связи в этом вопросе: то ли опухоль появилась из-за фузобактерии, то ли бактерия поселилась в опухолевой ткани.

Какова бы ни была роль *F. nucleatum* в генезе рака толстой кишки, **пищевые волокна** обладают целым рядом положительных эффектов: в первую очередь, подвергаясь бактериальной ферментации, они являются источником короткоцепочечных жирных кислот (уксусная, пропионовая, масляная). Наибольший интерес

для толстого кишечника представляет масляная кислота, так как она остается в просвете кишки, а первые две уходят в печень через портальный кровоток и дальше — в кровоток системный. Показано, например, что масляная кислота способна очень существенно ограничить вредоносный эффект жареного мяса на кишечный эпителий, являющийся результатом действия на колоноциты нитрозосоединений и гемического железа [33]. В настоящее время ВОЗ рекомендует потреблять 20 г пищевых волокон на каждую 1 000 кКал.

Среднее количество пищевых волокон (1,0–1,9 г/100 г продукта) содержится в моркови, сладком перце, петрушке (корень и зелень), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, фасоли, перловой, гречневой крупах и овсяных хлопьях. К продуктам, имеющим **высокое содержание пищевых волокон** (2,0–3,0 г/100 г продукта) относят чеснок, клюкву, красную и черную смородину, ежевику, хлеб из муки с добавлением отрубей. **Повышенное количество пищевых волокон** (более 3 г/100 г продукта) содержат пшеничные отруби, курага, изюм, сушеные яблоки, укроп, клубника, малина, овсяная крупа и сушеные плоды шиповника.

Следует отметить, что в течение последних 100 лет содержание пищевых волокон в потребляемой пище человека прогрессивно снижалось. Примечательно, что параллельно снижению содержания пищевых волокон в рационе человека отмечалось все большее увеличение числа хронических больных. В настоящее время среднестатистический европеец, по оценкам экспертов, потребляет ежедневно не более 11–13 г пищевых волокон. Урбанизация сопровождается повышением в рационе доли белков, крахмала, насыщенных жиров, увеличением доли рафинированных продуктов, снижением потребления растительной грубоволокнистой клетчатки.

Интенсификация и использование современных технологий в сельскохозяйственном производстве приводит к уменьшению содержания в продуктах питания «балластных» веществ, то есть как раз тех, которые необходимы для устойчивого развития кишечной микрофлоры. Новые технологии, как известно, не останавливать, поэтому если хочешь быть долгожителем — питайся, насколько это возможно, со своего огорода. Со временем, когда люди полнее осознают роль питания в поддержании здоровья, новые сельскохозяйственные технологии будут ориентированы не только на рост урожайности и привлекательный внешний вид «плодов земли», но и на оптимальное содержание компонентов для питания кишечной микрофлоры. Кроме питания микрофлоры пищевые волокна повышают осмотическое давление кишечного содержимого, что ограничивает всасывание в кровь различных побочных продуктов переваривания пищи, многие из которых обладают канцерогенным эффектом.

Еще один хороший источник масляной кислоты — неперевариваемые пищеварительными ферментами человеческого пищеварительного тракта (**резистентные**) **крахмалы**, которые достаются в качестве пищевых продуктов толстокишечной микрофлоре. По мнению американских нутрициологов, для поддержания здоровья надо потреблять ежедневно 6 г резистентных крахмалов, которых существует несколько типов.

Первый тип содержится в цельных зернах или хлебе грубого помола, а также бобовых культурах, где крахмал упакован в прочную и твердую белковую оболочку. Из-за этой оболочки пищеварительные ферменты

неспособны добраться до крахмала. Пока оболочка переварится, пищевой комок попадает в толстый кишечник. Следует отметить: чем больше обработаны бобовые, тем меньше в них резистентного крахмала. Например, в консервированных горохе и фасоли резистентного крахмала практически нет.

Второй тип резистентного крахмала содержится в сыром картофеле и незрелых бананах. Этот тип крахмала вообще не может быть переварен ферментами пищеварительного тракта. При термической обработке картофеля количество резистентного крахмала в нем значительно уменьшается, так же его уменьшение отмечается при длительном хранении. Поэтому пищевая ценность свежескопанного картофеля и картофеля длительного хранения – не одно и то же.

Третий тип резистентного крахмала – крахмал, полученный в результате ретроградации, то есть быстрого охлаждения после варки. Поэтому есть горячую только что сваренную картошку или охлажденную – далеко не одно и то же. Особенно если охлаждение произошло быстро.

Четвертый тип – химически модифицированные крахмалы, которые получают в результате обработки крахмала различными кислотами и щелочами.

Пятый тип – липидно-крахмальные комплексы. Оказалось, что если поместить в полость спирали молекулы крахмала жирную кислоту, крахмал становится неперевариваемым.

Неперевариваемые компоненты пищи помогают решить одну из наиболее злободневных проблем пищеварения у человека: попадание нерасщепленных белков пищи в толстый кишечник, где присутствующая микрофлора обеспечивает их гниение, в результате чего колонocyты испытывают мощнейшее повреждение ДНК; однако чем больше в пристеночном слое масляной кислоты, тем меньше риск повреждений ДНК.

Кроме того, масляная кислота связывается с относительно недавно выявленным и, как оказалось, широко распространенным рецептором GPR109a, с которым также связывается никотиновая кислота. Рецептор представлен не только в кишечнике, но и в других тканях: иммунных клетках, эндотелии, адипоцитах, гепатоцитах, нейронах и даже сетчатке глаза. Активация рецепторов, где бы они ни находились, масляной и другими короткоцепочечными жирными кислотами приводит к ограничению синтеза провоспалительных цитокинов и иных факторов, индуцирующих воспаление и другие негативные процессы, разрушающие клетки и ткани. Поскольку короткоцепочечные жирные кислоты способны проникать в системный кровоток, они могут оказывать свои эффекты далеко за пределами кишечника как через GPR109a, так и другие рецепторы.

GPR109a привлекает внимание создателей лекарственных средств. В июле 2017 г. закончилась первая фаза клинических испытаний препарата GSK256073, производимого компанией Glaxo, который является агонистом указанного рецептора и предложен в качестве сахароснижающего средства у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Официально о результатах пока не сообщается, но, судя по предварительным данным, авторы остались довольны. Еще один агонист

Acifran используется пока только в эксперименте, но показывает сильный гиполлипидемический эффект, превосходящий большинство известных препаратов этой группы. Помимо Glaxo этой темой плотно интересуются Merck, Arisaph Pharmaceutical и др.

Кроме пищевых волокон и резистентных крахмалов для кормления микрофлоры кишечника годятся лактулоза, олигосахариды и инулин.

Лактулоза образуется в коровьем молоке, нагретом до температуры, близкой к температуре кипения (топленое молоко). Она не переваривается ферментами пищеварительного тракта, а служит субстратом, на котором размножаются полезные толстокишечные бактерии (бифидобактерии и лактобактерии).

Олигосахариды составляют важную фракцию грудного молока и предназначены для формирования нормальной кишечной микрофлоры у ребенка. Примечательно, что в коровьем молоке они полностью отсутствуют. Зато присутствуют в козьем. И этим обстоятельством объясняется иммуностимулирующий эффект козьего молока. Понимая значимость олигосахаридов как необходимого для человека продукта, различные фармацевтические фирмы начали производить их искусственно. Их получают прямой экстракцией из естественных полисахаридов растительного сырья или гидролизом растительных полисахаридов либо путем ферментного синтеза.

Большую популярность приобрели препараты, содержащие фруктозоолигосахарид. Это смесь три-, тетра- и пентасахаридов глюкозы и фруктозы. Наибольшее количество фруктозоолигосахаридов содержит голубая агава, из которой производят текилу. Промышленное производство фруктозоолигосахаридов путем ферментной переработки обычного сахара наладила японская фирма Meiji Seika. Кстати, Япония и является основным потребителем этого продукта. Ежегодное увеличение объема продаж составляет примерно 30%. Фруктозоолигосахарид утилизируется большинством известных штаммов бифидобактерий, бактероидов, некоторыми штаммами лактобацилл. Распространение и пропаганда употребления фруктозо-олигосахаридов в Японии является частью национальных программ в области здорового питания, что, по мнению специалистов, вносит положительный вклад в обеспечение высокой средней продолжительности жизни.

Инулин в большом количестве присутствует в артишоках, корнях одуванчика и корнях цикория, корнях девясилы, клубнях топинамбура. Вещество является одним из лучших стимуляторов роста бифидобактерий и лактобактерий кишечника. Эксперты полагают, что ежедневное потребление инулина или подобных ему веществ (которые называются фруктанами) должно составлять от 9 до 30 г, чтобы полностью удовлетворить потребности в питании кишечной микрофлоры. Инулин в виде муки из клубней топинамбура входит в состав ряда импортных пребиотиков и биологически активных добавок.

Второй способ воздействия на кишечную микрофлору – потребление живых кишечных микроорганизмов в составе обогащенных пищевых продуктов, таких как, например, бифидокефир, возможно, чем-то полезно, но таким способом не удастся радикально изменить микробный пейзаж. Данным способом можно увеличить концентрацию одного или нескольких микроорганизмов, но для решения

задачи «переформатирования» микробиома – системы, состоящей из многих сотен видов, этого явно недостаточно, потому что ключевой момент в этой проблеме – биоразнообразии микрофлоры. Больше разнообразия – меньше проблем, и наоборот.

В серьезных аналитических обзорах указывают, что, несмотря на огромное количество работ о полезности употребления пробиотиков и для профилактики, и для лечения почти всех человеческих болезней, очень мало кто изучал, насколько изменилась кишечная микрофлора у данных пациентов после назначения препарата. Оказалось, что употребляемые с пищей живые кишечные бактерии должны соответствовать генетически сформировавшейся у данного человека кишечной микрофлоре. В случае несоответствия наблюдается точно такое же отторжение введенной извне микробной культуры, как и в случае пересадки чужеродного органа или ткани. Кроме того, большинство из микроорганизмов, которые необходимы для борьбы с дисбиозом кишечника, не поддаются культивированию, поэтому их присутствие в продуктах, содержащих пробиотики, физически невозможно [32].

В итоге, микроорганизмы, введенные в кишечник в виде пробиотиков, практически никогда там не приживаются, а оказывают эффект только до тех пор, пока продукт потребляется. Более того, описаны случаи развития аутоаллергических заболеваний у пациентов, долгое время лечившихся препаратами живых кишечных микроорганизмов, в частности лактобактерий (журнал «Российские аптеки» № 5, 2003 г.).

Есть технологии создания *аутопробиотиков*. Для этого нужно взять, например, бифидобактерии или лактобактерии от данного человека, вырастить их на специальной селективной среде в огромном количестве и вернуть тому же самому человеку. Говорят, что только в этом случае следует ожидать длительного положительного эффекта. Понятно, что эта технология супергромоздка и неприменима в практике. В этом плане пересадка микробиоты от здорового донора пациенту представляется более технологичной процедурой. Для этого предлагают использовать либо клизмы, либо кишечный зонд, либо колоноскопию, либо капсулы для перорального применения с лиофилизированными фекалиями, полученными от здоровых людей.

Sammarota G. с соавт. (2017) из католического университета del Sacro Cuore в Милане считают, что пересадка микробиоты – один из лучших способов лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* [7]. Такого же мнения придерживается и профессор Карпов И.А., заведующий кафедрой инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, о чем он сообщал вместе с соавторами в одном из номеров газеты «Медицинский вестник» (Республика Беларусь) за 2017 г., назвав метод «крайне перспективным, несмотря на имеющиеся технические трудности его реализации» [2]. Тут, как говорится, выбирать не приходится: летальность этой формы клостридиальной инфекции доходит до 22%. Кстати, главными факторами риска заболевания является системная антибиотикотерапия и длительное нахождение в медицинском учреждении.

Согласно рекомендациям Европейского общества микробиологов и инфектологов, а также American College of Gastroenterology, методом фекальной трансплантации следует лечить неспецифический язвенный колит. Но и это не все. Vgíeze A. и соавт. из Амстердама (2012) утверждают, что это неплохой способ лечения инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом: скорость утилизации глюкозы возросла в 2 раза, параллельно значительно выросла способность кишечной микрофлоры пациента производить масляную кислоту [57]. Если оказалось возможным уменьшить инсулинорезистентность и поднять продукцию масляной кислоты, то есть все основания надеяться на положительный эффект и в предупреждении рака как минимум толстой кишки, а как максимум – всех его форм, связанных с ожирением.

Пища – самое древнее сетевое лекарство?

Джозеф Лоскальйо и Альберт Барабаси из Гарвардского университета в 2011 г. обратили внимание, что в последнее время новые знания из биологии и патофизиологии все с большим и большим трудом пробивают себе дорогу в клиническую практику [36]. Раньше, как у нас принято говорить, было проще: обнаружили какой-либо фермент, цитокин, рецептор или что-то подобное, синтезировали его блокатор, ингибитор и т. п., если препарат не показывает за пределами вредных побочных эффекты – вот оно и готово, новое лекарственное средство. Дальше – работа маркетологов, рекламщиков и распространителей.

По мере того как количество этих лекарственных мишеней возросло до неопределимой величины, возник естественный вопрос: неужели будем ингибировать все, что шевелится? Тем более, от подобной стратегии больных меньше не стало. Основным препятствием на этом пути, по мнению авторов, следует считать неразвитость наших представлений о болезни как о философской категории. Причем первое, что следует ликвидировать для достижения успеха на этом пути, – Oslerian clinicopathological correlation. Прошу прощения у коллег, но русского аналога этому выражению нет.

Уильям Ослер – канадский врач и исследователь, открыл тромбоциты, описал ряд внутренних болезней, является одним из основателей всемирно известного госпиталя Джона Хопкинса в Балтиморе (США) – заслуживает того, чтобы сказать о нем пару слов. В англоязычном медицинском образовании его имя играет такую же роль, если не большую, как и имя Н.И. Пирогова в русскоязычном. Его, без преувеличения, монументальная книга «The principles and practice of medicine», ставшая настольной для нескольких поколений врачей, так впечатлила в свое время Д.Д. Рокфеллера, что он, не долго думая, создал первый в США Институт медицинских исследований, который в 1955 г. превратился в знаменитый Рокфеллеровский университет, давший миру 27 Нобелевских лауреатов, в том числе и лауреата 2017 г. Один американский университет – 27, а вся Россия, СССР и СНГ – только 2! Интересно, каких медицинских профессоров читает Роман Абрамович?

Концепция Ослера, на которой основана вся современная официальная медицина (в том числе отечественная, даже если она об этом и не догадывается), предполагает фокусировать внимание на органе, который поражается на финишном этапе патологического процесса. Соответственно, вся диагностическая

и терапевтическая мощь медицины направляется на этот орган, хотя его лечение практически ничего не дает для коррекции тех молекулярно-биологических, иммунологических и прочих процессов, которые привели его в столь плачевное состояние. Более того, подобные терапевтические стратегии, как правило, могут еще более усугубить имеющиеся физиологические нестыковки. Поэтому часто терапия, даже представляющаяся нам этиотропной, с этой точки зрения является не более чем симптоматической, поскольку место ее приложения — не начало патологического процесса, а его финишный этап. И, соответственно, не следует ждать от нее впечатляющего эффекта, что мы и наблюдаем часто на практике.

Второй вывод следует из первого: если мы концентрируем внимание на конце патологического процесса, а не на его начале, то мы не можем видеть факторы, которые обеспечивают эволюцию от предрасположенности к болезни к ее доклинической стадии и затем к стадии ярких клинических проявлений.

Третий: такой подход отрицает индивидуальные тонкие молекулярные различия (часть из которых сегодня уже доступна для диагностики в клинике) у нескольких пациентов с одним и тем же диагнозом.

Четвертый: при таком подходе нет возможности видеть патологический процесс в его целостности, поскольку очень редко заболевание ограничивается поражением какого-либо одного органа.

Подобно тому как в медицину уже введено понятие микробиом, протеом, интерактом, есть все основания ввести аналогичное понятие для описания всего комплекса заболеваний, к которому предрасположен данный пациент, и часть этих заболеваний у него уже развивается на пока что не визуализируемом уровне. В англоязычном варианте оно уже есть, обозначается словом *disease-ome*. Русского аналога этому слову тоже нет. И вообще (говоря это с болью в сердце), русскоязычная медицинская наука уже практически не оказывает существенного влияния на ход мировых исследований в области биологии и медицины, о чем красноречиво свидетельствует отсутствие русскоязычных аналогов у значительного количества англоязычных биомедицинских терминов. Возможно, эти умственные экзерсисы могут показаться малополезными для практической работы, когда перед нами конкретный пациент, нуждающийся в конкретной помощи, но из этих рассуждений вытекает важнейший вопрос практики.

Как это озвучил Paolo Vineis из Империял Колледж оф Лондон на 8-м Европейском эпидемиологическом конгрессе, состоявшемся в Маастрихте (Голландия), пора наконец покончить с редукционистским подходом к медицине, предполагающим, что есть некие ключевые молекулы, воздействуя на которые можно излечить какое-либо заболевание, то есть пора отказаться от идеи «magic bullet» (магическая пуля), на которой живет (и неплохо!) вся мировая фармакология. Он отметил, что есть целый ряд факторов, которые мы считаем не имеющими отношения к данному заболеванию и каждый из которых в отдельности слабо влияет и на риск заболеть, и на возможность излечиться. Но когда эти малозначимые факторы собираются вместе в большом (точно не известно, каком) количестве, они уже могут активно влиять на вероятность того или иного исхода патологического процесса точно так же, как и те факторы, которые мы, опираясь на старые

взгляды, считаем этиологией того или иного заболевания. С другой стороны, у каждого человека есть некий индивидуальный тотальный патологический процесс — дизизом, который может проявиться у кого-то раком, у кого-то — метаболическим синдромом, а у кого-то — хроническим фарингитом. И, наконец, следует учитывать удаленность действия причинного фактора, то есть например, фактора, действующего в раннем детстве или вообще *in utero* [5].

Решение этой проблемы предлагается в виде сетевой медицины и, соответственно, **сетевой фармакологии**. Что такое сетевая медицина — очень интересная тема, но, к сожалению, нет никакой возможности обсуждать ее в этой статье. Сетевая фармакология предполагает разработку лекарств, которые действовали бы на несколько заранее выбранных мишеней. Фактически любое лекарство действует на большое количество мишеней, но сегодня только одна мишень является терапевтической, остальные — обеспечивают побочные эффекты, ограничивающие применимость лекарственного средства.

По сути, пища — это большой набор веществ, каждое из которых контактирует в организме с какой-то мишенью в течение длительного времени, тем самым способствуя поддержанию определенной сети взаимодействий. Измените этот набор — и со временем будет сформирована новая сеть.

Главное, чтобы новая сеть не стала более патогенной, чем предыдущая. Появится новая сеть взаимодействий — иначе будет реализовываться наследственная предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Поэтому так до сих пор и не удалось получить подтверждение эффективности отдельных нутриентов для профилактики рака доказательными методами, хотя многие из них показывали и показывают хорошие результаты в культурах клеток. При использовании в клинических условиях, как правило, доказательности не получается.

Сейчас можно найти немало научных работ, авторы которых пытаются доказать, что и фитотерапия, и народная медицина, фактически, предлагают лекарства, действующие на уровне сетей. Так что если научная медицина перейдет на сетевой принцип понимания болезни, то может случиться так, что официальная и так называемая нетрадиционная медицина наконец объединятся в единую всеобъемлющую медицинскую науку.

Чтобы облегчить подбор нутриентов для достижения планируемого клинического эффекта, разрабатываются новые интересные методы, которые, возможно, все-таки позволят использовать диету как сетевое лекарство. Подробное описание этой идеи представлено в работах Vadimon L. и соавт. (2017) из Барселоны в январском номере *British Journal of Clinical Pharmacology* [3] и T. Zheng и соавт. (2017; германо-гонконгская команда исследователей) — в сентябрьском номере *Frontiers in Physiology* [62].

Выводы

Пророческая фраза Гипократа о том, что пища должна стать лекарством, сейчас переживает новый пик интереса к себе. Основные надежды возлагаются на системную биологию и сетевую фармакологию, которые обещают представить нам возможность создавать набор

нутриентов с заданными терапевтическими или профилактическими свойствами, индивидуальный для каждого пациента с учетом особенностей его персонального генома. Вот это как раз то, что необходимо для химиопрофилактики рака наиболее безопасным способом — через модификацию питания. Ожиданий много. Какими будут результаты — покажет время.

Список литературы

- Беляев К. Святкувальні закономірності. Закони біології подібні до законів фізики – їм все одно, що нам «все одно». Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017. № 3(100). С. 37–47.
- Карпов И., Горбач Ю., Соловей Н., Левшина Н. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция. Медицинский вестник № 52 от 29.12.2016 и № 53 от 9.01.2017.
- Badimon L., Vilahur G., Padro T. System biology approaches to understand the effects of nutrition and promote health. Br. J. Clin. Pharmacol. 2017. Vol. 83. N1. P. 38–45.
- Blagosklonny M. From rapalogs to anti-aging formula. Oncotarget. 2017. Vol. 8. N 22. P. 35492–35507.
- Bols E., Smits L., Weijnen M. Healthy Living: The European Congress of Epidemiology. Eur. J. Epidemiol. 2015. Vol. 30. N 8. P. 709–1001.
- Briviba K., Pan L., Rechkemmer G. et al. Red wine polyphenols inhibit the growth of colon carcinoma cells and modulate the activation pattern of mitogen-activated protein kinases. J. Nutr. 2002. Vol. 132. N 9. P. 2814–2818.
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017. Vol. 66. N 4. P. 569–580.
- Cordain L., Eaton S., Sebastian A., et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 81. N 2. P. 341–354.
- Cross J., Foss F., Rady J. et al. The isothiocyanate class of bioactive nutrients covalently inhibit the MEK1 protein kinase. BMC Cancer. 2007. Vol. 7. P. 183.
- Dörfler W., Schubert R. Uptake of foreign DNA from the environment: the gastrointestinal tract and the placenta as portals of entry. Wien Dlin. Wochenschr. 1998. Bd. 119. S. 40–44.
- Eaton S., Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. N 5. P. 283–289.
- Ediriweera M., Tennekoon K., Samarakoon S. et al. Protective Effects of Six Selected Dietary Compounds against Leptin-Induced Proliferation of Oestrogen Receptor Positive (MCF-7) Breast Cancer Cells. Medicines (Basel). 2017. Vol. 4. N 3. E56.
- Eriksson J., Haring R., Grarup N. et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. PLoS One. 2017. Vol. 12. N 4. e0176277.
- Espanier R., Klotz A., Draft J. et al. The fate for forage plant DNA in farm animals: a collaborative case-study investigating cattle and chicken fed recombinant plant material. Eur. Food Res. Technol. 2001. Vol. 212. P. 129–134.
- Finamore A., Roselli M., Britti S. et al. Intestinal and peripheral immune response to MON810 maize ingestion in weaning and old mice. J. Agric. Food Chem. 2008. Vol. 56. N 23. P. 11533–11539.
- Fleshner N., Kapusta L., Donnelly B. et al. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination vitamin-E, soy, and selenium. J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. N 17. P. 2386–2390.
- Fritz H., Seely D., Flower G. et al. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer: a systematic review. PLoS One. 2013. Vol. 8. N 11. e81968.
- Gao M., Li B., Yuan W. et al. Hypothetical link between infertility and genetically modified food. Recent Pat. Food Nutr. Agric. 2014. Vol. 6. N 1. P. 16–22.
- Gu L., House S., Prior R. et al. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. J. Nutr. 2006. Vol. 136. N 5. P. 1215–1221.
- Henderson B., Bernstein L., Ross R. et al. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: potential effects on male offspring. British Journal of Cancer. 1988. Vol. 57. P. 216–218.
- Huang S., Houghton P. Mechanisms of resistance to rapamycins. Drug Resist. Updat. 2001. Vol. 4. N 6. P. 378–391.
- Ijssennagger N., Rijniers A., de Wit N. et al. Dietary heme induces acute oxidative stress, but delayed cytotoxicity and compensatory hyperproliferation in mouse colon. Carcinogenesis. 2013. Vol. 34. N 7. P. 1628–1635.
- Jensen K., Panagiotou G., Kouskoumvekaki I. NutriChem: a systems chemical biology resource to explore the medicinal value of plant-based foods. Nucleic Acids Res. 2015. Vol. 43 (Database issue). P. D940–945.
- Jönsson T., Olsson S., Åhrén B. et al. Agrarian diet and diseases of affluence – do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance? BMC Endocr. Disord. 2005. Vol. 5. P. 10.
- Kalaany N., Sabatini D. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. Nature. 2009. Vol. 458. N 7239. P. 725–731.
- Katz T., Liao S., Palmieri V. et al. Targeted DNA Methylation Screen in the Mouse Mammary Genome Reveals a Parity-Induced Hypermethylation of Igf1r That Persists Long after Parturition. Cancer Prev. Res. (Phila). 2015. Vol. 8. N 10. P. 1000–1009.
- Ko K. Plasma phytoestrogens concentration and risk of colorectal cancer in two different Asian populations. Clin. Nutr. 2017. pii: S0261-5614(17)30255-8.
- Konturek P., Haziri D., Brzozowski T. et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 66. N 4. P. 483–491.

- Korde L., Wu A., Fears T. et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. N 4. P. 1050–1059.
- Krauss R., Deckelbaum R., Ernst N. et al. Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation. 1996. Vol. 94. N 7. P. 1795–1800.
- Kwan H., Wu J., Su T. et al. Cinnamon induces browning in subcutaneous adipocytes. Sci. Rep. 2017. Vol. 7 (1). P. 2447.
- Lagier J., Khelaifa S., Alou M. et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. Nat. Microbiol. 2016. Vol. 1. Article number 16203.
- Le Liu R., Scherer B., Mano M. et al. Dietary butyrylated high-amylose starch reduces azoxymethane-induced colonic O(6)-methylguanine adducts in rats as measured by immunohistochemistry and high-pressure liquid chromatography. Nutr. Res. 2016. Vol. 36. N 9. P. 982–988.
- Li Y., Kong D., Bao B. et al. Induction of cancer cell death by isoflavone: the role of multiple signaling pathways. Nutrients. 2011. Vol. 3. N 10. P. 877–896.
- Lindholm M., Marabita F., Gomez-Cabrero D. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. Epigenetics. 2014. Vol. 9. N 12. P. 1557–1569.
- Loscalzo J., Barabasi A. Systems biology and the future of medicine. Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2011. Vol. 3. N 6. P. 619–627.
- MacMahon B., Cole P., Lin T. et al. Age at first birth and breast cancer risk. Bull. World Health Organ. 1970. Vol. 43. N 2. P. 209–221.
- McCarty M. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. Med. Hypotheses. 1990. Vol. 53. N 6. P. 459–485.
- Mehta R., Nishihara R., Cao Y. et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by Fusobacterium nucleatum in Tumor Tissue. JAMA Oncol. 2017. Vol. 3. N 7. P. 921–927.
- Melnik B., John S., Carrera-Bastos P., Cordain L. The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. Nutr. Metab. (Lond). 2012. Vol. 9. N 1. P. 74.
- Netherwood T., Martin-Orue S., O'Donnell A. et al. Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. Nat. Biotechnol. 2004. Vol. 22. P. 204–209.
- Nyante S., Gammon M., Kaufman J. et al. Common genetic variation in adiponectin, leptin, and leptin receptor and association with breast cancer subtypes. Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 129. N 2. P. 593–606.
- Otvos L. Jr., Kovalszky I., Riolfo M. et al. Efficacy of a leptin receptor antagonist peptide in a mouse model of triple-negative breast cancer. Eur. J. Cancer. 2011. Vol. 47. N 10. P. 1578–1584.
- Park H., Kim H., Kim S. et al. Omija fruit ethanol extract improves adiposity and related metabolic disturbances in mice fed a high-fat diet. J. Nutr. Biochem. 2017. Vol. 41. P. 137–141.
- Perfilyev A., Dahlman I., Gillberg L. et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat over-feeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 105. N 4. P. 991–1000.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010. Vol. 464. N 7285. P. 59–65.
- Sakr W., Haas G., Cassin B. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. Journal of Urology. 1993. Vol. 150. P. 379–385.
- Sawada, N. Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. J. Epidemiol. 2017. Vol. 27. N 1. P. 2–7.
- Schubert R., Rentz D., Schmitz B., Dörfler W. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 961–966.
- Seralini G., Cellier D., de Vendomois J. New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2007. Vol. 52. N 4. P. 596–602.
- Sommer F., Stihman M., Ilkayeva O. et al. The Gut Microbiota Modulates Energy Metabolism in the Hibernating Brown Bear Ursus arctos. Cell Rep. 2016. Vol. 14. N 7. P. 1655–1661.
- Song X., Gao H., Lin Y. et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis. Immunity. 2014. Vol. 40. N 1. P. 140–152.
- Spisak S., Solymsi N., Itzès P. et al. Complete genes may pass from food to human blood. PLoS One. 2013. Vol. 8. N 7. e69805.
- Tabung F., Fung T., Chavarro J. et al. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. Int. J. Cancer. 2017. Vol. 140. N 4. P. 764–776.
- Vella V., Nicolosi M., Giuliano S. et al. PPAR-γ Agonists As Antineoplastic Agents in Cancers with Dysregulated IGF Axis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017. Vol. 8. P. 31.
- Veroux M., Corona D., Veroux P. Pregnancy under everolimus-based immunosuppression. Transpl. Int. 2011. Vol. 24. N 12. e115–117.
- Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 913–916.
- Waxler S., Tabar P., Melcher L. Obesity and the time of appearance of spontaneous mammary carcinoma in C3H mice. Cancer Res. 1953. Vol. 13. N 3. P. 276–278.
- Wiels E M., Gudmundsdottir S., Bonfeld-Jrgensen E. Reproductive history and dietary habits and breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. Public Health. 2016. Vol. 137. P. 50–58.
- Yamamoto S., Sobue T., Kobayashi M. et al. Soy, isoflavones and breast cancer risk in Japan. Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer Cardiovascular Diseases Group. J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. N 12. P. 906–913.
- Yang M., Kenfield S., Van Blarigan E. et al. Dietary patterns after prostate cancer diagnosis in relation to disease-specific and total mortality. Cancer Prev. Res. (Phila). 2015. Vol. 8. N 6. P. 545–551.
- Zheng T., Ni Y., Li J., et al. Designing Dietary Recommendations Using System Level Interactions Analysis and Network-Based Inference. Front. Physiol. 2017. Vol. 8. P. 753.