

Д.Б. Корман

СРЕДСТВА АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА: PC-SPES-ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

PC-SPES, представляющий собой смесь экстрактов 8 лечебных растений, используемых в традиционной китайской медицине, производится и распространяется как биологически активная (пищевая) добавка с рекомендацией применения при лечении рака предстательной железы (РПЖ). В экспериментах *in vitro* показана способность PC-SPES подавлять пролиферацию опухолевых клеток разных опухолей, в первую очередь РПЖ, в опытах *in vivo* — способность тормозить рост этой опухоли. Механизм противоопухолевого действия связывают как с эффектом фитостероидов (не исключая контаминации диэтилстильбэстролом), так и с непосредственным цитостатическим эффектом, реализуемым по разным механизмам. Основным эффектом, наблюдаемым при клиническом применении, является снижение уровня ПСА в крови и улучшение качества жизни больных, как при гормоночувствительном, так и при гормонорезистентном РПЖ. Клинические испытания были немногочисленными, как правило, нерандомизированными и неконтролируемыми. Мнения о практической значимости PC-SPES противоречивы.

Ключевые слова: PC-SPES, рак предстательной железы, альтернативная терапия.

В альтернативной лекарственной терапии рака (АЛТР) широко используется большее количество разнообразных средств, приготовляемых из «лечебных растений». Как правило, они распространяются в качестве биологически активных (пищевых) добавок, хотя в указаниях к их применению на одном из первых мест стоит лечение тех или иных злокачественных опухолей. Интерес к подобным препаратам со стороны больных, во многом иницируемый и подогреваемый средствами массовой информации, стимулировал проведение разнообразных экспериментальных исследований, посвященных изучению их противоопухолевых свойств и механизмов действия. Результаты этих исследований отражены в большом числе научных публикаций, в том числе в рецензируемых изданиях

с высоким импакт-индексом. Имеются публикации и о результатах клинического применения этих средств у больных различными опухолями, в том числе и результаты специальных клинических исследований.

Характерным примером такого рода средств является препарат PC-SPES, который применяется как средство АТ больных раком предстательной железы (РПЖ) (PC – prostate cancer, SPES – по латыни «надежда») [26]. PC-SPES – это патентованная смесь экстрактов 7 растений, применяемых в традиционной китайской медицине, и экстракта плодов карликовой пальмы, растущей на западном побережье Америки, которые издавна использовали в лечебных целях индейские племена Северной Америки (табл. 1) [19,21,31]. Все ингредиенты, составляющие PC-SPES, по отдельности и в различных комбинациях в течение столетий используются в традиционной медицине в Китае, Японии для лечения различных заболеваний, в том числе злокачественных опухолей.

Таблица 1. Индивидуальные компоненты PC-SPES

Индивидуальный ингредиент	Основные действующие вещества, обладающие противоопухолевыми свойствами
Шлемник байкальский (Scutellariae.baicalensis)	Флавоноиды (байкалин)
Прутьевик сизочашечный (Rabdosia)	Дитерпеноиды (оридонин, поницидин)
Трутовник лакированный (Ganoderma lucidum, Reishi mushroom)	Тритерпеноиды (ганодеровые кислоты), полисахариды (ганополы),
Карликовая пальма (Serehoa repens)	Фитостеролы (β-ситостерол), жирные кислоты
Вайда красильная (Isatis tinctoria)	Бета-стеролы (индирубин, глюкобрассинин)
Хризантема (Chrysanthemum indicum)	—
Солодка (Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza uralensis)	Сапонины (глицирризиновая кислота), флавоноиды (глицирризин, ликохалкон-А)
Женьшень (Panax ginseng, Panax quiquueflius, Panax pseudoginseng)	Сапонины (тритерпеновые гликозиды — гинсенозиды)

PC-SPES предложили в начале 1990-х годов S.Chen (химик из США) и X.Wang (специалист по традиционной китайской медицине из Шан-

хая). Идея заключалась в объединении традиционной китайской медицины с западными технологиями создания и изучения лекарственных препаратов. В 1997 г. препарат был запатентован и стал производиться калифорнийской компанией BotanicLab как биологически активная добавка « для оздоровления предстательной железы», хотя фактически сразу стал средством АТ РПЖ [51]. Одновременно стали публиковаться результаты научных исследований эффективности и механизмов действия PC-SPES, в результате чего исследователи и врачи стали рассматривать его как первый противоопухолевый лекарственный препарат, пришедший из альтернативной медицины.

Производственный процесс изготовления PC-SPES включает в себя экстрагирование растительного сырья, собранного в специальных районах Китая и США, причем для каждого ингредиента готовились отдельные экстракты, которые высушивались, смешивались и расфасовывались в капсулы по 320 мг. Этим PC-SPES отличается от многих других средств традиционной китайской медицины, которые получают при экстрагировании смеси трав. Такая технология позволила (по мнению авторов) применить при экстракции каждого ингредиента методики, обеспечивающие оптимальный выход веществ, имеющих наиболее важное значение для проявления противоопухолевой активности. Каждая партия PS-SPES стандартизовалась на противоопухолевую активность, которую оценивали по дозе, вызывающей 50%-е ингибирование роста клеток линии LNCaP (клетки андроген-зависимого РПЖ человека) и клеток линии DU-145 (андроген-независимый РПЖ).

До 2001 г. PC-SPES рассматривался как существенный вариант лечения больных РПЖ [37]. В 2001 г. в интернете появились сообщения, в которых высказывалось предположение, что эффективность PC-SPES при РПЖ обусловлена наличием в нем диэтилstilбэстрола (ДЭСЭ). Действительно, несколько исследований образцов разных партий препарата, выполненных в независимых лабораториях, показали наличие в некоторых партиях разных количеств не только ДЭСЭ, но и варфарина и индометацина [51]. Появление синтетического эстрогена в препарате из природного сырья не могло быть объяснено его экстракцией из растений, входящих в состав PC-SPES [16].

Результаты этих исследований были расценены, как намеренная и скрытая контаминация препарата рецептурными лекарственными средствами, на основании чего производство и распространение PC-SPES в 2002 г. было запрещено FDA, поскольку на этикетках и в описании PC-SPES не указывалось на присутствие этих

препаратов и на возможные побочные явления от их применения. Одновременно Национальный Центр сопроводительной и альтернативной терапии Национального Института здоровья США прекратил финансирование исследования препарата [51].

Следует заметить, что, по мнению ряда экспертов, количественное содержание ДЭСЭ, обнаруженное в некоторых партиях PC-SPES, было слишком мало, чтобы этим объяснить терапевтический эффект препарата и вызываемые им побочные явления [13, 43]. При исследовании цитотоксических и проапоптотических эффектов PC-SPES на клетках мелкоклеточного рака легкого человека показано, что вызывающие 50%-е подавление пролиферации дозы ДЭСЭ, индометацина и варфарина на порядки превосходят содержание этих веществ в дозах PC-SPES, приводящих к аналогичному эффекту. Более того, добавление этих препаратов в партию PC-SPES, не содержащую контаминантов, не меняло цитотоксичности PC-SPES [43].

Спустя некоторое время финансирование исследований PC-SPES было возобновлено, а производство препарата продолжено, правда, под другими названиями (PC-HOPE, PC-CARE) [35]. С 2005 г. препарат под названием «PC-Spes, новая формула» («PC-Spes 2») с тем же набором ингредиентов стал производиться в Нидерландах и Великобритании и, как пищевая добавка, появился на рынках Европы. Исследование партий этих препаратов показало, что в них не содержится примеси каких-либо рецептурных лекарств. В отличие от PC-SPES, который стандартизовали по содержанию двух веществ с доказанной антипролиферативной активностью (baicalin и oridonin), содержащихся в 2 растениях, входящих в состав PS-SPES, каждая партия PC-Spes2 контролировалась по содержанию 5 веществ (baicalin, oridonin, wogonin, isoliquiritigenin, Licochадcone A) [45, 47].

Состав PC-SPES по содержанию различных веществ весьма сложен, в препарате находят флавоноиды, ди- и тритерпены, сапонины, фитостеролы, алкалоиды, полисахариды, аминокислоты, а также микроэлементы (селен, кальций, цинк, магний, медь). Очевидно, это обусловлено сложным составом входящих в него ингредиентов, каждый из которых обладает разнообразной биологической активностью, в том числе такой, которая может вести к подавлению роста опухолевых клеток (табл. 1) [8]. Следует отметить, что экспериментальное изучение противоопухолевых свойств и механизмов действия PC-SPES началось после того, как препарат появился на рынке в качестве пищевой добавки для лечения РПЖ. Очевидно, с этим связано то, что большинство экспериментальных исследований PC-

SPES проводилось с клетками РПЖ, при этом в основном использовались клетки РПЖ человека линий LNCaP (гормоно-зависимый РПЖ), PC-3 (гормоно-независимый РПЖ) и DU 145 (гормоно-независимый РПЖ).

С самого начала клинического применения PC-SPES, еще до обнаружения в нем ДЭСЭ, было высказано предположение, что эффективность препарата при РПЖ обусловлена наличием в нем фитоэстрогенов и, следовательно, механизм действия препарата связан с обычным влиянием эстрогенов на клетки РПЖ [12]. Получен ряд экспериментальных данных, указывающих на справедливость этого предположения.

На разных моделях показано, что PC-SPES действительно проявляет эстрогеноподобное действие. R.di Paola с соавт. [14] в опытах с эстрогено-зависимой линией дрожжей Y253 с помощью β-галактозидазного теста обнаружили, что эстрогеновая активность 1/200 терапевтической дозы (320 мг) PC-SPES, соответствовала активности 1nM концентрации эстрадиола. Пересчет реального количества PC-SPES и эстрадиола, которые в этих опытах проявили равную эстрогеновую активность, показал, что активность PC-SPES почти на 6 порядков меньше активности эстрадиола. Одинаковый эффект регистрировался при концентрации PC-SPES равной 0,5 мг/мл и концентрации эстрадиола $2,72 \times 10^{-7}$ мг/мл [36].

Введение PC-SPES овариоэктомированным мышам линии CD-1 приводило к достоверному увеличению массы матки ($76,9 \pm 12,1$ мг против $16,5 \pm 3,2$ мг в контроле) ($p=0,008$) [14]. У мышей-самцов с трансплантированным РПЖ линии PC-3, получавших PC-SPES, обнаружено достоверное уменьшение, по сравнению с контролем, веса яичек, предстательной железы, мочевого пузыря и семенных пузырьков [10,11].

При исследовании уровня тестостерона в крови больных РПЖ, получавших PC-SPES, у всех 8 обследованных пациентов зафиксировано снижение количества тестостерона до уровня, достигаемого у аналогичных больных при применении Лейпролида (агонист лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона). Через 3 нед. после прекращения приема PC-SPES во всех случаях наблюдался рост уровня тестостерона. Необходимо отметить, что при анализе использованных образцов препарата с помощью масс-спектрометрии, жидкостной и газовой хроматографии обнаружено, что они содержат эстрогеноподобные органические соединения, отличные однако от ДЭСЭ, эстрадиола и эстрогена [11].

Не подтверждают предположение об эстрогеноподобной активности PC-SPES результаты экспериментов, выполненных на крысах (самцах и самках) с двумя партиями PC-SPES, одна из

которых содержала ДЭСЭ, а другая не содержала. Введение самцам препарата из партии, не содержащей ДЭСЭ, не влияло на вес андроген-зависимых органов, не снижало уровень в крови половых гормонов и лютеинизирующего гомона, не увеличивало вес матки у самок. Препарат из контаминированной партии оказывал все эти эффекты, аналогично чистому ДЭСЭ. По мнению авторов, эти результаты однозначно указывают на то, что эстрогеновый эффект PC-SPES обусловлен исключительно контаминацией ДЭСЭ [50].

Ряд исследований был предпринят для доказательства гипотезы, согласно которой противоопухолевая активность PC-SPES при РПЖ обусловлена не только эстрогено-подобным действием входящих в него веществ. При сравнении влияния эстрадиола в концентрации 1nM и PC-SPES в количестве эквивалентном 1 nM эстрадиола на культуру клеток LNCaP, растущих в стероид-профицитной среде FBS и стероид-дефицитной среде CS-FBS, обнаружены существенные различия в действии PC-SPES и эстрадиола. PC-SPES подавлял пролиферацию клеток, растущих в обеих средах, тогда как эстрадиол не оказывал влияния на клетки, растущие в среде FBS, и увеличивал на 45% рост клеток в среде CS-FBS. В обеих средах эстрадиол приводил к возрастанию секреции ПСА, тогда как PC-SPES подавлял секрецию ПСА. PC-SPES и эстрадиол различались также по влиянию на внутриклеточную экспрессию ПСА и андрогеновых рецепторов. По мнению авторов, полученные результаты указывают на существенные различия в механизмах антипролиферативного и ген-модулирующего эффектов PC-SPES и эстрадиола [18].

Эксперименты *in vitro* на разных клеточных линиях показывают, что водные и этанольные экстракты PC-SPES, вводимые в культуральную среду, вызывают множество биологических ответов, которые могут иметь значение для проявления противоопухолевой активности, в частности при РПЖ. Они включают нарушение прохождения клеток по клеточному циклу, подавление экспрессии андрогеновых рецепторов, модулирование ряда сигнальных и метаболических путей, индуцирование апоптоза [4-6, 8,17, 25, 28, 29, 37, 40, 51].

M.Bonham и соавт. [5] исследовали влияние PC-SPES на уровень экспрессии нескольких тысяч генов в клетках разных опухолей, включая андроген-зависимый РПЖ (линии LNCaP) и андроген-независимый РПЖ (линии Du-145 и P-3). В клетках РПЖ обнаружены изменения в экспрессии 156 генов (как в сторону повышения, так и в сторону подавления), регулирующих структуру клеток, контролирующую клеточный цикл, метаболизм клеток, апоптоз, иммунный

ответ, клеточный стресс и андрогеновую регуляцию. Это подтверждает предположение, что сложный химический комплекс может вести к цитотоксичности по многим механизмам. Показано, что профиль изменений генов различен при культивировании клеток с PC-SPES или с ДЭСЭ.

Изменения в экспрессии генов обнаружены в клетках и других опухолей, включая РМЖ (клетки гормоночувствительной линии MCF-7 и гормонорезистентной линии T47D), рак печени (линия HepG2), опухоль мозга (линия U 87) [4].

Выполнено большое число различных экспериментов, результаты которых указывают на цитотоксическую активность и способность PC-SPES подавлять пролиферацию клеток РПЖ *in vitro* и рост этой опухоли *in vivo*. При инкубировании клеток РПЖ линии LNCaP в течение 4-6 дней с этанольным экстрактом PC-SPES ингибирование роста клеток коррелировало со снижением на 60-70% экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток. Одновременно отмечалось подавление секреции ПСА на 60-70% и снижение на 20-40% уровня внутриклеточного ПСА. После 24-часовой инкубации клеток с PC-SPES регистрировалось подавление экспрессии андрогеновых рецепторов на 60% [18].

Противоречивые мнения существуют относительно активности PC-SPES при андрогенчувствительном и андроген-резистентном РПЖ. Одинаковая цитотоксичность PS-SPES по отношению к клеткам резистентным и чувствительным к андрогеновой регуляции показана оценкой клоногенности клеток РПЖ трех линий (LNCaP, PC-3, DU-145) при культивировании их в мягком агаре в присутствии PC-SPES. Обнаружено дозо-зависимое ингибирование образования колоний клетками всех 3 линий, при этом как андроген-зависимые (LNCaP), так и андроген-независимые клетки (PC-3 и DU-145) оказались по этому тесту одинаково чувствительными [25].

Однако, de la Taitt и соавт. [9,10] обнаружили, что при концентрации PC-SPES в культуральной среде равной 2 $\mu\text{L}/\text{ml}$ гибель клеток регистрируется лишь в андроген-чувствительной линии LNCaP, тогда как в андроген-резистентных линиях (DU-145, PC-3) клетки гибнут только при концентрации PC-SPES 4-6 $\mu\text{L}/\text{ml}$.

В то же время имеются данные, что клетки андроген-независимого РПЖ более чувствительны к PC-SPES, нежели андроген-зависимые клетки. M. Vonnhan и соавт. [4] обнаружили, что 50%-е ингибирование роста клеток LNCaP достигалось в их экспериментах при концентрации PC-SPES равной 5 $\mu\text{L}/\text{mL}$, а клеток DU-145 — 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Культивирование клеток гормоно-рефрактерного РПЖ линии PC-3 в присутствии

PC-SPES приводило не только к ингибированию роста клеток, но и к их апоптотической гибели [15].

Известно, что при конститутивной или приобретенной рефрактерности РПЖ к андрогеновой абляции может сохраняться транскрипционная активность, регулируемая андрогеновыми рецепторами, что ведет к пролиферации клеток гормоно-независимого РПЖ. Поэтому инактивация или удаление (прекращение экспрессии) андрогеновых рецепторов рассматривается как один из путей подавления роста гормоно-резистентного РПЖ [2]. Установлено, что способность PC-SPES подавлять экспрессию андрогеновых рецепторов опосредована действием некоторых входящих в его состав веществ с антипролиферативным действием (байкалин, оридонин) (табл.1) [7].

Антипролиферативная активность PC-SPES коррелирует со способностью препарата влиять на клеточный цикл. В нескольких исследованиях показано, что обработка PC-SPES клеток РПЖ приводит к блоку клеточного цикла в фазе G1/S [20, 25, 28]. Известно, что критическим событием в клеточном цикле для прохождения клетки из фазы G1 в фазу S является фосфорилирование белка РБ (продукт гена ретинобластомы), а появление гипофосфорилированного белка ведет к блоку цикла. На культуре клеток LNCaP показано, что подавление роста клеток под влиянием PC-SPES сопровождается уменьшением на 30-90% экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток, чему предшествует нарушение фосфорилирования белка РБ с появлением гипофосфорилированных форм. Эти данные дают основания полагать, что PC-SPES вызывает блок цикла в G1/S в результате подавления фосфорилирования белка, контролируемого геном *РБ* [28].

Фосфорилирование этого белка в процессе клеточного цикла определяется циклин-зависимыми киназами, представляющими собой комплекс циклина с киназами (cdk), например циклин D/cdk4/6, циклин E /cdk4 и др. В пролиферирующих популяциях имеется высокий уровень циклина D в клетках, находящихся в фазах G1 и G2 [1].

При обработке клеток LNCaP введением в культуральную среду PC-SPES в концентрации 3 $\mu\text{L}/\text{ml}$ обнаружено зависимое от времени воздействия снижение экспрессии циклина D, циклина E и cdk4 [28].

При исследовании влияния PC-SPES на экспрессию 96 генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла (методом оценки экспрессии клонированной ДНК), обнаружено усиление экспрессии белка p21. Следует отметить, что p21 также ингибирует фосфорилирование белка РБ, блокируя активность комплексов циклин-зависи-

мых киназ. Одновременно отмечено снижение экспрессии 16 генов, в число которых входят гены, кодирующие экспрессию белков, участвующих в убихинон-зависимом протеолизе клеточных белков. Результатом может быть еще большее увеличение в клетке содержания p21 [28].

Таким образом, антипролиферативная активность PC-SPES опосредована уменьшением экспрессии циклинов D, E и cdk4, усилением экспрессии p21, в результате чего происходит дефосфорилирование белка РБ и, как следствие, клеточный цикл блокируется в точке G1/ S. Схематично этот механизм воздействия PC-SPES на клеточный цикл представлен на рис.1.

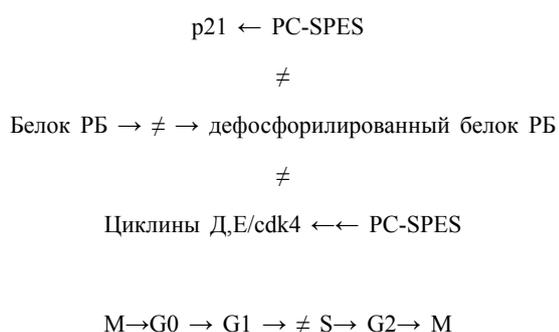


Рис.1 Блокирование PC-SPES клеточного цикла в фазе G1/S

Получены данные, показывающие что воздействие PC-SPES на клетки разных опухолей ведет к снижению экспрессии генов α -тубулина и β -тубулина, т.е. препарат может быть отнесен к противоопухолевым препаратам, влияющим на микротубулярный аппарат клетки. Обработка PC-SPES клеток РПЖ в течение 24-48 ч снижает уровень иРНК α -тубулина и β -тубулина в клетках в 7 раз. Аналогичный эффект наблюдался и в клетках других опухолей. С помощью непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к α -тубулину показано, что 8-часовая инкубация клеток LNCaP с PC-SPES приводит к началу разрушения микротрубочек, через 12 ч микротрубочки более не образуют упорядоченные структуры, а через 24 ч микротрубочки полностью разрушены. Следует отметить, что использованные в этом исследовании партии PC-SPES, не содержали определяемых количеств ДЭСЭ. Предполагается, что эти эффекты обусловлены действием входящих в состав PC-SPES компонентов, сходных с винкаалкалоидами [5].

Одним из главных проявлений противоопухолевого действия PC-SPES при РПЖ является снижение уровня ПСА. Этот эффект связывают с вызываемым PC-SPES блокированием связывания андрогеновых рецепторов с андроген-реа-

гирующими элементами гена ПСА, что ведет к ингибированию транскрипционной активности этого элемента и, как следствие, к блокированию экспрессии ПСА [2, 23].

Подавление клеточной пролиферации при культивировании с PC-SPES отмечено и на ряде клеточных линий других опухолей – рака молочной железы (линии MCF-7 и T47-D), нейроэпителиомы (SK-N-MC), меланомы (Cole 38), гистиоцитарной лимфомы (U937), лейкоза (HL-60 и MOLT-4), рака толстой кишки (SW480, SW620, DLD-1), опухолей головы-шеи (FADU), рак гортани (HLac79, HLac79-clone 1), мелко-клеточного рака легкого (H69, H69VP), рака поджелудочной железы [17, 42, 45, 46].

Антипролиферативное действие PC-SPES обычно коррелировало с появлением признаков индукции апоптоза. Наиболее часто регистрируемые механизмы индукции апоптоза заключались в изменении соотношения про-и анти-апоптотических белков. Как правило, в этих экспериментах отмечалось снижение экспрессии и активности Bcl-2 и Bcl-6 и увеличение экспрессии Bax, p53, p21 [6, 25, 29].

На клетках РПЖ линии LNCaP показано, что эффективность индивидуальных экстрактов, составляющих PC-SPES, не всегда совпадает с активностью их смеси в виде PC-SPES (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение цитостатической активности PC-SPES и входящих в его состав индивидуальных экстрактов на культуре LNCaP [22].

Экстракты	Торможение пролиферации клеток
PC-SPES	72-80%
Хризантема (Chrysanthemum indicum, Dendraderma)	82,5%
Женьшень (Panax ginseng, Panax quiquueflius, Panax pseudoginseng)	80,9%
Солодка (Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza uralensis)	73%
Пруттьевик сизочашечный (Rabdosia)	70,8%
Шлемник байкальский (Scutellaria baicalensis)	66,5%
Трутовник лакированный (Ganoderma lucidum, Reishi mushroom)	63,5%
Вайда красильная (Isatis tinctoria)	50,0%
Карликовая пальма (Serenoa repens)	14,5%

Видно, что только половина индивидуальных экстрактов, входящих в PC-SPES, способны существенно подавлять пролиферацию клеток андроген-чувствительного РПЖ; остальные показали в этом эксперименте лишь незначительную цитостатическую активность.

Исследование влияния индивидуальных экстрактов на экспрессию ПСА в этом же эксперименте дало противоположные результаты. Снижение интрацеллюлярного содержания ПСА и его секреции отмечено при действии экстрактов с не очень высокой цитостатической актив-

ностью (Glycyrriza, Scutellaria, Serenoa), тогда как остальные экстракты усиливали экспрессию ПСА. Обращает на себя внимание, что экстракт Serenoa, практически не подавлявший рост клеток, существенно снижал уровень ПСА. По мнению авторов, полученные данные не дают оснований считать, что активность PC-SPES обусловлена эффектом какого-либо индивидуального экстракта [22].

Несколько экспериментальных исследований *in vivo* было посвящено оценке противоопухолевого эффекта PC-SPES при РПЖ. Практически во всех исследованиях показано, что применение препарата приводит к торможению роста трансплантированных опухолей, в том числе гормоно-рефрактерных (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность PC-SPES при РПЖ в экспериментах *in vivo*

Модель	Эффект	Автор
Ксенографты на мышах андроген-независимого РПЖ CWR22R	Торможение роста опухолей	[5]
Подкожная трансплантация клеток РПЖ крысам	Снижение вероятности развития опухолей. Торможение роста опухолей	[51]
Трансплантация РПЖ PC-2 иммунодефицитным мышам	Статистически недостоверное торможение роста опухолей	[10, 11, 25]
Трансплантация РПЖ DU-145 иммунодефицитным мышам	Торможение роста опухолей	[25]
Крысы Dunning R3227	Снижение частоты возникновения спонтанных опухолей ПЖ	[49]
Внутрикожная трансплантация клеток РПЖ линии MAT-LyLu крысам Copenhagen	Предотвращение появления первичных опухолей и легочных метастазов у части животных	[49]

Данные о результатах **клинического изучения** PC-SPES отражены в большом числе публикаций, причем практически все они посвящены описанию клинического опыта применения препарата исключительно у больных РПЖ. Клинические исследования, как правило, нерандомизированные, немногочисленны.

Основным клиническим проявлением эффективности PC-SPES при РПЖ, является зафиксированное в разных исследованиях существенное снижение в крови уровня ПСА, которое наблюдалось у большинства больных андроген-зависимым РПЖ и у почти половины больных с андроген-независимым РПЖ (табл. 4). Медиана длительности этого эффекта составляла от 10 недель до 1 года. В некоторых исследованиях отмечались весьма длительные эффекты. de Taille и соавт. [10,11] сообщили, что у 88% леченных ими больных уменьшение уровня ПСА сохранялась более 12 мес. после начала приема PC-SPES.

Как правило, снижение уровня ПСА сочеталось с улучшением качества жизни пациентов (уменьшение болевого синдрома, снижение по-

требности в анальгезии, улучшение функционального, эмоционального, физического статуса) [10, 11, 24, 29, 30, 34, 36, 37, 51].

Таблица 4. Влияние PC-SPES на уровень ПСА в крови больных РПЖ

Характер исследования	Характеристика и число больных	Результаты	Авторы
Ретроспективный анализ	Гормоно-рефрактерный РПЖ – 33 больных	Снижение уровня ПСА у 69%; снижение > 50% у 37%	[32]
Проспективное нерандомизированное	Прогрессирование после гормонотерапии – 69 больных	Снижение уровня ПСА через 2 мес. у 87%, через 6 мес. – у 78%	[11]
Проспективное нерандомизированное	Прогрессирование после гормонотерапии – 16 больных	Снижение уровня ПСА > 50% у 80%	[36]
II фаза	Гормоно-чувствительный РПЖ – 33 больных Гормоно-рефрактерный РПЖ – 37 больных	Снижение уровня ПСА >80% у 100% Снижение уровня ПСА >50% у 54%	[48]
Пилотное исследование PC-Spes2	Гормоно-рефрактерный РПЖ – 17 больных.	Снижения уровня ПСА > 50% не отмечено	47]
Сравнительное мультицентровое рандомизированное (сравнение с ДЭСЭ)	Гормоно-рефрактерный РПЖ – 90 больных	PC-SPES – снижение уровня ПСА > 50% в 40% случаев ДЭСЭ – снижение уровня ПСА > 50% в 24% случаев	[33]

Сравнительное мультицентровое рандомизированное исследование, целью которого было сравнение эффективности PC-SPES и диэтилстильбэстрола, является, по-видимому, единственным клиническим исследованием PC-SPES, соответствующим требованиям доказательной медицины. Установлено, что по степени снижения уровня ПСА в крови PC-SPES превосходит ДЭСЭ. Уменьшение уровня ПСА в сыворотке крови на 50% и > зарегистрировано у 40% больных, получавших PC-SPES (по 3 капсулы 3 раза в день) и у 24%, леченных ДЭСЭ (по 3 мг в день). Медиана времени до прогрессирования в первой группе равнялась 5,5 мес., во второй – 2,9 мес. Побочные явления в сравниваемых группах были примерно одинаковы, хотя надо отметить, что побочных явлений 4-й степени в группе ДЭСЭ не зарегистрировано, а в группе PC-SPES у 2 пациентов развилось кровотечение 4-й степени тяжести [33].

Исследование было прекращено досрочно, т.к. при анализе партий PC-SPES, использованных в исследовании, были обнаружены разные количества ДЭСЭ, что, по мнению исследователей, могло помешать правильной интерпретации результатов. Однако следует заметить, что содержание ДЭСЭ в PC-SPES было значительно меньше терапевтических доз ДЭСЭ – колеба-

лось от 0,01% до 3,1% от суточной дозы ДЭСЭ, которую получали больные, рандомизированные в группу ДЭСЭ. Это дает основания полагать, что более высокую эффективность РС-SPES в этом исследовании нельзя объяснить только наличием в препарате ДЭСЭ [33].

Описано несколько случаев объективно эффекта – уменьшение метастазирования в кости (по данным сканирования костей), исчезновение опухолевого поражения мочевого пузыря (по данным компьютерной томографии) [36, 48].

Имеющиеся данные дали основания многим исследователям полагать, что при оценке эффекта по снижению уровня ПСА в сыворотке крови, эффективность РС-SPES при гормоно-резистентном РПЖ сопоставима со стандартным гормональным лечением 2-й линии и химиотерапией. С точки зрения больных РС-SPES даже предпочтительнее, так как позиционируется как «природное средство», что всегда импонирует пациентам. Однако серьезным отрицательным моментом следует считать нестандартность разных партий препарата и его достаточно высокую стоимость [33].

Основные **побочные явления** от приема РС-SPES больными РПЖ характерны для природных и синтетических эстрогенов — гинекомастия, «приливы», снижение либидо. Прием препарата в 4%-6% случаев сопровождался тромбообразованием, для предупреждения которого в препарат, вероятно, и добавили варфарин [29, 30, 34, 48]. Описаны случаи тромбоэмболии легочной артерии [44], тромбоза вен конечностей [11], диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [27]. Частота развития этих осложнений при применении РС-SPES меньше наблюдаемой при применении ДЭСЭ. В рандомизированном сравнительном исследовании РС-SPES и ДЭСЭ тромбоэмболические осложнения 3 степени наблюдались в 2% случаев в группе РС-SPES и в 9% случаев среди леченных ДЭСЭ [33]. Описано несколько случаев кровотечения, обусловленного, повидимому, присутствием антикоагулянта.

РС-SPES принимали и продолжают принимать тысячи больных [24, 34]. Например, в 2002 г. в США ~ 10 000 больных РПЖ использовали РС-SPES, часто в дополнение к стандартному лечению или вместо стандартного лечения [51]. По данным опросов пациентов число положительных оценок результатов лечения достигало 90%, при этом некоторые больные принимали РС-SPES в течение 2-4 лет [38,39].

Ряд специалистов считает, что можно рассматривать РС-SPES как полезное дополнительное средство для лечения больных распространенным РПЖ, особенно в гормоно-рефрактерных

случаях, учитывая эффективность и сравнительно невысокую токсичность препарата [13, 24, 29, 34, 35, 47, 48]. Одним из аргументов для подобных заключений является понимание, что у подобных больных не остается никакого другого выбора, кроме значительно более токсичной химиотерапии [41].

Подводя итог анализу результатов клинических испытаний РС-SPES, следует отметить, что, во-первых, они были немногочисленны, а во-вторых, имели ряд общих недостатков. Как правило, они включали небольшое число пациентов, что не позволяло проводить их стратификацию, необходимую для более точной интерпретации результатов. Практически все исследования, даже проспективные, не были рандомизированными и контролируемые. Для лечения больных во всех исследованиях применялись одинаковая доза и режим введения препарата (по 3 капсулы, содержащие 320 мг сухого экстракта РС-SPES трижды в день). Специального исследования по определению наиболее эффективной дозы и режима не проводилось. Не установлена также максимальная продолжительность лечения, а сроки наблюдения за больными были небольшими (не более двух лет).

Все эти недостатки, естественно, не позволяют сделать обоснованное заключение о реальной эффективности РС-SPES при РПЖ и рекомендовать практическое применение препарата, как лекарственного средства. В то же время обращает на себя внимание то, что в разных исследованиях получены в целом весьма близкие результаты, что можно расценить, как указание на их достоверность.

В заключение следует отметить одно положительное следствие истории РС-SPES. Результаты экспериментального и клинического изучения этого средства стимулировали в последние годы проведение на современном уровне многочисленных исследований, направленных на изучение противоопухолевых свойств, мишеней и механизмов действия биологически активных веществ, входящих в состав индивидуальных компонентов РС-SPES (напр. [3]). Основной целью этих исследований является обнаружение природных соединений, которые могут стать основой для создания новых эффективных противораковых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. — М.: Практическая медицина. — 2006. — 503 с.
2. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. — М.: Практическая медицина. — 2010. — 393 с.
3. Bigler D., Gulding K.M., Dann R. et al. Gene profiling and promoter reporter assays: novel tools for com-

- paring the biological effects of botanical extracts on human prostate cancer cells and understanding their mechanisms of action // *Oncogene*.- 2003. — Vol. 22. — P. 1261-1272.
4. Bonham M., Arnold H., Montgomery B., Nelson P.S. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3920-3924.
 5. Bonham M., Galkin A., Montgomery B. et al. Effects of the herbal extract PC-SPES in microtubul dynamics and paclitaxel mediated prostate tumor growth inhibition // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1641-1647.
 6. Chen S. In vitro mechanism of PC-SPES // *Urology.* — 2001. — Vol. 58. — P. 28-35.
 7. Chen S., Gao J., Halicka H.D. et al. Down-regulation of androgen-receptor and PSA by phytochemicals // *Int. J. Oncol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 405-411.
 8. Darzynkiewicz Z., Traganos F., Wu J.M., Chen S. Chinese herbal mixture PC-SPES in treatment of prostatic cancer (review) // *Int. J. Oncol.* — 2000. — Vol. 17. — P. 729-736.
 9. de la Tailt A., Hayek O.R., Buttyan R. et al. Effects of a phytotherapeutic agent, PC-SPES, on prostate cancer: preliminary investigation on human cell lines and patients // *BJU Int.* — 1999. — Vol. 84. — P. 845-850.
 10. de la Tailt A., Hayek O.R., Burchardt M. et al. Role of herbal compounds (PC-SPES) in hormone-refractory prostate cancer: two case reports // *J. Altern. Complement. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 449-451
 11. de la Tailt A., Buttyan R., Hayek O.R. et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 1229-1234.
 12. de Lemos M.L. Herbal supplement PC-SPES for prostate cancer // *Ann. Pharmacother.* — 2002 - Vol. 36. — P. 921-926.
 13. Dharmananda S. Questionable cancer therapies: PC-SPES // <http://www.itmonline.org/arts.pcspes.htm>. — aprl.2002.
 14. Di Paola R.S., Zhang H., Labert G.H. et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 785-796.
 15. Du G., Zhang Z.W., Zhang Y.K., Guo J.M. Chinese herbal medicine PC-SPES induces the apoptosis of androgen-independent prostate carcinoma cell line PC-3 // *Zhonghua Nan Ke Xue.* — 2007. — Vol. 13. — P. 563-567.
 16. Gans E.S., Coldenber S.L., Brown P.H. Mass spectral analysis of PC-SPES confirms the presence of diethylstilbestrol // *Can. J. Urol.* — 2002. — Vol. 9. — P. 1684-1688.
 17. Halicka H., Ardelt B., Juan G. et al. Apoptosis and cell cycle effects induced by extract of the chinese herbal preparation PC-SPES // *Int. J. Oncol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 437-448.
 18. Hsieh T., Chen S.S., Wang X., Wu L.M. Regulation of androgen receptor (AR) and prostate-specific antigen (PSA) expression in the androgen-responsive human prostate LNCaP cells by ethanolic extractions of the chinese herbal preparation PC-SPES // *Biochem Mol. Biol. Int.* — 1997. — Vol. 42. — P. 535-544.
 19. Hsieh T., Ng C., Chang C.C. et al. Induction of apoptosis and down-regulation of bcl-6 in Mutu I cells treated with ethanolic extracts of the chinese herbal supplement PC-SPES // *Int. J. Oncol.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1199-1202.
 20. Hsieh T., Lu X., Chea J., Wu M. Prevention and management of prostate cancer using PC-SPES: a scientific perspective // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 3513-3517.
 21. Hsieh T., Xiong W., Traganos F. et al. Effects of PC-SPES on proliferation and expression of AR/PSA in androgen-responsive LNCaP cells are independent of estradiol // *Anticancer Res.* — 2002. — Vol. 22. — P. 2051-2060.
 22. Hsieh T., Wu M. Mechanisms of action of herbal supplement PC-SPES: elucidation of effects of individual herbs of PC-SPES on proliferation and prostate-specific gene expression in androgen-dependent LNCaP cells // *Int. J. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 583-588.
 23. Ikezoe T., Chen S.S., Yang Y. et al. PC-SPES: molecular mechanisms to induce apoptosis and down-regulate expression of PSA in LNCaP human prostate cancer cells // *Int. J. Oncol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1461-1470.
 24. Kosty M.P. PC-SPES: Hope or Hype // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3667-3669.
 25. Kubota T., Histake J., Histake Y. et al. PC-SPES: a unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo // *Prostate.* — 2000. — Vol. 42. — P. 163-171.
 26. Li H.Y., Cui L., Cui M. Hot topics in chinese herbal drugs research documented in PubMed/MEDLINE by authors inside and outside China in the past 10 years: based on co-word cluster analysis // *J. Altern. Complement. Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 779-789.
 27. Lock M., Loblaw D.A., ChooR., Imrie K. Disseminated intravascular coagulation and PC-SPES; a case report and literature review // *Can. J. Urol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 1326-1329.
 28. Lu X., Cuo J., Hsieh T.C. PC-SPES inhibits cell proliferation by modulating p21, cyclins D,E and B and multiple cell cycle-related genes in prostate cancer cells // *Cell Cycle.* — 2003. — Vol. 2. — P. 59-63.
 29. Marks L.S., Di Paola R.S., Nelson R. et al. PC-SPES: herbal formulation for prostate cancer // *Urology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 369-375.
 30. Meyer J.P., Gillatt D.A. PC-SPES: a herbal therapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* — 2002. — Vol. 5. — P. 13-15.
 31. National Cancer Institute. PC-SPES // 13.01.2012. — <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/pc-spes/helthprofessional>.
 32. Oh W.K., George D.J., Hackmann K. et al. Activity of the herbal combination, PC-SPES, in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer // *Urology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 122-126
 33. Oh W.K., Kantoff P.W., Weinberg Y. et al. Prospective, multycenter, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3705-3712.
 34. Olaku O., White J.D. Herbal therapy use by cancer patients: a literature review on case reports // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 47. — P. 508-514.
 35. PC-SPES, PC-HOPE and PC-CARE. American cancer society // http://www.cancer.org/treatment/treatmentand_side_effects/complementaryand

- alternativemedicine/herbs/vitaminsandminerals/pc-spec-pcphope-and-pc-care. — 2012.
36. Pfeifer L., Pirani J.E., Ramann S.R., Klippel K.T. PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer // *BJU Int.* — 2000. — Vol. 85. — P. 481-485.
 37. Pirani J.E. The effect of phytotherapeutic agents on prostate cancer: an overview of recent clinical trials of PC-SPES // *Urology.* — 2001. — Vol. 58. — P. 36-38.
 38. Porterfield H. Survey of UsToo Members and other prostate cancer patients to evaluate the efficacy and safety of PC-SPES // *Mol. Urol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 333-336.
 39. Porterfield H. UsToo PC-SPES surveys; review of studies and update of previous survey results // *Mol. Urol.* — 2000. — Vol. 4. — P. 289-291.
 40. Rafi M.M., Rosen R.T., Vassil A. et al. Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20. — P. 653-2658.
 41. Reynolds T. Contamination of PC-SPES remains a mystery // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1266-1268.
 42. Sadava D., Ahn J., Zhamg M. et al. Effects of four chinese herbal extracts on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 49. — P. 261-266.
 43. Sadava D., Winesbuig J. Contaminations of PC-SPES are not responsible for cytotoxicity in human small-cell lung carcinoma cells // *Cancer Lett.* — 2005. — Vol. 220. — P. 171-175.
 44. Schiff J.D., Ziecheck W.S., Choi B. Pulmonary embolus related to PC-SPES use in patient with PSA recurrence after radical prostatectomy // *Urology.* — 2002. — Vol. 59. — P. 444-445.
 45. Schmidt M., Polednic C., Gruensfelder P. et al. The effect of PC-SPES in chemosensitive and chemoresistant head and neck cancer cells and primary mucosal keratinocytes // *Oncol. Rep.* — 2009. — Vol. 21. — P. 1297-1305.
 46. Schwartz R.E., Donhuec A., Sadava D., Kane S.E. Pancreatic cancer in vitro toxicity mediated by chinese herbs SPES and PC-SPES: implications for monotherapy and combination treatment // *Cancer Lett.* — 2003. — Vol. 189. — P. 59-68.
 47. Shabbir M., Love J., Montgomery B. Phase I trial of PC-Spes2 in advanced hormone-refractory prostate cancer // *Oncol. Rep.* — 2008. — Vol. 19. — P. 31-35.
 48. Small E.L., Frohlich M.W., Bon R. et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 3595-3603.
 49. Twari R.K., Geliebter J., Garikapaty V.P. Anti-tumor effects of PC-SPES, an herbal formulation in prostate cancer // *Int. J. Oncol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 713-719.
 50. Wadsworth T., Poonyagariyaweg R., Sullivan E. et al. In vivo effect of PC-SPES on prostate growth and hepatic CYP3A expression in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 6. — P. 187-194.
 51. Whate J. PC-SPES – a lesson for future dietary supplement research // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1261-1263.

Поступила в редакцию 07.03.2013