

А.Т.Быков¹, А.В.Шапошников², Т.Н.Маляренко¹

НЕОБХОДИМОЕ ПРЕДИСЛОВИЕ К ФОРМИРОВАНИЮ ПРОГРАММ ПО ПРЕВЕНТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар.¹
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт.
Ростов-на-Дону. Российская Федерация²

Рассмотрены современные представления о безлекарственных методах превентивной онкологии. Приведены рекомендации по использованию программ с физическими нагрузками и рациональным питанием для первичной и вторичной профилактики онкологических заболеваний и реабилитации больных с раком различной локализации. Обсужден также вопрос борьбы со слабостью, вызванной заболеванием и проводимой радио- и химиотерапией.

Ключевые слова: превентивная онкология, физические нагрузки, диета.

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

THE NECESSARY PREFACE TO FORM PREVENTIVE ONCOLOGY PROGRAMS

There are considered the contemporary views on the non-drugs methods of preventive oncology, and some recommendations on working out and use the programs with exercises and diet for primary and secondary prevention of oncologic diseases and for rehabilitation of patients with various types of cancer. It were discussed also some facilities to reduce disease- and treatment-induced fatigue.

Key words: preventive oncology, risk factors, exercises, diet.

Настоящая работа стимулирована появлением в 2013 году важного документа – «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». В нем, в частности, констатируется, что на долю онкологических заболеваний приходится около 15% всех смертей от хронических неинфекционных болезней. В развивающихся странах рак становится причиной смерти в два раза чаще, чем в развитых. По данным ВОЗ число онкологических больных к 2030 году может возрасти почти вдвое, и далее эта статистика будет ещё более удручающей. Увеличение продолжительности жизни, когда у большинства старых людей значительно ослабевают механизмы саногенеза, также вносит вклад в нарастание распространённости онкопатологии.

Лидирующую роль среди всех причин, вызывающих злокачественные новообразования, играет неправильное питание (от 10% до 70%), второе место принадлежит курению (25-40%). Малоподвижный образ жизни обуславливает 5% онкологических заболеваний, отягощенная наследственность – 3-4%. Нельзя не учитывать и экологический фактор (1-5%). Однако в любом случае истоки заболевания коренятся на генном уровне, к которому негативные факторы пробиваются через ряд внешних и внутренних защитных барьеров организма, на что уходит определённое время, и, следовательно, это даёт возможность проводить первичную профилактику онкологических заболеваний.

Кроме того, успехи в медицине приводят к переходу онкологических заболеваний в разряд хронических, и пациент после постановки диагноза имеет возможность лечиться и жить, поддерживая своё здоровье в удовлетворительном состоянии. Это открывает хорошую перспективу для мероприятий вторичной онко-профилактики.

Среди приоритетных научных направлений, выделенных в «Стратегии...», онкология находится на втором месте, и при этом подчёркивается, что профилактическая платформа для отечественной медицины является ключевой. Это

справедливо и для здравоохранения других стран. Онко-превенция включает непосредственный скрининг условно здоровых людей и выявление групп риска по онкологическим заболеваниям, а также три уровня дальнейшей их профилактики – от элиминации факторов риска (ФР) до профилактики рецидивов среди излечившихся на ранней стадии. Выделяют и разные уровни онкопревенции. Первый уровень мероприятий осуществляется государством, второй – структурами здравоохранения, третий – в основном самим человеком. Именно третьему уровню, связанному с индивидом, отводится главная роль (60-70%) в предупреждении столь серьёзной патологии [1, 23, 36, 39].

Ставилось целью обратить внимание организаторов здравоохранения и практиков в области превентивной онкологии на зарубежный опыт последних лет по проблеме индивидуальной и популяционной профилактики онкологических заболеваний, что может способствовать кардинальному снижению их распространения и улучшению реабилитации таких больных.

Факторы риска

В свете современных данных канцерогенез представляет собой многоуровневый процесс, в котором многочисленные экзо-эндогенные и наследственные факторы, являясь носителями прямых и косвенных канцерогенов и / или их индукторами, изначально влияют на все клетки, ткани, органы и системы организма, приводя к мутациям молекулярно-генетического аппарата клетки и её последующей злокачественной трансформации. Наиболее обширной является первая, экзогенная, весьма разнородная группа ФР, в которую входят как риски геофизического, нередко неотвратимого, характера, так и, несомненно, антропогенные. Появилась и новая форма раковой угрозы – ятрогенная. Так, многократно возросшая во всём мире частота диагностических рентгенологических обследований в настоящее время уже рассматривается как реальная причина возникновения рака различных локализаций. В частности, отмечается, что компьютерная

томография, по сравнению с обычным исследованием, повышает дозу рентгеновского облучения в 50 раз.

Ко второй группе ФР следует отнести дефекты процессов компенсации и защиты организма, снижение его толерантности к канцерогенным влияниям, как внешним, так и эндогенным, в том числе многим хроническим инфекционным, дегенеративным и коморбидным процессам и заболеваниям. Свой вклад вносят возрастные, метаболические, гормональные сдвиги, негативные эффекты алкоголя и никотина, оксидантный стресс, хронизация системных заболеваний, распространение ВИЧ-инфекции, иммуносупрессия различного генеза и другие.

Третью группу ФР составляют локальные процессы и заболевания, «взламывающие» систему защиты организма и ведущие к изменениям органов, тканей, их клеточных структур, подвергающихся диспластической предраковой перестройке. Следует учитывать также и негативные процессы в микроокружении этих клеток. Предопухольевые процессы могут поражать самые разные ткани и органы и на протяжении жизни человека подвергаться малигнизации в 2-100% случаев.

Становится всё более очевидной и роль в канцерогенезе «спящих» стволовых клеток, превращающихся в раковые под влиянием указанных выше и ещё неизвестных факторов.

Необходимо подчеркнуть, что предикторы риска редко появляются в одиночку, и длительное комплексное воздействие неблагоприятных факторов ведёт к повышению канцерогенного риска дальнейшему росту заболеваемости и смертности.

Усилия медицинской науки и практики сконцентрированы на разработке методов эффективной профилактики канцерогенного воздействия известных ФР, а также на выявлении пока ещё неизвестных факторов, которые могут вызвать развитие опухолевых процессов. Однако никакие организационные мероприятия и научные исследования не увенчаются успехом, если человек не знает о своих личных рисках, не понимает значения внешних и внутренних канцер-угроз и не умеет их избежать. Поэтому важно разрабатывать индивидуализированные программы профилактики онкологических заболеваний, в которые следует включать для пациентов образовательный / обучающий компонент, а также учитывать поведенческие особенности человека – образ жизни, двигательную активность, вредные привычки, характер питания.

Большой интерес вызывают исследования не только по лекарственной профилактике опухолей различной локализации с использованием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других для предупреждения колоректального рака, а также по, условно говоря, фармакологической превенции рака предстательной железы с применением витамина Е и бета-каротинов, антиэстрогенов при раке молочной железы. Однако многолетнее применение поливитаминов и микронутриентов может оказаться вредным. Выяснено, что витамин Е и бета-каротины увеличивают риск рака лёгких у курильщиков на 18-20% и не снижают уровень заболеваемости раком предстательной железы. Витамин А стимулирует ангиогенез при раке молочной железы, а фолиевая кислота способствует развитию колоректального рака. Пока вне подозрений остаются кальций и витамин D, рекомендуемые в профилактике и лечении аденоматозных полипов толстой кишки, но стих ажиотаж по использованию гипердоз витамина С.

Превентивное влияние физических нагрузок в отношении онкологических заболеваний

Установлено, что физические нагрузки, в частности, ходьба умеренной интенсивности на выносливость, снижает риск онкологических заболеваний и метастазирование опухолей; например, риск развития рака толстого кишечника снижался до 50%. Позитивный эффект мышечных нагрузок выявлен не только для рака толстой кишки, но и лёгких, а также молочной железы [37]. В Нидерландах в 2006 году обследовали 62573 женщины 55-69 лет. Установлено, что регулярные занятия дозированной ходьбой или езда на велосипеде в период менопаузы снижают риск развития рака яичников. Некоторые авторы указывают на то, что более интенсивные мышечные нагрузки более эффективны, чем умеренные. Ещё одно важное наблюдение. На основании проведенного в Швеции и Норвегии обследования нескольких десятков человек 30-49 лет сделан вывод, что занятия спортом в детстве и юности отчётливо снижают риск онкозаболеваний в будущем. Указанные эффекты связаны с улучшением иммунологических показателей, усилением секреции простагландинов серии F, изменением гормонального баланса под влиянием физических тренировок. В отношении мышечных нагрузок умеренной интенсивности сложилось мнение, что они способны изменять активность макрофагов, натуральных клеток-киллеров, нейтрофилов и регуляторных цитокинов.

Опухоли пищевода. По данным австралийских исследователей [35] в течение последних 30 лет случаи аденокарциномы пищевода участились более чем на 300% у женщин и на 500% у мужчин. Такой прирост оказался более выраженным, чем для других видов рака не только в Австралии, но и в Западной Европе и Америке. Увеличилось и распространение заболеваний-предвестников аденокарциномы пищевода. Прогноз для пациентов с аденокарциномой пищевода неблагоприятен: в течение 5 лет после диагностики не погибает только 10-11% пациентов.

Хронический рефлюкс содержимого желудка в нижнюю часть пищевода признан главной причиной развития метаплазии, дисплазии слизистого эпителия пищевода и, в итоге, аденокарциномы пищевода [37]. Одной из детерминант желудочно-пищеводного рефлюкса является избыточная масса тела, когда индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м². Ожирение вдвое увеличивает риск метаплазии Барретта и в 3 раза повышает риск аденокарциномы пищевода [34], а сочетание ожирения с частым рефлюксом увеличивает риск метаплазии Барретта более чем в 30 раз [29]. На этот процесс влияет также распределение жира в организме. При окружности талии более 80 см риск метаплазии Барретта возрастает вдвое, независимо от индекса массы тела (ИМТ) и наличия желудочно-пищеводного рефлюкса.

Жировую ткань нередко называют эндокринным органом. Установлено, что вырабатываемый ею лептин играет большую роль в развитии воспаления пищевода и метаплазии. У мужчин с пищеводом Барретта уровень лептина значительно выше, чем в контрольной группе пациентов с повышенным ИМТ. Жировая ткань является важным источником таких провоспалительных цитокинов, как фактор TNF и IL-6. Увеличение их уровня при ожирении приводит к хроническому воспалению, в частности, пищевода. Эти цитокины могут способствовать усугублению метаплазии Барретта и развитию аденокарциномы пищевода. Повышенная концентрация лептина и прово-

спалительных цитокинов характерна для состояния устойчивости к инсулину, а гиперинсулинемия усиливает пролиферативные и метапластические изменения в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Содержание лептина значительно снижается в результате физических тренировок независимо от изменения массы тела. Через 4 недели регулярных физических нагрузок наблюдается также повышение уровня адипонектина [5], что подчёркивает превентивную роль физической активности по отношению к раку на фоне ожирения. Физические нагрузки, уменьшая запасы жира в организме, вносят тем самым вклад в снижение риска развития аденокарциномы пищевода.

В последние годы было проведено несколько эпидемиологических исследований, в которых доказано, что физические нагрузки могут снижать риск рака пищевода. Так, ≥ 100 мин физической активности в неделю, по сравнению с её отсутствием, приводят к снижению риска развития аденокарциномы пищевода в среднем на 32% [18]. А высокий уровень физической активности людей на производстве до достижения ими 65-летнего возраста также ассоциируется со снижением этого риска (на 39%). В.М. Winzer с соавторами [35] в слепом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности первичной и вторичной профилактики рака пищевода использовали программу физических тренировок умеренной интенсивности, в которую включались физически пассивные мужчины с избыточной массой тела, ожирением или с пищеводом Барретта. Участие только мужчин в этой клинической серии на базе 3 крупных клиник Австралии было обусловлено тем, что риск развития аденокарциномы пищевода у них вдвое выше, чем у женщин. В течение 24 недель тренировки проводились по 5 раз в неделю по 60 мин/день. Каждая тренировка состояла из 30 мин аэробной нагрузки (тредмил, велотренажёр) и 30 мин нагрузки на сопротивление плюс по 5 мин на разогревание и расслабление. Первое занятие проводилось под наблюдением инструктора. Пациентам предлагали поддерживать интенсивность нагрузки на уровне 13-15 рангов шкалы Борга (субъективно такая нагрузка ощущалась пациентами как близкая к тяжёлой). Программа предусматривала постепенное нарастание нагрузок на сопротивление в процессе её реализации. Использовались повторяющиеся упражнения для мышц груди, ног, плеч, в том числе имитация гребли. Программа базировалась на рекомендациях по профилактике рака Всемирного Исследовательского Фонда Рака и Американского Института по Исследованию Рака (WCRF/AICR) [37]. Пациенты группы контроля выполняли упражнения на растяжение 1 раз в неделю по 45 мин под наблюдением на базе клиник и 4 раза в неделю – в спортклубах по месту жительства.

В результате реализации программы установлена позитивная роль регулярных физических нагрузок на сопротивление в первичной профилактике аденокарциномы пищевода, что совпадает с рядом заключений по исследованиям физической активности при других видах рака [12]. Причём, чем выше был риск рака, тем более был более выражен эффект физических тренировок [35].

Рак желудка – один из наиболее частых видов опухолей во всём мире. В Китае, например, на 100 тысяч населения приходится 37 мужчин и 17 женщин только с впервые установленным раком желудка. Прогноз по заболеваемости в основном неблагоприятен. В связи с этим профилактику рака следует рассматривать как важнейшую стратегию борьбы с ним не только в Китае,

но и в других странах [37]. Основное внимание при этом должно уделяться диете, отказу от вредных привычек, но и физическая активность вносит вклад в онкопрофилактику. Прогулки и доступные состоянию пациентов занятия спортом 4 раза в неделю и чаще активируют защиту организма от рака желудка. Даже физическая работа дома «по хозяйству» оказывает определённое протекторное влияние на риск развития рака желудка [33].

Профилактике **колоректального рака** уделяется особое внимание, так как даже в развитых странах он является основной причиной смерти у мужчин и женщин с онкологическими заболеваниями. Только в 2011 году он был диагностирован у 22200 канадцев, а 8900 человек умерли от него. Исследования генетической предрасположенности к колоректальному раку выявили, что спорадический рак составляет большую часть всех случаев рака этой локализации. Быстро нарастающая частота колоректального рака у иммигрантов, до её уровня у местного населения, подтверждает, что в его развитии решающую роль играют внешнесредовые факторы [20]. Нарастающую во всём мире динамику колоректального рака связывают с негативными изменениями образа жизни, особенно диеты (увеличением потребления животных жиров и мяса и недостаточным потреблением пищевых волокон и семян), курением [40] на фоне сниженной физической активности.

N.M. Pham [23] в соавторстве с сотрудниками 6 подразделений превентивной онкологии университетов Японии и Национального Центра рака в своём обзоре описали заслуживающий внимания факт. В популяциях стран Запада под влиянием регулярных физических нагрузок отмечено снижение рака ободочной, но не прямой кишки. Однако для жителей Японии протекторная роль мышечных нагрузок по отношению к риску колоректального рака, особенно у мужчин, была иной. Выявлен однозначный доза-зависимый защитный эффект физических нагрузок против рака преимущественно проксимальных отделов толстого кишечника. Что касается ректального рака, то протекторное действие нагрузок проявлялось и для него, но оно было менее постоянным и более слабым, чем для рака ободочной кишки. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [30].

Позитивная роль физических нагрузок в профилактике рака объясняется, в частности, коррекцией и профилактикой ожирения – выраженного предиктора данной формы рака, снижением уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, изменением иммунной реактивности [24, 37], повышением уровня витамина D [26]. Среди других механизмов отметим ускорение при физических упражнениях пассажа содержимого толстого кишечника, что сокращает время контакта канцерогенов его содержимого со слизистой оболочкой, а также коррекцию содержания простагландинов F2 альфа и E2 в слизистой кишечника. Кроме того, физические нагрузки ассоциируются со снижением инцидентов аденомы ободочной кишки [36], предшествующей колоректальному раку.

Эпидемиологические исследования показали, что для снижения риска аденомы и рака толстого кишечника необходима регулярные физические нагрузки от умеренной до выраженной интенсивности по 30-60 мин в день. Что касается рака прямой кишки, то достойно упоминания большая выраженность защитного эффекта мышечных нагрузок у мужчин, по-видимому, в связи с более интенсивной и длительной физической активностью мужчин на производстве и в часы досуга по сравнению с женщинами.

Группой американских исследователей [36] проанализировано влияние досуговой двигательной активности на риск развития аденоматозного полипоза ободочной кишки. Выявлена достоверная обратная зависимость между риском аденомы толстого кишечника и физической активностью (относительный риск 0,84). Таким образом, была подтверждена важная роль физической активности в первичной и вторичной профилактике полипоза и рака ободочной кишки. Эта взаимосвязь поддерживается указанными выше механизмами. Под влиянием физических тренировок риск развития полипов ободочной кишки снижался в среднем на 15%, размеры имеющихся полипов уменьшались, причём превентивный эффект был более выраженным (до 35%) для крупных полипов размером более 1 см.

Физические нагрузки используются при вторичной профилактике рака, в частности, с целью преодоления слабости, которая проявляется у 70-100% пациентов, получающих радиационную или химиотерапию, после аутотрансплантации стволовых клеток или костного мозга. Слабость может быть обусловлена также операцией, стрессом, тревожностью, депрессией и инсомнией. Свой вклад вносят кахексия, физическое декондиционирование, социальная изоляция, перестройка стереотипов и высокий уровень цитокинов типа IL-6, IL-1 и фактора некроза опухоли. У 30% онкобольных, обычно после 3 циклов химиотерапии, выявляется анемия, которая также сопровождается повышенной слабостью [27, 32]. До недавнего времени врачи-онкологи рекомендовали пациентам со слабостью больше отдыхать (да и в наши дни такое часто встречается). Однако реализация программ с регулярными физическими тренировками от малой до умеренной интенсивности приводит к уменьшению слабости и улучшению качества жизни онкологических пациентов. Такие программы обеспечивают преодоление имеющихся психологических барьеров и усиливают мотивацию пациентов к повышению физической активности. Вначале это могут быть групповые занятия с инструктором, затем индивидуальные, с постепенно нарастающей мощностью нагрузок, подобранной в соответствии с функциональным состоянием больного. Это способствует появлению ощущения пациентами успеха, позитивного эффекта физических нагрузок, что обеспечивает мотивацию к продолжению тренировок [4].

Приведём некоторые примеры влияния регулярных физических нагрузок на выраженность слабости при проведении лечебных мероприятий у онкологических больных. Ранее были обобщены результаты исследований влияния 6-недельных аэробных тренировок в виде ходьбы, включённых в программу 6-недельной радиационной терапии при **раке молочной железы** I и II стадии [21]. Интенсивность ходьбы поддерживалась на уровне 60-80% индивидуальной максимальной ЧСС. Установлено, что даже нагрузки малой интенсивности, выполняемые в домашних условиях, снижают выраженность слабости и эмоционального дистресса, улучшают функциональное состояние и качество жизни пациенток. Средний балл ощущаемой слабости, оцениваемый по специальной шкале, к концу программы увеличился, но незначительно: с $7,18 \pm 4,82$ до $9,81 \pm 5,9$ ($p=0,001$). У женщин, выполнявших нагрузку умеренной и выше средней интенсивности (80% максимальной ЧСС) ощущение слабости снизилось с $5,04 \pm 5,2$ до $4,35 \pm 4,54$ баллов. Негативных эффектов аэробных тренировок в виде ходьбы не наблюдалось. В контрольной группе женщин, не занимающихся физиче-

скими нагрузками в период радиационной терапии рака молочной железы, средний балл по шкале слабости возрос на 17,87 баллов ($p=0,01$).

Для онкологических пациентов после недавно проведенной химиотерапии рекомендуется следующий режим 6-недельных аэробных тренирующих нагрузок (ходьба на тредмиле):

- 1-я неделя – 5 циклов непрерывной ходьбы по 3 мин
- 2-я неделя – 4 цикла по 5 мин
- 3-я неделя – 3 цикла по 8 мин
- 4-я неделя – 3 цикла по 10 мин
- 5-я неделя – 2 цикла по 15 мин
- 6-я неделя – 30 мин непрерывной ходьбы.

Через 6 недель в группе с физическими тренировками на тредмиле выявлено достоверное улучшение пиковой физической работоспособности, превышающее результаты контрольной группы ($p<0,05$). Ни один пациент из группы с физическими тренировками не предъявлял жалоб на слабость и утомляемость, тогда как 25% пациентов контрольной группы отметили, что слабость значительно лимитировала их повседневную активность.

Уменьшение слабости под влиянием аэробных физических тренировок отмечено и у пациентов с другими формами рака (**саркома, карцинома лёгких, болезнь Ходжкина**) [22]. Аэробная программа для этих больных состояла из 40-60-минутных тренировок интенсивностью 65-80% максимальной ЧСС 3 раза в неделю в течение 20 недель. В тренировочные нагрузки входила быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, аэробика, кроссы, плавание. Уровень слабости в среднем снизился на 10,4 балла ($p=0,001$).

Физические тренировки результативны и при лечении пациентов с **раком простаты**. Установлено, что кроме аэробных нагрузок эффективным средством уменьшения слабости у этой категории больных являются тренировки с сопротивлением. В мультицентровом рандомизированном исследовании проанализированы эффекты тренировок с сопротивлением на выраженность слабости у мужчин с раком простаты, получавших андроген-депривующую терапию [27]. Пациенты выполняли под наблюдением по 9 силовых тренировок на уровне 60-70% однократного максимального отягощения 3 раза в неделю в течение 12 недель. В результате ощущение слабости снизилось в среднем на 0,8 балла, тогда как в контрольной группе (без физических тренировок) оно возросло в среднем на 2,2 балла ($p=0,02$). При тестировании физических возможностей пациентов в конце программы число повторений упражнений для мышц груди в контрольной группе уменьшилось в среднем на 2,6, а у тренировавшихся – увеличилось на 13,1 ($p=0,009$). Примерно такой же было изменение числа повторов упражнений для мышц нижних конечностей: уменьшение возможного их числа в среднем на 1,6 в контрольной группе, но увеличение работоспособности этих мышц на 11,8 повторов ($p<0,001$). Тренировавшиеся в течение 12 недель пациенты отмечали меньшее негативное воздействие слабости на их повседневную активность и большую общую работоспособность. Это исследование – одно из первых, продемонстрировавших преимущество тренировок на сопротивление в улучшении функционального состояния пациентов при лечении рака простаты по сравнению с аэробными физическими нагрузками.

Во всех восьми проанализированных T.Watson и V.Mosk [32] исследований отмечено позитивное влияние разных режимов физических нагрузок на слабость у он-

кологических пациентов и не выявлено ни одного случая негативных их эффектов. Однако было подчеркнuto, что пациенты с серьёзными сопутствующими заболеваниями ССС в программы с физическими тренировками не включались. На основании проведенного анализа авторы сформулировали рекомендации по реализации тренирующих программ для пациентов с индуцированной онкотеррапией слабостью.

Приступать к программе физических тренировок одновременно с началом терапии рака и продолжать тренировки в течение всего периода лечения. До начала программы и сразу по её завершению проводить у пациентов тестирование уровня слабости по специальной 10-балльной шкале слабости или использовать субъективные оценки: слабо выраженная, умеренная или тяжелая. При первом обследовании обращать внимание на наличие 7 основных симптомов, способствующих развитию умеренной и тяжелой слабости (боль, эмоциональный дистресс, нарушение сна, анемия, дефицитарность питания, а также физическая декондиционированность и коморбидные состояния).

Следует обратить внимание пациентов, что программы с физическими нагрузками индивидуализированы и весьма эффективны. Однако в процессе лечения онкологических больных врачи встречаются с ограничениями к использованию физических нагрузок и недостаточной мотивацией пациентов [4]. Для формирования у пациентов мотивации и осознанного выполнения упражнений рекомендуется включать в программы профилактики и реабилитации образовательный компонент и консультации специалистов.

Использовать физические нагрузки от низкой до умеренной интенсивности (50-70% максимальной ЧСС). Можно ориентироваться и на уровень ощущаемого пациентами напряжения в процессе тренировки (оптимально доводить его до 11-13 рангов по шкале Борга). Используется также дозирование интенсивности нагрузки на уровне $\geq 50\%$ резервной ЧСС (220-возраст-ЧСС покоя). В других исследованиях пациентам рекомендовалось во время занятия ходить так долго и с такой скоростью, насколько позволяет их толерантность к нагрузке и побочные эффекты проводимой терапии. Пациентам советовали также тренироваться с такой интенсивностью, которая не провоцирует появления у них негативных симптомов. L.M.Olderol с соавторами [22] предписывали пациентам придерживаться при аэробных тренировках интенсивности нагрузки от 65 до 80% максимальной ЧСС. R.J.Segal с соавт. [2003] ставили пациентам задачу выполнять 9 видов силовых нагрузок на уровне 60-70% одного репетиционного максимума в два цикла по 8-12 повторов.

Длительность каждой тренировки в процессе выполнения программы должна постепенно нарастать от 15 мин до 30 мин в день, а их частота – от 3 до 5 дней в неделю.

И врачам, и пациентам необходимо помнить, что безопасность – существенное требование к тренирующим программам для онкологических пациентов, получающих химиотерапию или другие виды лечения. Поэтому постепенности увеличения интенсивности и длительности нагрузок должно уделяться особое внимание. Такой режим тренировок позволяет обоснованно дозировать нагрузки по ходу адаптации к ним, а также своевременно выявлять возможные осложнения, например в связи с метастазами в кости.

Использовать в основном аэробные тренировки, хотя интервальные и силовые нагрузки также эффективны.

Следует подчеркнуть пациентам важность ведения дневников с ежедневной регистрацией вида нагрузок, их

интенсивности, длительности, достигаемой ЧСС, появляющихся изменений в самочувствии с последующим обследованием с лечащим врачом.

Роль питания в профилактике рака

Установлено, что большинство случаев заболевания раком ассоциируется с факторами образа жизни, прежде всего, табакокурением и диетой, а наследственную природу имеют только 15% случаев [2]. Известно, что при частом употреблении в пищу красного мяса (особенно сильно обжаренного), яиц, сыра почти вдвое увеличивается риск колоректального рака. Красное мясо, приготовленное на гриле, представляет собой наибольший риск развития этого заболевания. Эти данные чаще всего подтверждаются сведениями из Аргентины, где в пищевом рационе содержится много жареной говядины (впрочем, они сопоставимы с результатами исследований, проведенных в Канаде) [25]. Высокое содержание соли в пище усиливает колонизацию в желудке *H.Pylori*, поэтому её относят к факторам риска (ФР) развития рака желудка. Однако многое зависит от порога чувствительности индивида к соли, поскольку при высоком пороге люди пересаливают пищу и тем самым могут провоцировать развитие рака желудка [19]. К ФР онкологических заболеваний относится, например, и жевание табака или бетельной жвачки, в состав которой входит гашеная известь, что широко распространено в Индии, и где среди всех видов онкозаболеваний на первом месте стоит рак полости рта. Поэтому модификация поведения, в том числе, пищевого, является базовой в методах онкопревенции.

Тесная взаимосвязь между диетой и раком подтверждается выраженной вариативностью частоты определённых видов рака в разных странах, различающихся по обычаям образа жизни, особенно питания, а также изменением инцидентов рака у мигрантов. Так, например, у коренных жителей Азии рак простаты встречается в 25 раз реже, а рак молочной железы в 10 раз реже, чем у жителей Западной Европы. Однако частота этих видов рака драматически возрастает при переезде в страны Запада. Важность диеты и других факторов образа жизни в развитии рака доказывают также результаты исследований на монозиготных близнецах.

Согласно данным Американского института исследования рака все овощи, включаемые в пищевой рацион, ассоциируются с уменьшением риска онкологических заболеваний в среднем на 80%, а фрукты – на 64% (цитрусовые – на 66%). Особенно это справедливо для рака всех отделов ЖКТ, а также лёгких, что доказано в рандомизированных контролируемых сериях, при мета-анализе и продемонстрировано в обзорах литературы [2]. Отмечается, в частности, что более 75% случаев колоректального рака, второй ведущей причины смертности от рака в Канаде, может быть во многом предупреждено увеличением употребления в пищу растительных продуктов. Растительная пища – это необходимый источник молекул с хемо-превентивными свойствами.

Заметим, что в организме при развитии рака могут создаваться определённые условия для проведения вторичной профилактики. Дело в том, что карциногенез обычно представляет собой медленный процесс, в течение которого предраковые клетки должны обеспечить накопление нескольких мутаций в генах, включённых в контроль их роста, сопротивление апоптозу, индуцирование ангиогенеза для роста изменённых тканей и вытеснение ими здоровых тканей [3]. Этот процесс может длиться несколько лет и даже десятилетий, что открывает возможности для

предупреждения развития онкологической патологии путём блокировки предраковых клеток. Это чрезвычайно важно и для первичной профилактики, так как даже здоровые люди имеют в тканях определённое количество латентных опухолей. У 30-50% женщин 40-50 лет, умерших от других причин, посмертно обнаружены микроскопические опухоли в молочных железах, а у 40% мужчин того же возраста предраковые клетки выявлены в простате. И ещё более поразительно, что почти у каждого человека (в 98% случаев) при аутопсии обнаружены латентные опухоли в щитовидной железе, в то время как эти опухоли очень редко выявляются клинически (0,1%) [2]. Создаётся впечатление, что спонтанное формирование небольших опухолей происходит в течение жизни человека часто, но в большинстве случаев их рост контролируется защитными механизмами организма, и они остаются безвредными до появления определённых факторов риска [11]. Правильное питание и соблюдение других факторов образа жизни, направленных на сохранение здоровья, способствует тому, что эти микроопухоли остаются «молчащими».

К противоопухолевым эффектам компонентов растительной пищи относят:

Прямое подавляющее влияние на опухолевые клетки:

- редукция повреждений ДНК;
- цитотоксические воздействия на клетки опухолей.

2. Действие на микроокружение опухолей:

- подавление ангиогенеза;
- противовоспалительный эффект.

Прокомментируем отмеченное.

Свободные радикалы, внешнесредовые или ассоциированные с питанием метаболиты обладают способностью существенно повреждать ДНК, что, в конечном счёте, может привести к раку. Некоторые хемопревентивные компоненты растительной пищи проявляют свой противораковый эффект, модулируя энзиматические системы, ответственные за нейтрализацию этих канцерогенов, путём снижения их канцерогенного потенциала или увеличения их выведения из организма. Например, изотиоцианаты, в изобилии обнаруженные в крестоцветных овощах, подавляют канцерогенез путём снижения повреждения генов. Растительные химические вещества, способные модулировать защитные механизмы против ДНК-повреждающих молекул, обнаружены во фруктах, особенно в цитрусовых, и в ряде других овощей, например, в чесноке. Способность этих продуктов снижать онкогенетический потенциал канцерогенеза делает их первой линией обороны против рака.

Некоторые химические вещества растительных продуктов питания подавляют рост опухолей, вызывая апоптоз опухолевых клеток, приводящий их к гибели. Например, тот же фенол изотиоцианат, куркумин, а также резвератрол из винограда. Установлено также, что некоторые компоненты растений, употребляемых в пищу, повышают чувствительность опухолевых клеток к про-апоптозным стимулам [16]. В целом, цитотоксические свойства ряда растительных веществ ассоциируются с подавлением роста предраковых клеток и опухолей.

Действие химических компонентов растительной пищи на опухоли осуществляется и за счёт антиангиогенетических свойств компонентов ряда овощей и фруктов. Ангиогенез применительно к онкогенезу – это процесс, по которому опухолевые клетки стимулируют образование новых сетей кровеносных сосудов в окружающей среде, поддерживающих развитие рака путём обеспечения доставки к этим клеткам кислорода и нутриентов [10]. В лаборатории молекулярной медицины Монреальского

университета совместно с Онкологическим Центром показано, что некоторые химические компоненты растительных пищевых продуктов обладают сильной антиангиогенетической активностью, и что этот эффект, похоже, играет важную роль в их онкопротекторных свойствах. Например, epigallocatechin-3-gallate, фенол, которым изобилует зелёный чай, потенциально подавляет рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста, ключевого рецептора, включённого в опухолевый ангиогенез. Ингибиторный эффект начинает реализовываться уже при низких концентрациях этого фенола, достижимых через диету [2]. Показано, что приём полифенольной фракции, выделенной из зелёного чая, в количестве, эквивалентном 6 чашкам чая в день, значительно подавляет развитие рака простаты. Умеренное потребление зелёного чая сопровождается также чётким клиническим эффектом у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией [28]. Подобным образом действует и фенольная кислота, обнаруженная в больших количествах в ягодах – малине, клубнике, землянике [17], а также антоцианиды, которыми богаты черника и голубика. Все они через свою хемопревентивную активность осуществляют эффект, предупреждая распространение латентных опухолей за счёт подавления роста сосудистой сети, обеспечивающей их развитие и замещение ими здоровых тканей.

Важную роль в онкопревенции играет и противовоспалительный эффект, осуществляемый рядом компонентов растительной пищи. Установлено, что в прогрессировании некоторых видов рака (толстой кишки, молочной железы, лёгких) участвуют воспалительные стимулы. Хронические воспаления толстого кишечника повышают предрасположенность к колоректальному раку; гастриты, индуцированные *Helicobacter pylori*, ассоциируются с раком желудка; простатиты чреватые раком простаты; сальпингит, эндометриоз – с раком яичников; синдром Барретта – раком пищевода; воспалительные процессы, вызванные вдыханием асбестовой пыли могут приводить к карциноме бронхов и мезотелиоме.

Сейчас уже стало очевидным, что Западная диета, богатая рафинированными сахарами и крахмалом, сатурированными и транс-жирными кислотами, но бедная овощами, фруктами, пищевыми волокнами, омега-3 жирными кислотами и цельными зёрнами способствует развитию воспаления и рака [13]. Для организма необходимы и омега-3, и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, но высокое содержание в западной диете омега-6 жирных кислот и недостаточное количество омега-3 жирных кислот делает проблему нарушения здоровья актуальной во многих странах, включая и Россию. Избыточное потребление омега-6 жирных кислот по отношению к омега-3 кислотам формирует в организме провоспалительное состояние и может увеличить риск ряда заболеваний [6]. Оптимальное соотношение этих кислот 4:1, а современный человек получает из своей диеты примерно 20:1, что вызывает дисбаланс в обменных процессах и способствует не только развитию атеросклероза, астмы, артритов, сосудистых заболеваний, тромбозов, иммунновоспалительных реакций, но и пролиферации опухолей. Коррекция соотношения омега-жирных кислот способствует нормализации строения клеточных мембран и вызывает противовоспалительный эффект [14]. В связи с этим для профилактики рака необходимо увеличивать долю омега-3 жирных кислот в диете, акцентируясь на продуктах, её содержащих, и принимая специальные пищевые добавки с омега-3 жирными кислотами. Омега-3 жирные

Таблица 1 – Примеры противоопухолевого действия растительных пищевых продуктов

Противоопухолевое действие	Овощи и фрукты и другие продукты с наибольшей онкопревенцией
<u>Подавляют:</u>	
Рост опухолей и метастазов	Зелёный чай
Активность рецепторов эндотелиального фактора роста	Голубика, малина, орехи
Активность воспалительных энзимов	Куркума, виноград
Активность факторов транскрипции	Куркума, виноград
Устойчивость к лекарственным препаратам	Чеснок
Ангиогенез	Зелёный чай
Действие эстрагена	Соя
Метаболическую активацию канцерогенеза	Кочанная капуста
<u>Активируют:</u>	
Апоптоз опухолевых клеток	Кочанная капуста, кресс-салат
Функции иммунной системы	Грибы шиитакэ
Детоксикацию	Брокколи

кислоты мы в основном получаем из рыбьего жира и из глубоководной жирной рыбы холодных вод – семги, форели, лосося, угря, скумбрии, сельди, сардины, тунца. Кроме того, они находятся в семенах льна, грецких орехах, соевых бобах зародышах овса и пшеницы. Главные источники омега-6 жирных кислот (арахидоновой, линолевой) – это растительные масла: пальмовое, соевое, рапсовое, подсолнечное, тыквенное, кукурузное. Кроме того, большое их количество содержится в мясе, сале, яйцах, орехах, выпечке, домашней птице и многих других продуктах.

Кроме омега-3 жирных кислот воспалительные процессы ингибируют и некоторые другие химические компоненты растительных пищевых продуктов, что обеспечивает им противораковые свойства. Например, куркумин (жёлтый пигмент куркумы), полифенол EGCG зелёного чая и резвератрол из винограда демонстрируют выраженное снижение экспрессии ингибиторов противовоспалительной циклооксигеназы 2. Этот эффект развивается у человека как отражение снижения уровня воспалительного простагландина F₂ вследствие приёма куркумина.

Итак, результаты многочисленных исследований указывают на то, что достаточное потребление пищевых продуктов растительного происхождения снижает риск нескольких типов рака. Их хемопротекторный эффект связан с высоким содержанием компонентов с непосредственным действием на опухолевые клетки, тормозящих ангиогенез или обладающих противовоспалительными свойствами. Что касается пищевых волокон, а также фолата, то их регулярное употребление не только активирует моторику толстой кишки, но и нормализует процессы ацетилирования белков и апоптоза в тканях опухолей, уменьшают пролиферацию слизистой оболочки толстого кишечника на ранних стадиях онкогенеза [8, 9]. Во многих случаях хемопротекторные компоненты влияют на опухоли по механизмам, идентичным действию синтетических лекарственных противоопухолевых препаратов, токсичность которых резко ограничивает их применение для профилактики рака, и в противоположность им растительные вещества не вызывают привыкания и вторичных

повреждений здоровых тканей. В табл. 1 приведены примеры противоопухолевого действия фитохимических компонентов растительных пищевых продуктов. Несомненно, все пациенты, особенно со случаями опухолей в семейном анамнезе, должны коренным образом пересмотреть свою диету и ежедневно включать в рацион взрослых людей по 5-10 порций разных овощей и фруктов с высоким содержанием противораковых фитоконпонентов [2].

В ежедневное меню таких растительных продуктов рекомендуется включать: кочанную, цветную и брюссельскую капусту, брокколи, шпинат, кресс-салат, лук репчатый, лук шалот, соевые бобы (все по 100 г, на выбор), чеснок (2 зубчика), семена льна, томатную пасту, куркуму (1 столовую ложку) чёрный перец (по 0,5 столовой ложки), голубику, чернику, малину, клюкву (свежую, сушеную или мороженую), виноград / изюм (по 100 г), тёмный шоколад (70% какао) – 40 г, сок цитрусовых (100 мл), зелёный чай (по 250 мл 3 раза в день), красное сухое вино (1 стакан) [2]. Частое включение в пищевой рацион томатов снижает риск рака ободочной кишки на 50%, а прямой кишки – на 60% [25].

К сказанному добавим: увеличение доли растительной пищи необходимо сочетать со снижением в диете красного мяса, которое относится к ФР колоректального рака и некоторых видов опухолей молочной железы [7], с отказом от курения, поддержанием достаточной физической активности и должной массы тела. Всё это способствует не только первичной, но и вторичной профилактике онкологических заболеваний.

В 2010 году в «Журнале Национального Института рака» (США) была опубликована любопытная статья X.Zhang с 25 соавторами из США, Канады, Нидерландов, Италии, Швеции и Финляндии, посвящённая риску развития рака ободочной кишки при потреблении кофе, чая и подслащенных содовых напитков. Проанализированы данные по 731144 индивидам [39]. Сложность избранной темы в том, что чай и кофе содержат и ФР развития рака этой локализации, и компоненты, оказывающие онкопротекторное действие, например, полифенолы, которые, как мы уже отмечали, через свои антиоксидантные свойства подавляют развитие рака. Кроме того, употребление кофе может снизить синтез и секрецию жёлчных кислот – промоторов канцерогенеза, усилить моторику толстого кишечника, тем самым снижая время контакта эпителиальных клеток с потенциальными канцерогенами содержимого кишечника. Однако, чай и кофе содержат также компоненты с мутагенным и генотоксическим свойствами, которые увеличивают риск развития рака толстой кишки. Прежде всего, это связано с высокими концентрациями кофеина. Кофеин также снижает чувствительность к инсулину, что увеличивает риск развития рака кишечника [15].

Из общего числа обследованных рак ободочной кишки был выявлен у 5604 пациентов (1358 мужчин и 3746 женщин) [39]. Относительный риск рака, независимо от пола и образа жизни, был ниже у пациентов, выпивающих ежедневно по 6 чашек кофе по 240 мл каждая, чем у тех, кто выпивал по 4 таких же чашек чая (RR=1,07 и 1,27 соответственно), что на первый взгляд кажется парадоксальным. Однако, мутагенные и генотоксические свойства чая, о которых мы уже упоминали, связаны не только с наличием в нём кофеина, но и больших количеств танинов, способствующих увеличению риска развития рака ободочной кишки. В то же время чай снижает образование нитрозаминовых компонентов и гетероциклических ароматических аминов в толстом кишечнике – потенциальных канцерогенов. Антиоксиданты, присут-

ствующие в чае (те же полифенолы), могут защищать ДНК эпителиальных клеток от оксидативного её повреждения свободными радикалами [38]. Эта двойственность свойств чая в исследованиях на людях обуславливает различные его эффекты, и единодушие исследователей по вопросу онкопротекторного действия чая пока что нет. При употреблении только зелёного чая статистически значимое снижение риска рака ободочной кишки в среднем на 30-40% получено в нескольких сериях с относительно небольшим числом испытуемых и в одном когортном исследовании [38]. В других же работах было сообщено о нулевом эффекте, в частности, это касается популяций Китая и Японии. Случаи повышения риска рака ободочной кишки при употреблении зелёного чая были для X.Zhang с соавторами [39] неожиданными. Они предположили, что это случайность, но когортное исследование, проведенное в Сингапуре, выявило сильную зависимость между потреблением зелёного чая и распространённым раком ободочной кишки по сравнению с локализованным раком. Это подтверждает, что зелёный чай может обладать эффектом облегчения роста и метастазирования опухолей, что не наблюдается при употреблении чёрного чая [31]. Подчеркнём, что чёрный чай пользуется большей популярностью в Западных популяциях.

На основании представленного материала можно заключить, что такие безлекарственные методы превентивной онкологии как регулярные аэробные и в определённой степени силовые нагрузки, а также рациональная диета, получив достаточную аргументацию своей эффективности, нуждаются в более широком внедрении в практику. В условиях, когда по данным ВОЗ и Национальных Онкологических Центров прогноз распространения онкологических заболеваний во многих странах крайне неблагоприятен, профилактическая стратегия должна стать ключевой. Но при этом необходимо соблюдать принципы безопасности и персонализации.

Литература

1. Сидоренко, Ю.С., Шапошников А.В. Стратегия и тактика превентивной онкологии // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 6. С. 671-678.
2. Beliveau, R., Gingras D. Role of nutrition in preventive cancer // Can. Fam. Physician. 2007. Vol. 53. P. 1905-1911.
3. Beliveau, R., Gingras D. Foods and fight cancer: preventing cancer through diet. Toronto, ON: McClelland & Stewart Ltd. 2006.
4. Blaney, J., Love-Strong A., Ranklin J., et al. The Cancer Rehabilitation Journey: Barriers to and facilitators of exercise among patients with cancer-related fatigue // Phys. Therapy. 2010. Vol. 90. No. 11. P. 1135-1147.
5. Blucher, M., Bullen J.W., Lee J.H., et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: association between metabolic parameters and insulin resistants and regulation by physical training // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. No. 6. P. 2310-2316.
6. Burghardt, P.R., Kemmerer E.S., Buck B.J., et al. Dietary n-3:n-6 fatty acid ratios differentially influence hormonal signature in a rodent model of metabolic syndrome relative to healthy controls // Nutr. Metab. (Lond). 2010. No. 7. P. 53.
7. Cho, E., Chen W.E., Hunter D.J., et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 253-259.
8. Corfe, B.M., Williams E.A., Bury J.P., et al. A study protocol to investigate the relationship between dietary fibre intake and fermentation, colon cell turnover, global protein

acetylation and early cancerogenesis: the FACT study // BMC Cancer. 2009. No. 9. P. 332-337.

9. Du W., Li W.Y., Fang J.Y. Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. P. 921-926.

10. Folkman, J. Angiogenesis // Annu. Rev. Med. 2006. Vol. 57. P. 1-18.

11. Folkman, J., Kalluri R. Cancer without disease [abstract] // Nature. 2004. Vol. 427. P. 787.

12. Friedenreich, C.M., Woolcott C.G., McTiernan A., et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. No. 6. P. 1458-1466.

13. Giugliano, D., Ceriello A., Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome // J. Am. Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 677-685.

14. Hagi, A., Nakayama M., Shinzaki W., et al. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action // J. Parenter. Enteral. Nutr. (JPEN). 2010. Vol.34. No. 3. P. 263-270.

15. Higdon, J.V., Frei B. Coffee and health: a review of recent human research // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. 2006. Vol. 44. No. 2. P. 101-123.

16. Jung, E.M., Park J.W., Lee H.I., et al. Curcumin sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis through CHOP-independent upregulation // Carcinogenesis. 2006. Vol. 27. P. 2008-2017.

17. Lamy, S., Blanchette M., Chapus A., et al. Delphinidin, a dietary anthocyanidin, inhibits vascular endothelial growth factor receptor-2 phosphorylation // Carcinogenesis. 2006. Vol. 27. P. 989-996.

18. Leitzmann, M.F., Koebnick C., Freedman N.D., et al. Physical activity and esophageal and gastric carcinoma in a large prospective study // Am. J. Prev. Med. 2009. Vol. 36. No. 2. P. 112-119.

19. Loh, J.T., Torres V.J., Cover T.L. Regulation of Helicobacter pylori cagA expression in response to salt // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 4709-4715.

20. McDermott, S., Desmeules M., Lewis R., et al. Cancer incidence among Canadian immigrants: results from a national cohort study // J. Immigr. Minor Heath. 2011. Vol. 13. No. 1. P. 15-26.

21. Mock, V., Pickett M., Porka M.E., et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment // Cancer Pract. 2001. No. 9. P. 119-127.

22. Oldervoll, L.M., Kaasa S., Knobel H., Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkin's disease survivors: results from a pilot study // Europ. J. Cancer Prevent. 2003. Vol.39. P. 57-63.

23. Pham, N.M., Mizoue T., Tanaka K., et al. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // Jpn J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 42. No. 1. P. 2-13. 2012

24. Rogers, C.J., Colbert L.H., Perkins S.N., Hursting S.D. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention // Sports. Med. 2008. Vol. 38. P. 271-296.

25. Ryan-Harshman, M., Aldoory W. Diet and colorectal cancer // Can. Fam. Physician. 2007. Vol. 53. P. 1913-1920.

26. Scragg, R., Camargo C.A., Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol. 168. P. 577-586.

27. Segal, R.E., Reid R.D., Courneya K.S., et al. Resistance

exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 1653-1659.

28. *Shanafelt, T.D., Lee Y.K., Call T.G., et al.* Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancy // *Leuk. Res.* 2006. Vol. 30. P. 707-712.

29. *Smith, K.J., O'Brien S.M., Smithers M., et al.* Interactions between smoking, obesity and symptoms of acid reflux in Barrett's oesophagus // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. P. 2481-2486.

30. *Spence, R.R., Heesch K.C., Brown W.J.* A systematic review of the association between physical activity and colorectal cancer risk // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2009. Vol. 19. P. 764-781.

31. *Sun, Zh., Liu L., Wang R.P., et al.* Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada // *Nutrition J.* 2012. Vol. 11. P. 18-27.

32. *Watson, T., Mock V.* Exercise as an Intervention for cancer-related fatigue // *Phys. Therapy.* 2004. Vol. 84. No. 8. P. 736-743.

33. *Wen, X., Song F.* Salt taste sensitivity, physical activity and gastric cancer // *Asian Pacific J. of Cancer prevention.* 2010. Vol. 11. P. 1473-1478.

34. *Whiteman, D.C., Sadeghi S., Pandeya M., et al.* Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the

risk of adenocarcinomas of the oesophagus // *Gut.* 2008. Vol. 57. P.173-180.

35. *Winzer, B.M., Paratz J.D., Reeves M.M., Whiteman D.C.* Exercise and the prevention of oesophageal cancer (EPOC) study protocol: a randomized controlled trial of exercise versus stretching in males with Barrett's oesophagus // *BMC Cancer.* 2010. No. 10. P. 292-299.

36. *Wolin, K.Y., Yan Y., Colditz G.A.* Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis // *Brit. J. Cancer.* 2011. Vol. 104. P. 882-885.

37. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* // Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2nd ed. Washington DC, 2007.

38. *Yang, C.S., Lambert J.D., Ju J., et al.* Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. Vol. 224. No. 3. P. 265-273.

39. *Zhang, X., Albanes D., Beeson L., et al.* Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. P. 771-783.

40. *Zhao, J., Halfyard B., Roebathan B., et al.* Tobacco smoking and colorectal cancer: a population-based case-control study in Newfoundland and Labrador // *Can. J. Public Health.* 2010. Vol. 101. No. 4. P. 281-289.