

Витамины и канцерогенез: мифы и реальность

О.А. Громова, В.Г. Ребров

РСЦ «Нейробиология» института
микроэлементов, ЮНЕСКО,
ФГУ НИИ Клинической фармакологии
Росздрава, Москва

Сегодня онкологическая заболеваемость рассматривается как вариант патологического феноптоза. Перспектива здорового долголетия и профилактики рака показана научной программой «Геном человека». Пропорция значимости «онкологические полиморфизмы генома: онкогены внешней среды» составляет 6–8:92–94 %, т. е. гены, ответственные за развитие онкологии, являются теми мишенями, состояние которых меняют микронутриенты [2, 3, 5]. Несмотря на то что со времени открытия первого витамина прошло много лет, вокруг них по-прежнему кипят научные страсти. С одной стороны, витамины – это всего лишь незаменимые, эссенциальные микронутриенты, а с другой – мощные лекарственные средства (витамин С – лечение цинги, витамин В₁ – лечение полинейропатии). В норме цианкобаламин и фолаты активируют нормальное деление и дифференцировку клеток. Опухолевые клетки недифференцированы или дедифференцированы, делятся неуправляемо и сверхактивно. Как же быть с витаминами и особенно с дополнительным назначением витаминов онкологическим больным? Как быть с обеспечением витаминами стареющего населения, попадающего в полосу риска в связи со злокачественными заболеваниями по возрасту?

Витамины поступают с пищей, которая сама по себе может содержать множество потенциальных канцерогенов и мутагенов (микотоксины, нитрозосоединения, пирилизидиновые алкалоиды, гетероциклические амины, фурукумарины, хинолиновые и хиноксалиновые производные, отдельные ароматические углеводороды), быть не сбалансированной по составу жиров, белков, углеводов, витаминов, микроэлементов [1]. Мутагенами и канцерогенами при определенных условиях могут быть пищевые добавки: бромат калия, хлорид олова, сорбиновая кислота, тиобендазол, формальдегид, нитрит натрия, бисульфит натрия, бутилгидрокситолуол (Е321), бутилгидроксианизол (Е320), пищевой зеленый, метаниловый желтый, оранжевый П, флоксин, пунцовый SX, пиколинат хрома и др.; неорганические соединения: двухвалентные катионы металлов (Mo, Hg, Cu, Mn, Cr, Ni, Co и др.), неорганические соединения Co, Cd, Hg, As, Cr³⁺, Cr⁶⁺, различные соединения Ni, двухвалентные соли Pb; ацетат, оксид, сульфид и хлорид цинка; четырехвалентный V, некоторые соединения Se, Mo, Be, Al, Pl, Sb, Cu, Mn, Sn и др.; противопаразитарные, антимикробные, противовирусные и другие лекарственные препараты [1–3, 5, 22, 58]. Общим свойством большинства канцерогенов является их способность к метаболическому превращению в сильные электрофильные реагенты, активно взаимодействующие с нуклеофильными

центрами генетического аппарата клетки [1]. Это является решающим в процессе повреждения клетки и её трансформации. Для возникновения опухоли необходима первичная «инициация» и повторное («промоуция») воздействие на клетку канцерогена и/или другого фактора, обладающего промоторным действием.

Витамины, как часть натурального природного окружения, стояли у истоков зарождения жизни. На это окружение ориентированы все системы гомеостаза, адаптационных механизмов и возрастного онтогенеза человека [3]. Витаминами в химическом смысле – это органические, низкомолекулярные соединения, абсолютно необходимые для жизнедеятельности человека [4, 6, 36]. Они обладают ферментными и/или гормональными ролями, но не являются источником энергии, пластическим материалом. Они необходимы для всех аспектов жизнедеятельности организма и в том числе для противоопухолевого иммунитета. Витаминами играют важную роль в обмене ксенобиотиков, формировании антиоксидантной защиты организма. В то же время в ряде случаев витамины либо не синтезируются, либо их синтез, образование активных форм в значительной мере подавлены, особенно у онкологических больных. И наконец, они могут просто поступать в организм с пищей в недостаточном количестве. Содержание витаминов в пищевых продуктах, как правило, не обеспечивает суточной потребности организма [6]. У онкологических больных витамины могут не усваиваться (рак желудка, сокращение площади всасывания при удалении участка тонкого кишечника, дисбактериоз, старение эпителиоцитов, рвота и т. д.). В связи с этим возникает необходимость в дополнительном обеспечении организма витаминами.

Интерес к теме «витамины и канцерогенез» возник в фокусе их потенциальной антиканцерогенности. В конце 1980-х гг. были получены данные об антиканцерогенном действии совокупности всех витаминов в физиологических дозах, а также данные о преимуществах зеленолистной диеты (эффект фолатов и клетчатки) для профилактики рака толстой кишки. Выражение «фолевая противораковая диета» получило широкое распространение в мире [24]. В развитых странах отмечается увеличение длительности жизни и как следствие – рост опухолей в пожилом и старческом возрасте. В то же время именно у пожилых людей, имеющих максимальный процент онкологии, приём витаминов, селена, других биодобавок вырос в десятки раз. Применение микронутриентов проходит период систематизации и доказательного анализа. Большинство исследователей отмечают слабую антиканцерогенность или нейтральность к опухолевому росту витаминов в физиологических дозах [19, 26, 35, 48, 49–57, 59, 69, 77, 90, 91]. В отдельных исследованиях показана безопасность у онкологических больных приёма и более высоких, нежели физиологические, доз витамина С [17, 29, 89], витамина В₁ [60], его жирорастворимого деривата (бенфотиамина) [10], витамина В₁₂ (для многих видов рака) [13, 71], никотиамида [39, 80] и др. Ещё больше всколыхнула общественное сознание конца XX века гипотеза дважды лауреата Нобелевской премии Лаймуса Поллинга о противораковом действии фармакологических доз – гипердоз (выше физиологических доз в 3–10 раз) и мегадоз (выше физиологических более чем в 10–100 раз) витамина С [30]. Экспериментальные и клинические исследования по витаминам активизировались. Стал изучаться дозозависимый антионкологический порог, естественные или природные изоформы витаминов и синтетические дериваты. Оказалось, что онкозащитное действие физиологических доз витаминов на

чинает действовать ещё внутриутробно: плацебо-контролируемое исследование [70] показало, что употребление матерью витаминных комплексов на протяжении двух триместров (т. е. шести месяцев) уменьшает риск опухолей мозга у их потомства (отношение вероятности (OR) составило 0,7; 95 % доверительный интервал (CI) – 0,5, 0,9) с тенденцией снижения риска при длительном употреблении витаминов (тенденция $p = 0,0007$). Наибольшее снижение риска развития опухолей мозга в возрасте до 5 лет наблюдалось в группе детей, родившихся от матерей, принимавших витамины на протяжении всех трёх триместров (т. е. 9 месяцев) (OR = 0,5; CI = 0,3, 0,8). Этот эффект не изменялся в зависимости от гистологии опухоли. Очень важными являются доказательства безопасности лечения комплексами витаминов, включая витамины группы B, C, E, D, кахексии при раке, отсутствие при этом активации метастазирования, улучшение общего состояния больных [66].

Выполнены актуальные исследования по отдельным видам витаминов и группам витаминов (витамины группы B). Для улучшения качества жизни онкологических больных очень важен витамин B₁. Митохондрии – главные внутриклеточные органеллы, производящие молекулы АТФ. Тиамин и другие витамины группы B – это прежде всего кофакторы важнейших ферментов, обеспечивающих функционирование клетки, особенно митохондрий [27, 28], ферментов, восстанавливающих энергетические ресурсы в ЦНС, печени, почках, сердечной мышце [45].

Раковые клетки обладают высоким энергетическим метаболизмом и уровнем гликолиза. Для своего роста они нуждаются в огромных количествах глюкозы, и хорошо известно, что избыток простых углеводов в питании – благоприятная среда для роста опухолей [35]. В настоящее время глобальное расширение глюкозотолерантности населения планеты, особенно в зрелом и пожилом возрасте, рассматривается как дополнительный фактор снижения противоопухолевого иммунитета. Избыток сахаров повышает потребность больного в тиамине и тиаминзависимых ферментах, в первую очередь в транскетолазе. Производство АТФ уменьшается по мере роста рака и ведёт к раковой кахексии, энергодефициту, зябкости. Многие экспериментально вызванные онкологические заболевания (например, рак грудной железы у крыс) с положительным результатом лечатся тиаминотерапией, а также рибофлавином, никотиновой кислотой, кофактором Q₁₀ в составе комбинированной терапии. При этом тиамин именно улучшает соматическое состояние при раке и никак не провоцирует развитие опухоли и её метастазирование. Терапевтическое значение использования комбинации модулирующих энергию витаминов (B₁, B₂, PP), коэнзима Q₁₀ имеет большую перспективу при раке молочных желёз [66].

Периферическая нейропатия – достаточно частое заболевание в пожилом возрасте; она развивается у больных диабетом, алкоголизмом, часто имеющих и опухоли [10]. Полинейропатия полиэтиологична; без метаболической витаминотерапии её течение прогрессивно и может быть неблагоприятным по прогнозу заболевания и жизни. В лечебной тактике раньше использовали большие дозы тиамина. В последние десятилетия используется более эффективный жирорастворимый и проникающий через липидный бислой клеточных мембран дериват витамина B₁ – бенфотиамин. При полинейропатии оправданно также применение других нутриентов – витаминов пиридоксина, витамина E, B₁₂, фолатов, биотина, а также α -липоевой кислоты, глутатиона, ω -3 жир-

ных кислот, препаратов Zn, Mg [42]. С профилактической целью предупреждение гиповитаминоза B₁ по-прежнему осуществляется путём обогащения пищи физиологическими дозами тиамина (1,2–2,5 мг/сут, в зависимости от энерготрат) [6]. Потребности в поддержании энергетического баланса у больного с опухолью возрастают. Участие тиамина и бенфотиамина в метаболизме глюкозы эндотелиальной клетки, предотвращение преобразования глюкозы в сорбитол в конечном итоге ограничивает возможность развития характерных осложнений у больных диабетом, снижает глюкозотолерантность – обязательный спутник опухолей [12].

Тиамин обладает противоболевым эффектом у геронтологических больных с болевым синдромом различной этиологии, в т. ч. и онкологической; он дозозависим (нарастает от физиологических доз к фармакологическим) [41, 56]. Однако даже высокие дозы водорастворимого тиамина (250 мг/сут) были неэффективны и не повлияли на окислительное напряжение крови у больных с возрастной гипергликемией, находящихся на управляемом гемодиализе [53]. В чем же причина? Качество клеточных мембран и их проницаемость для микронутриентов – новая страница клинической фармакологии. При изучении возрастной фармакодинамики и кинетики витаминов очень важную роль играет фактор возрастного изменения пластичности мембран (снижение текучести, импрегнация в мембрану клеток патологических трансгенных жиров, обеднение или трансформация рецепторного сигнального аппарата и т. д.). Жирорастворимые аналоги витамина B₁ – алитиамин (от лат. Allium – чеснок) – M. Fujiwara обнаружил в 1954 г. в известных своими иммуномодулирующими свойствами растениях – чесноке, луке и луке-порее. Оказалось, что полученные жирорастворимые дериваты тиамина многократно лучше проникают через бислой липидов клеточных мембран. Приём жирорастворимых форм поднимает уровни витамина B₁ в крови и тканях на много выше, чем растворимые в воде соли тиамина (тиамин бромид, тиамин хлорид) [32]. Биодоступность бенфотиамина составляет 600, фурсульгиамин – около 300, а тиамин-дисульфида – менее 40 мг/ч/мл [38]. Бенфотиамин устойчив по отношению к тиаминазе, усиливает активность транскетолазы на 250 % (тиамин – менее 25 %) [10]. Среди жирорастворимых форм бенфотиамин имеет лучший клинико-фармакологический профиль: наибольшую биодоступность, способность проникать в клетку и наименьшую токсичность. По сравнению с тиаминотерапией токсичность бенфотиаминотерапии меньше в 15 раз [10]. Он активнее предотвращает макро- и микрокапиллярные эндотелиальные дисфункции [77]; он эффективнее тиамина при диабетической ретинопатии и нефропатии, у больных с конечной стадией почечных заболеваний и при алкогольной нейропатии [10]. Бенфотиамин может противодействовать обусловленному диабетом эксайтотоксичным процессам в мозге через механизм, не связанный с тирозинными факторами, и не снижает активности выработки фактора некроза опухолей TNF- α (tumor necrosis factor- α) [90]. Известно, что в терминальной стадии онкологические больные жалуются на потерю мышечной ткани, в то время как бенфотиамин способствует постишемическому восстановлению мышечной ткани конечностей [34].

Витамины B₆, B₁₂ и фолиевая кислота

Эти витамины получили статус генозащитных витаминов. Витамин B₁₂ содержит кобальт и цианогруппу, образующие координационный комплекс. Источниками витамина являются кишечная микрофлора, а также продукты животного проис-

хождения (дрожжи, молоко, красное мясо, печень, почки, рыба и яичный желток). Фолат и холин, как известно, являются центральными донорами метила, требуемого для синтеза митохондриального белка. Именно эти витамины активно способствуют защите митохондриального генома. Сейчас проводится глубокое научное уточнение роли витаминов группы В в нейтрализации клеточного токсического эффекта ряда ксенобиотиков, ядов, а также молекулярных, клеточных и клинических последствий дефицита этих витаминов [28]. Распространённость дефицита витамина В₁₂ увеличивается в пожилом возрасте из-за развития атрофии слизистой оболочки желудка, опухолей желудка и нарушения соответствующей ферментативной обработки пищи, необходимой для преобразования витамина В₁₂ во всасываемую форму. При сочетанном дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, вследствие наличия нарушений метаболизма фолатов (врождённая мальабсорбция фолата, нестабильность метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит формиминотрансферазы), вероятность атеросклероза, венозного тромбоза и злокачественной патологии существенно возрастает [86], а для коррекции этих наследственно обусловленных нарушений иногда требуются более высокие дозы витамина В₁₂, фолиевой кислоты, витамина В₆ [26]. При этом дотация витамина В₁₂ у пожилых особенно актуальна. В 2007 г. исследовательской группой M.S. Morris с соавт. сделано интересное наблюдение: у больных пожилого возраста часто отмечается пониженный уровень витамина В₁₂ в крови в сочетании с уровнем фолиевой кислоты на верхней границе диапазона нормы [59]. Эффективная и безопасная доза витамина В₁₂, приводящая к полной компенсации признаков дефицита для пожилых и старых людей, составляет от 500 мкг/сут до 1000 мкг per os [63]. Если диагноз дефицита витамина В₁₂ подтверждён лабораторно, необходимо каждые два-три месяца проводить курсы витаминотерапии витамина В₁₂ ежедневно в дозе до 1000 мкг [44]. K.A. Head (2006) и S. Martin (2007) призывают рассматривать высокий уровень гомоцистеина в крови в качестве фактического индикатора дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в организме и нового онкологического маркера [44, 58]. Поэтому дефицит витамина В₁₂ должен подозреваться не только у всех лиц с болезнями кишечника (особенно при колоректальной аденоме), необъяснимой анемии, полинейропатии, у лиц со старческим слабоумием, включая болезнь Альцгеймера, но и при гипергомоцистеинемии [64].

Уровень цианкобаламина в крови в норме 180–900 пг/мл; при метастазировании опухолей в печень он может быть повышен. При заболеваниях печени (острый и хронический гепатит, цирроз печени, печёночная кома) уровень витамина В₁₂ может превышать норму в 30–40 раз, что связано с выходом депонированного цианкобаламина из разрушенных гепатоцитов. Этот уровень повышается за счёт нарастания концентрации в крови транспортного белка – транскобаламина, в то время как истинные запасы витамина В₁₂ в печени истощаются. Организм онкологического больного по-прежнему нуждается в физиологических дозах витамина В₁₂. Важно отметить, что две коферментные формы витамина В₁₂: метилкобаламин и дезоксиаденилкобаламин (кобамамид) – в основном заняты в переносе метильных одноуглеродных групп, т. е. в важнейшем процессе биохимического обезвреживания потенциальных проонкогенов – в процессе трансметилирования, в обмене белков и нуклеиновых кислот (синтез метионина, ацетата, дезоксирибонуклеотидов), в т. ч. в обезвреживании го-

моцистеина, известного своими проонкологическими эффектами.

Известно, что метаболизм витамина В₁₂ происходит очень медленно и при этом не образуются мутагенные продукты. По данным мета-анализа, проведённого J. Bleys с соавт. (2006), многолетнее комплексное применение биологически активных добавок к пище в виде комплексов витаминов группы В (В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты) безопасно и не повышает риск атеросклероза даже в пожилой группе при длительном употреблении [16].

Также сам по себе в составе добавок к питанию или в виде препаратов витамин В₁₂ нейтрален по отношению к раку простаты. Исследования у 27 111 финнов в возрасте 50–69 лет, из которых в 1270 случаях диагностировался рак простаты, показали, что более высокое пищевое потребление витамина В₁₂ не защищает от возникновения рака простаты [35]. Как уже мы упоминали, в красном мясе и печени находится максимальное содержание витамина В₁₂.

В то же время опубликованы многолетние эпидемиологические исследования, оценивающие роль питания и риск рака простаты. Красное мясо и печень достоверно повышают риск заболевания. Эти продукты концентрируют железо, насыщенные жиры и в том числе витамин В₁₂. Детализация значимости ряда составляющих этих продуктов обнаружила «виновных» в промоутировании опухолей. Это твёрдые насыщенные жиры, при агрессивной термической обработке (жарение на растительных маслах, грилевание) – трансгенные жиры, алкоголь, железо в составе красного мяса [35]. В то же время само по себе применение витамина В₁₂ и комплексов витаминов группы В (В₆, фолиевая кислота и В₁₂) у больных раком простаты оказалось нейтральным. Назначение витамина В₁₂ больным раком простаты и имеющим установленный дефицит цианкобаламина в плазме крови улучшает соматическое состояние таких пациентов и не влияет на рост опухоли и её метастазирование, поэтому взаимоотношение между обеспеченностью витамином В₁₂ и раком простаты требует дальнейшего исследования, которые в настоящее время продолжаются [85]. Кроме того, для возникновения рака простаты достоверно установлен фактор низкой двигательной активности, воздействия повышенной температуры, алкоголя и курения. Свежие овощи, а также селен (в т. ч. в составе чеснока, водорослей, чёрного перца, лука, но не в составе свиного сала, креветок и сметаны) – важные факторы защиты [2, 35]. Исключение из питания красного мяса и твёрдых жиров, алкоголя, биологически активных добавок, содержащих железо, без лабораторно подтверждённой железодефицитной анемии – важная профилактическая и лечебная рекомендация для мужчин, страдающих аденомой простаты и имеющих высокий риск заболевания (возраст, наследственность, простатит).

Низкий уровень фолатов (недостаточное употребление в пищу свежих зелёнолистных растений) ассоциирован с высоким риском рака толстого кишечника и молочной железы. При высоком уровне потребления алкоголя риск суммируется. Анализ 195 случаев sporадического рака толстой кишки и 195 добровольцев-ровесников показал, что уровень фолата ниже у больных раком толстой кишки; величины витамина В₁₂ не различались в основной и контрольной группах, т. е. в колоректальном карциногенезе большую роль играет пониженный метаболизм фолиевой кислоты [24]. Её адекватное потребление предохраняет и от рака молочной железы. Это подтверждено девятилетним наблюдением у 62 739 женщин в период менопаузы; из них в 1812 слу-

чаях развился рак молочной железы [52]. Часто это дополнительно ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина.

Проведённые к текущему моменту иммунологические и биохимические исследования K. Schroecksnadel с соавт. (2007) показали, что дефицит фолиевой кислоты не только способствует реметелированию гомоцистеина – ранее доказанному фактору риска развития злокачественной опухоли (чем ниже концентрации в крови трёх водорастворимых витаминов – фолиевой кислоты, витамина B₆ и витамина B₁₂, тем выше уровень гомоцистеина в крови [8, 81]), но и свидетельствует о снижении общей Т-клеточной иммунной антионкологической защиты [75]. Повышенное потребление фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ снижает риск развития рака молочной железы. У 475 мексиканских женщин с раком молочной железы выявлено пониженное потребление этих витаминов, в то время как у 1391 женщины в возрасте 18–82 лет контрольной группы уровень потребления был адекватным. Результаты исследования признаны доказательными; они ещё раз подтвердили тот факт, что нормальное потребление фолиевой кислоты и витамина B₁₂ уменьшает риск развития рака молочной железы [52].

F.F. Bolander (2006) в аналитическом обзоре «Витамины: не только для ферментов» показал эволюцию научных взглядов от традиционных и изначальных (трактующих витамины как коферменты, ускоряющие химические реакции) к новым, основанным на изучении биохимического маршрута витаминов с использованием новых технологий молекулярной биологии и физико-химической медицины [18]. Не только витамины A и D обладают дополнительными гормоноподобными свойствами. Это известно более 30 лет. Ещё четыре витамина: витамин K₂, биотин, никотиновая кислота и пиридоксальфосфат – имеют гормональные роли. Витамин K₂ вовлечён не только в карбоксилирование факторов коагуляции, но и является фактором транскрипции белков костной ткани. Биотин необходим для дифференцирования эпидермиса. Пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина B₆), кроме декарбоксилирования и трансаминирования, может ингибировать ДНК полимеразы и несколько видов стероидных рецепторов. Эти качества витамина B₆ используются для потенцирования химиотерапии рака. Никотиновая кислота не только конвертирует NAD⁺ в NADP⁺, которые используются как водородно/электронные транспортёры в окислительно-восстановительных реакциях, но и обладает сосудорасширяющим и антилипидическим действием [18]. В течение десятилетий никотиновая кислота используется при лечении больных с дислипидемией, но молекулярные механизмы расшифрованы не были. Прилив крови (сосудистый эффект никотиновой кислоты, рассматриваемый по ситуации и как лечебный, и как побочный эффект терапии) связан с избыточным выбросом сосудорасширяющих простагландинов. Повышение восприимчивости опухолей щитовидной железы к лучевой терапии J¹³¹ под действием никотинамида объясняется способностью витамина увеличивать кровоток в щитовидной железе [80].

Никотинамид, коферментная форма амида никотиновой кислоты, является предшественником динуклеотида аденина никотинамида β-кофермента [NAD⁽⁺⁾] и играет существенную роль в повышении выживания клетки. F. Li с соавт. (2006) изучили возможности никотинамида как нового агента, способного модулировать клеточный метаболизм, пластичность, воспалительную функцию клетки и влиять на длительность её жизненного цикла. Предполагается, что никотинамид можно с успехом использовать у больных пожилого воз-

раста не только при ишемии мозга, болезни Паркинсона и Альцгеймера, но и при раке [54]. Установлено, что никотинамид увеличивает продолжительность жизни нормальных человеческих фибробластов. Клетки, обеспеченные никотинамидом, поддерживали высокий уровень митохондриального мембранного потенциала, но при этом отмечен пониженный уровень дыхания, супероксидного аниона, активных радикалов кислорода [48].

S. Sundravel с соавт. (2006) в эксперименте с привитым раком эндометриальной карциномы применение сочетания тамоксифена с никотиновой кислотой, рибофлавином, аскорбиновой кислотой уменьшало повышенную активность гликолитических ферментов в плазме крови и увеличивало – глюконеогенетических, приводя показатели к норме. Было высказано предположение, что никотиновая кислота, рибофлавин и аскорбиновая кислота могут использоваться в терапии при эндометриальной карциноме [78]. И действительно, годом позже V.G. Premkumar с соавт. (2007) показали, что лечение тамоксифеном больных раком лёгкого с метастазами, дополненное никотиновой кислотой, рибофлавином, коферментом Q₁₀, способствовало уменьшению активности метастазирования опухоли по уровню карциноэмбрионального антигена и онкомаркеров (C15-3) [69]. Дополнение никотинамида способствовало более выраженному накоплению 5-фторурацила в метастазах колоректального рака [39].

Витамин C

Опухолевые клетки синтезируют значительное количество коллагеназ и стромелизина, а также активатора плазминогена, что способствует разрыхлению межклеточного матрикса, нарушению цитоархитектоники клеток и высвобождению их для метастазирования. Уникальная роль витамина C заключается в том, что он принимает участие в синтезе коллагена и, совместно с аминокислотой лизин, в образовании коллагеновых мостиков в соединительной ткани. Это позволяет целенаправленно использовать витамин C в период реабилитации после оперативных вмешательств на опухолях, в методиках замедления метастазирования, стимуляции ранозаживления и преодоления астенизации [31]. Не менее интересны исследования по профилактике возникновения опухолей витамином C. В жизнедеятельности клеток и организма в процессе возникновения и развития злокачественной опухоли преобладают процессы окисления. Поддержание pH ресурса желудочного сока, крови – ещё один вектор антиканцерогенного действия витамина C, биофлавоноидов и продуктов питания, их концентрирующих [2, 77]. В связи с этим активно развивается антиканцерогенная диетология, обеспечивающая поддержание pH желудочного сока, крови, мочи в диапазоне нормы. Профилактические возможности овощей и фруктов с повышенным содержанием витаминов C, E, β-каротина в отношении злокачественной трансформации слизистой желудка исследованы M. Plummer с соавт. (2007) у 1980 человек под контролем гистологических исследований слизистой. Пациенты три года получали один из витаминов или плацебо. Витамины-антиоксиданты не влияли на малигнизацию слизистой оболочки желудка [67]. В другом исследовании изучено значение обеспеченности различными витаминами при раковом поражении почки (767 больных, 1534 – контроль). Не получено достоверной связи обеспеченности для ретинола, α-каротина, β-каротина, β-криптоксантина, лютеин-зеаксантина, витамина D, витамина B₆, фолата, никотиновой кислоты. C. Bosetti с соавт. (2007) отмечен «выгодный» эффект для больных раком почки до-

статочной обеспеченности витаминами С и Е [19]. Сочетание аскорбиновой кислоты и трёхокси мышьяка с дексаметазоном эффективно у больных с множественной миеломой [90].

Низкая обеспеченность витамином С, недостаточное потребление фруктов и овощей, богатых аскорбиновой кислотой и аскорбатами, способствует инфицированию *Helicobacter pylori*; и то и другое провоцирует рак желудка. Больным с атрофическим гастритом проводилась эрадикационная терапия амоксициллином и омепразолом в течение двух недель по поводу наличия в желудке *Helicobacter pylori*. В дальнейшем в течение 7,3 лет они получали препараты витамина С, Е, селена, экстракт чеснока, дистиллированное масло чеснока. Повторные эндоскопии с биопсией показали, что эрадикация *Helicobacter pylori* способствовала значительному улучшению состояния слизистой оболочки желудка, однако последующая длительная витаминотерапия и препараты чеснока не влияли на частоту развития у больных рака желудка [92]. Если при разбивке по видам рака и видам витаминов удаётся обнаружить достоверную разницу в плане защиты от опухолей, то при рассмотрении всех опухолей и приёма комплексов всех витаминов достоверных связей не обнаружено. Напротив, при анализе G. Bjälakovic с соавт. (2007) 385 публикаций по данным 68 исследований у 232 606 участников в категории пожилых пациентов смертность от рака оказалась незначительно выше среди тех, кто длительно употреблял антиоксиданты (витамин Е, β-каротин, ретинол), а в 47 испытаниях у 180 938 участников антиоксиданты показали несколько более высокую достоверность по увеличению смертности. При этом длительный профилактический приём селена и витамина С имеет слабую корреляцию со снижением смертности и риском опухолей [14]. Исследователи не склонны рассматривать эти данные как «приговор антиоксидантам». Анализируемые больные имели хронические заболевания и низкий статус здоровья. Известно, что пожилые люди с хроническими заболеваниями в США, Европе, Китае значительно чаще употребляют биологически активные добавки с антиоксидантами, нежели здоровые. При этом чем тяжелее состояние больного, тем чаще он обращается к применению витаминов. Поэтому доказательной медицине ещё предстоит провести когортный анализ и сопоставить уровень состояния здоровья, смертности и приёма витаминов.

Исследовались разные комбинации витаминов и минералов с целью снижения смертности от рака лёгкого среди 29 584 здоровых китайцев (ретинол + цинк; рибофлавин + никотиновая кислота; аскорбиновая кислота + молибден; β-каротин + α-токоферол + Se). На протяжении испытательного срока (1986–1991) и через 10 лет (2001) были отмечены 147 смертных случаев от рака лёгкого. Показано отсутствие различий в показателях смертности от рака лёгкого для любой из четырёх видов витаминно-минеральных добавок [47].

Пятилетнее исследование о влиянии аскорбиновой кислоты (50 мг и 500 мг) на риск ринита проведено в Японии. Витамин С, независимо от дозы, существенно уменьшал частоту возникновения ринита и его проявлений, но не оказывал никакого воздействия на продолжительность болезни [73].

Вопрос об онкологической безопасности высокодозированных лекарственных форм витаминов был поднят исследованиями по β-каротину [36, 43, 62]. В конце прошлого века был установлен так называемый β-каротиновый парадокс: физиологические дозы β-каротина оказывали защитный эффект при раке бронхов и лёгких у курильщиков,

высокие дозы каротина приводили к возрастанию встречаемости заболевания [37]. Достаточно убедительно установлено, что физиологическое потребление β-каротина значительно снижает процент первичных опухолей головы, шеи, лёгких и пищевода [11, 35], лейко- и эритроплакий, диспластических и метапластических изменений клеток [85]. Значительное снижение уровня ретинола, β-каротина и особенно ликопина обнаружено у детей, больных СПИДом, ассоциированным с угрозой злокачественного перерождения [81]. Многочисленными многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями показана роль каротина в подавлении экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста (ЭФР), что приводит к индукции апоптоза в трансформированных под влиянием канцерогенеза клетках [36]. Бета-каротин защищает ДНК от повреждения и, кроме того, снижает экспрессию аномальной изоформы P53 – цитомаркера рака. В эксперименте установлено, что β-каротин повышает экспрессию ключевого белка межклеточных контактов коннексина 43 (C43) мышинными фибробластами и предотвращает нарушение контактного торможения и малигнизацию эпителия. Бета-каротин подавляет пролиферацию только в основаниях кишечных крипт и не действует на верхушечные отделы энтероцитов, которые чаще подвергаются воздействию различными внешними канцерогенами [36].

Раннее плацебо-контролируемое исследование С.Н. Hennekens с соавт. (1996) длительностью 12 лет у 22 тыс. человек свидетельствует, что длительное назначение физиологических доз β-каротина не оказывает ни благоприятного, ни вредного влияния на частоту возникновения злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [43]. Однако избыточное потребление β-каротина рассматривается как вероятный риск возникновения рака лёгких у курильщиков (особенно у злостных курильщиков) и сердечно-сосудистых заболеваний не только у мужчин, но и у женщин [63]. Четырёхлетнее плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (CARET, 2004) у 18 тыс. человек продемонстрировало, что длительное применение β-каротина в высоких дозах (30 мг/сут) в сочетании с мегадозами витамина А (ретинол; 25000 МЕ) не только не обеспечивает благоприятный эффект у лиц с повышенным риском рака лёгких (курильщики с потреблением сигарет от одной пачки в день на протяжении до 20 лет), но даже несколько увеличивает риск смерти от рака лёгких и от других причин, связанных с нарушением обмена веществ, особенно у женщин [37]. Доказана связь длительного применения фармакологических доз β-каротина, витамина Е, ретинола при раке лёгких у курильщиков и работающих с асбестом [23]. Причинным канцерогеном в этом случае считают образующиеся сложные соединения свободной фракции β-каротина с продуктами сгорания табачного дыма, асбеста [4, 6]. Повышенное потребление овощей и фруктов, в т. ч. содержащих все изоформы каротиноидов, включая β-каротин, наоборот, снижает смертность от рака лёгких [17]. Очевидно, что для разрешения этих противоречий исследования необходимо дополнить оценкой баланса микроэлементов (Se, Zn, Mn и др.). Анализ установленных антиканцерогенных эффектов физиологических доз β-каротина предполагает существование иммунофармакологических механизмов кумуляции и микросомальной биотрансформации β-каротина, позволяющих обеспечивать элиминацию канцерогенов через идентичные микросомальные пути утилизации. Вероятно, есть синергизм β-каротина и микроэлементов в элиминации значительно большего спек-

тра канцерогенов. Индивидуальные отличия в биохимизме, иммуотропном действии β -каротина весьма варьируют [3]. Изучается роль других каротиноидов, экстрагированных из плазмы крови человека (ликопин, лютеин, зеаксантин, пре- β -криптоксантин, β -криптоксантин, α - и γ -каротин, полиновые соединения) [36].

Ретиноиды

Ретиноиды это собирательный термин для соединений, входящих в семейство полиизопреноидных липидов, они включают витамин А (ретинол) и его различные естественные и синтетические аналоги. По механизму действия – это гормоны, которые активируют специфические ретинойнокислотные рецепторы (RAR- α , β , γ). Ретиноиды действуют на разных уровнях: они контролируют рост, дифференцировку, эмбриональное развитие, апоптоз клетки. Каждый ретиноид имеет свой фармакологический профиль, который определяет его перспективность в онкологии или дерматологии. Самый важный и изученный эндогенный ретиноид – ретиноевая кислота. Естественные ретиноиды (ретиноевая кислота, ретинол, некоторые метаболиты витамина А и др.) и их синтетические аналоги могут активно воздействовать на дифференцировку, быстрый рост и апоптоз злокачественных клеток, что определяет их роль в онкологии (лечение больных с промиелоцитарным лейкозом) и дерматологии. Исследования V.C. Njar с соавт. (2006) показали, что лечебный эффект ретиноевой кислоты ограничивается её мультифакторными ингибиторами, например цитохром P450-зависимыми-4-гидролазными ферментами (особенно CYP26s, ответственный за метаболизм ретиноевой кислоты) [61]. В 2007 г. двумя исследовательскими группами, Y. Jing с соавт. [46] и P. Fenaux [30], заявлено, что при лечении острого промиелоцитарного лейкоза ретиноевой кислотой с препаратами мышьяка можно достичь ремиссии [30]. Синтезированы очередные аналоги ретинола – тамиберотин (Am80), высокоэффективный при псориазе, ревматоидном артрите [34], фенритидин – активатор апоптоза раковых клеток [40]. Недостатком всех синтетических ретиноидов является их токсичность и тератогенность [75]. Изучаются мегадозы витаминов А и его аналогов и повышенные дозы пиридоксина для лечения рака мочевого пузыря [22]. Напомним, что витамин А участвует в регуляции транспорта железа и меди из печени к органам-мишеням, а избыточное поступление Fe и Cu промоутирует свободнорадикальное окисление опухоли, особенно у пожилых [4, 36].

W.H. Xu с соавт. (2007) было установлено, что для профилактики рака эндометрия имеют значение пищевой ретинол, β -каротин, витамины С, Е, пищевые волокна (инулины) [91].

Микронутриенты и их концентрированные формы (ретиноиды, полифенольные антиоксиданты (эпигаллокатехины, силимарин, изофлавоны – генестин, куркумин, ликопен, β -каротин, витамин Е и селен) весьма перспективны и уже используются в лечении рака кожи наряду с нестероидными противовоспалительными средствами, дифлюорометилорнитин, T4 эндонуклеазой V [86]. Ретиноиды и витамин А используются в терапии рака простаты; они действуют антипролиферативно, усиливая дифференцирование клеток, снижая индекс деления и потенцируя апоптоз [64].

Витамин D

Иммуотропные (и антиопухолевые) эффекты витамина D с гормональными эффектами [6] достаточно чётко прослеживаются и в эксперименте, и в клинике [7, 9, 25, 68]. Как и для ретиноидов,

для витамина D доказано активное участие в регуляции иммуногенеза и клеточной пролиферации. Моноциты и лимфоциты производят рецепторный белок с молекулярным весом 50 кДа для витамина D₃ с идентичной аминокислотной последовательностью, как и у кишечного рецепторного белка. Лимфоцитами также дополнительно синтезируется цитозольный рецепторный белок с молекулярной массой 80 кДа. Сигнал с этих рецепторных белков достигает NF- κ B-транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку и рост клеток от костномозговых стволовых предшественников до зрелых моноцитов лимфоцитов [58]. Витамин D₃ потенцирует действие цитостатика в опухоль, пролонгирует терапевтический эффект и позволяет минимизировать нагрузку базовым химиопрепаратом [65].

Активный метаболит витамина D₃ – кальцитриол (1- α , 25-дигидроксивитамин D₃) также обладает выраженным противоопухолевым эффектом *in vitro* и *in vivo*. Кальцитриол ингибирует рост и развитие раковых образований, используя различные механизмы. Так, ингибирование роста рака простаты витамином D₃ осуществляется путём воздействия на белок 3 (IGFBP-3), на ферменты циклогеназы и дегидрогеназы и 15 простагландинов и ряд других факторов. S. Swami в 2007 г. на основании клинического опыта предложил дополнить применение препаратов простагландинов при лечении больных с раком простаты комбинацией кальцитриола и генистеина [79]. Оба препарата действуют антипролиферативно. Кальцитриол ингибирует путь простагландина PGE₂ (потенциатора канцерогенеза) в раковой клетке тремя способами: уменьшая экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2); стимулируя активность 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (15-PGDH); снижая чувствительность рецепторов PGE₂ и PGF-2a. Это приводит к уменьшению уровня биологически активного простагландина PGE₂ и в конечном итоге к ингибированию роста раковых клеток опухоли простаты. Генистеин – один из главных компонентов сои, мощный ингибитор деятельности цитохрома CYP24, фермента, который регулирует метаболизм кальцитриола, увеличивая период его полужизни. В результате синергидный эффект с генистином расширяет спектр применения кальцитриола [51].

Имеется противоопухолевая активность у синтезированного H. Maehr с соавт. (2007) деривата кальцитриола – эписемира с двумя побочными цепочками в положении C-20-III – на модели рака толстой кишки [55]. Стимулируемая кальцитриолом антипролиферативная пролиферация защищает и от других видов рака, например под его влиянием происходит подавление роста культуры клеток человеческой хориокарциномы [9]. На клетках сквамозной карциномы, человеческой крупноклетчатой карциномы лёгкого A549, на обычной карциноме, крысиной меланоме B₁₆, лейкемии мыши WEHI-3, человеческом раке толстой кишки SW707 и на нормальных клетках обнаружен противораковый эффект и других дериватов витамина D (PRI-1906 и PRI-2191) [7, 25]. Полагают, что в условиях низкого содержания белка при онкологии продукция кальцитриола уменьшена из-за нарушенной активности системы цитохрома CYP27B1 [9].

С исследованиями по витамину D связано открытие фактора сезонности рака лёгких у жителей Норвегии [68]. Были выявлены содружественные сезонные колебания содержания кальцитриола в крови, снижение уровня витамина D₃ в период недостаточной инсоляции и возникновения рака лёгкого. Максимальный уровень витамина D₃ в сыворотке крови отмечается с июля по сентябрь.

В соответствующий зимний период уровень витамина D₃ снижается на 20–120 %. Предполагается прогнозировать зимний рост заболеваемости не только раком лёгкого, но и раком толстой кишки, простаты, молочной железы, Ходжкинской лимфомы. Результаты химиотерапии, оперативных вмешательств и прогноза жизни у больных с раком лёгких, толстой кишки, простаты лучше, если лечение осуществлено летом [68]. Становится очевидным необходимость проведения в зимний период профилактических антионкологических программ витаминизации у жителей Северных регионов, а также у всех испытывающих дефицит естественной освещённости. Для восстановления функции макрофагов и лимфоцитов при иммунодефиците, обусловленном D-дефицитом, достаточно приёма 400–450 МЕ витамина D₃ в день в течение двух-трёх месяцев.

Метаболизм витамина D₃ тесно связан с обменом элементов. В частности, Са-связывающие белки, индуцируемые D₃, связывают Cu, Zn, Co, Sr, Ba, Ni, Mn, Cd, Pb, Be. Хроническое недостаточное потребление Са и витамина D – фактор риска рака толстого кишечника, рака лёгких, рака простаты, молочной железы, Ходжкинской лимфомы [36].

Нормальную ткань взрослого организма рассматривают как квазиравновесную динамическую гетерогенную по степени зрелости клеток систему, где происходит медленное увеличение доли зрелых клеток при постоянстве их общего количества [75]. Это постоянно регулируется уровнем экспрессии протоонкогенов и антипротоонкогенов, проапоптотическими и антиапоптотическими сигналами. Известно, что опухолевая ткань является ловушкой антиоксидантов (А, Е, С, каротиноидов). Антиоксидантная защита онкологического больного снижена на клеточном и субклеточном уровне [53]. Молекулярные механизмы канцерогенеза и регуляция клеточного деления во многом зависят от состояния рецепторов плазматических мембран, функционирования рецепторных молекул в плазматических мембранах. Активация ведущих онкогенов (abl, erb B, ets, mos, myb, mys, raf, H-ras, sis и др.) – основа прогрессии любых опухолей. В настоящее время не получено убедительных доказательств активирующего действия витаминов ни на появление, ни на активацию этих сигналов. В многоэтапном процессе канцерогенеза наблюдается постепенное снижение вплоть до полной утраты активности генов-супрессоров опухолей (P53, 1p, 1q, 3p, 5q, 10q, 11p, 13q, 17q, 18q, 22q и др.). Доказательств депрессивного действия витаминов на систему генов-супрессоров нет. Наоборот, накапливаются данные о стимуляции витаминами синтеза широко известного белка P53 (витамин С, ретинол, окисленный и восстановленный глутатион) и т. д. По мере клональной экспансии опухоли нарастает генетическая нестабильность, возрастает амплификация аномальных *mys*-, *gas*-, *mal*-форм, что приводит к селекции определённых, в т. ч. и высокодифференцированных, популяций клеток. Например, чешуйчато-клеточная карцинома шеи содержит высокий уровень ретинол-связывающего белка (РСБ), который участвует в дифференцировке клеток. Дифференцировка опухоли и вступление её в терминальную стадию соответствует снижению экспрессии РСБ. Вопрос о необходимости ретинола больному с чешуйчато-клеточной карциномой шеи, раком молочной железы 1 типа и другими ретинол-зависимыми опухолями – риторический. Чем раньше будет назначен витамин А и его активные дериваты – тем лучше. То же можно адресовать и исследованиям, связанным с обеспеченностью витаминами D, С, К₂, В₁, В₁₂, фолиевой кислотой.

Таким образом, исходя из данных литературы следует, что витамины обладают широкими фармакологическими и ограниченными противоопухолевыми свойствами. Для получения фармакологического эффекта витамины могут использоваться при многих заболеваниях в достаточно широком диапазоне доз. Мы не обнаружили научно обоснованных публикаций о возможности злокачественного перерождения клеток и тканей под влиянием витаминов. Причинно-следственная связь, доказывающая возможность стимуляции канцерогенеза и мутагенеза витаминами, в фундаментальных исследованиях отсутствует.

Литература

1. Дурнев А.Д., Серединин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). М.: Медицина, 1998. 328 с.
2. Жвиташвили Ю.Б. Как победить рак. Выбор диеты. СПб.: Нева, 2002. 370 с.
3. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. Программы института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: «Гэотар-МЕД», 2007. 970 с.
4. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: «Слово», 2006. 553 с.
5. Молчанов О.Е. Правильное питание при онкологических заболеваниях. СПб, 2004. 78 с.
6. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позднянский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Новосибирск: Сибирское университетское издание, 2004. 547 с.
7. Alagbala A.A., Johnson C.S., Trump D.L., et al. Antitumor Effects of Two Less-Calceamic Vitamin D Analogs (Paricalcitol and QW-1624F(2)-2) in Squamous Cell Carcinoma Cells // *Oncology*. 2007; Jan 18;70(6). P. 483–492.
8. Araki A. Homocysteine and diabetic microangiopathy. [Article in Japanese] // *Nippon Rinsho*. 2006; 64 (11). P. 2153–8.
9. Avila E., Diaz L., Barrera D., Arranz C., Halhali A., Larrea F. Metabolism of vitamin D in the human choriocarcinoma cell line JEG-3.J. Steroid. Biochem // *Mol. Biol.* 2007; Jan 23. [MEDLINE in press].
10. Benfotiamine – monograph. *Altern Med Rev*. 2006; Sept; 11(3):P. 238–242.
11. Benner S.E., Pajak T.F., Stetz J., Lippman S.M. et al. Toxicity of isotretinoin in a chemoprevention trial to prevent second primary tumors following head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1994; Dec 7;86(23): P.1799–1801.
12. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J Biol Chem*. 2006; Apr 7;281(14): P. 9307–13.
13. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; Oct 18;(4):CD004183 // *Evid Based Nurs*. 2005; Apr;8(2): P. 48.
14. Bjelakovic G., Nagorni A., Nikolova D. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 15;24(2): P.281–291.
15. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007; Feb 28;297(8): P. 842–857.
16. Bley J., Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R. et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Clin Nutr*. 2006; Oct;84(4): P.680–681.
17. Block G. Vitamin C status and cancer. Epidemiologic evidence of reduced risk // *Ann NY Acad Sci*. 1992; Sep 30;669: P. 280–290; discussion 290–292.
18. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes // *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; Oct;7(10): P. 912–915.
19. Bosetti C., Scotti L., Maso L.D., Talamini R., Montella M., Negri E., Ramazzotti V., Franceschi S., Vecchia C.L. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: A case-control study from Italy // *Int J Cancer*. 2007;Feb 15;120(4): P. 892–896.
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005; Jun;54(6): P. 1615–25.
21. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005; Jun;54(6): P. 1615–25.
22. Busby J.E., Kamat A.M. Chemoprevention for bladder cancer // *J Urol*. 2006; Nov;176(5): P. 1914–1920.
23. Caraballoso M., Sacristan M., Serra C., Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people // *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD002141.
24. Chang S.C., Lin P.C., Lin J.K., Yang S.H., Wang H.S., Fen-Yau Li A. Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers // *Int J Colorectal Dis*. 2006; Aug 29. [MEDLINE in press].
25. Cordes T., Diesing D., Becker S., Diedrich K., Reichrath J., Friedrich M. Vitamin D-metabolism in the human breast cancer cell line MCF-7 // *Anticancer*

Res. 2006; Jul-Aug;26(4A): P. 2749–53.

26. Den Heijer M. Are B. Vitamins a risk factor for VTE? Perhaps // J Thromb Haemost. 2006; Feb;4(2): P. 309–11.

27. Depeint F., Bruce W.R., Shangari N., Mehta R., O'Brien P.J. Mitochondrial function and toxicity: role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways // Chem Biol Interact. 2006; Oct 27;163(1-2): P. 113–32.

28. Depeint F., Bruce W.R., Shangari N., Mehta R., O'Brien P.J. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism // Chem. Biol. Interact. 2006; Oct 27;163(1-2): P. 94–112.

29. Devis M.B., Austin J., Partridge D.A. Vitamins C. Its Chemistry and Biochemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998, 168 p.

30. Fenaux P., Wang Z.Z., Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids // Curr Top Microbiol Immunol. 2007; 313: P. 101–128.

31. Finaud J., Lac G., Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training // Sports Med. 2006; 36(4): P. 327–358.

32. Fujiwara M. Allitamine: a newly found derivative of vitamin B1 // J. Biochem. 1954; V.2: P. 273–285.

33. Fukasawa H., Kagechika H., Shudo K. Retinoid therapy for autoimmune diseases // Nihon Rinsho. 2006; Jun;29(3): P. 114–126.

34. Gadau S., Emanueli C., Van Linthout S. et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis // Diabetologia. 2006; Feb;49(2): P. 405–420.

35. Geissler C., Powers H. Human Nutrition, Edinburgh. 2006; 763 P.

36. Gerste H. Intermediate cancer biomarkers and their use in beta-carotene studies in humans // Int J Vitam Nutr Res. 1996; 66(1): P. 3–18.

37. Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J. et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements // J Natl Cancer Inst. 2004; Dec 1;96(23): P. 1743–1750.

38. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // Int J Clin Pharmacol Ther. 1998; 36(4): P. 216–221.

39. Gupta N., Saleem A., Kotz B., Osman S. et al. Carbogen and nicotinamide increase blood flow and 5-fluorouracil delivery but not 5-fluorouracil retention in colorectal cancer metastases in patients // Clin Cancer Res. 2006. May 15;12(10): P. 3115–3123.

40. Hail N.Jr., Kim H.J., Lotan R. Mechanisms of fenretinide-induced apoptosis // Apoptosis. P. 2006; Oct;11(10): P. 1677–1694.

41. Harper C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! // Eur J Neurol. 2006; Oct;13(10): P. 1078–1082.

42. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // Altern Med Rev. 2006; Dec;11(4): P. 294–329.

43. Hennekens C.H., Buring J.E., Manson J.E. et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease // N Engl J Med. 1996; May 2;334(18): P. 1145–1149.

44. Hvas A.M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency – an update // Haematologica. 2006; Nov;91(11): P. 1506–1512.

45. Jiang Y.Y. Effect of B vitamins-fortified foods on primary school children in Beijing // Asia Pac J Public Health. 2006; 18(2): P. 21–25.

46. Jing Y., Waxman S. The design of selective and non-selective combination therapy for acute promyelocytic leukemia // Curr Top Microbiol Immunol. 2007;313: P. 245–269.

47. Kamangar F., Qiao Y.L., Yu B. et al. Lung cancer chemoprevention: a randomized, double-blind trial in Linxian, China // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; Aug;15(8): P. 1562–1564.

48. Kang H.T., Lee H.I., Hwang E.S. Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells // Aging Cell. 2006; Oct;5(5): P. 423–436.

49. Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S.T. et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk // J Natl Cancer Inst. 2006; Feb 15;98(4): P. 245–254.

50. Krishnan A.V., Moreno J., Nonn L. et al. Novel pathways that contribute to the anti-proliferative and chemopreventive activities of calcitriol in prostate cancer // J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; Jan 15. [PubMed abstract – in press].

51. Lajous M., Romieu I., Sabia S. et al. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women // Cancer Causes Control. 2006; Nov;17(9): P. 1209–1213.

52. Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M., et al. Folate, vitamin B12, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; Mar;15(3): P. 443–448.

53. Lapointe A., Couillard C., Lemieux S. Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles // J Nutr Biochem. 2006; Oct;17(10): P. 645–658.

54. Li F., Chong Z.Z., Maiese K. Cell Life versus cell longevity: the mysteries surrounding the NAD+ precursor nicotinamide // Curr Med Chem. 2006; 13(8): P. 883–895.

55. Maehr H., Uskokovic M., Adorini L. et al. Calcitriol derivatives with two

different side chains at C-20 III // J. Steroid. Biochem Mol. Biol. 2007; Jan 23. [PubMed abstract – in press].

56. Malecka S.A., Poprawski K., Bilski B. Prophylactic and therapeutic application of thiamine (vitamin B1)-a new point of view // Wlad Lek. 2006; 59(5-6): P. 383–387.

57. Manolagas S.C., Yu X.P., Girasole G., Bellido T. Vitamin D and the hematopoietic tissue: a 1994; update // Semin Nephrol. 1994; Mar;14(2): P. 129–143.

58. Martin S. New agents in clinical oncology // Drugs. 2007 Feb;10(2): P. 99–101.

59. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification // Am J Clin Nutr. 2007; Jan;85(1): P. 193–200.

60. Nascimento M.M., Suliman M.E., Murayama Y. et al. Effect of high-dose thiamine and pyridoxine on advanced glycation end products and other oxidative stress markers in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled study // J Ren Nutr. 2006; Apr;16(2):119–124.

61. Njar V.C., Gediya L., Purushottamachar P. et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases // Bioorg Med Chem. 2006; Jul 1;14(13): P. 4323–4340.

62. Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial // J Natl Cancer Inst. 1996; Nov 6;88(21): P. 1550–1559.

63. Park S., Johnson M.A. What is an adequate dose of oral vitamin B12 in older people with poor vitamin B12 status? // Nutr Rev. 2006; Aug;64(8): P. 373–378.

64. Pasquali D., Rossi V., Bellastella G., Bellastella A., Sinisi A.A. Natural and synthetic retinoids in prostate cancer // Curr Pharm Des. 2006;12(15): P. 1923–1929.

65. Pelczynska M., Switalska M., Maciejewska M., Jaroszewicz I., Kutner A., Opolski A. Antiproliferative activity of vitamin D compounds in combination with cytostatics // Anticancer Res. 2006; Jul-Aug;26(4A): P. 2701–2705.

66. Perumal S.S., Shanthi P., Sachdanandam P. Energy-modulating vitamins – a new combinatorial therapy prevents cancer cachexia in rat mammary carcinoma // Br J Nutr. 2005; Jun;93(6): P. 901–909.

67. Plummer M., Vivas J., Lopez G., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population // J Natl Cancer Inst. 2007; Jan 17;99(2): P. 101–103.

68. Porojnicu A.C., Robsahm T.E., Dahlback A. et al. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway Does Vitamin D from the sun play a role? // Lung Cancer. 2007; Jan 4. [PubMed abstract in press].

69. Premkumar V.G., Yuvaraj S., Vijayasathary K. et al. Effect of Coenzyme Q10, Riboflavin and Niacin on Serum CEA and CA 15-3 Levels in Breast Cancer Patients Undergoing Tamoxifen Therapy // Biol Pharm Bull. 2007; 30(2): P. 367–370.

70. Preston-Martin S., Pogoda J.M., Mueller B.A., et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // Int J Cancer Suppl. 1998;11: P. 17–22.

71. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system // Lancet Neurol. 2006; Nov;5(11): 949–960.

72. Robertson A.M., Finochietto P., Gamba C.A. et al. Nicotinamide increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides // Horm Metab Res. 2006; Jan;38(1): P. 12–5.

73. Sasazuki S., Sasaki S., Tsubono Y., Okubo S. et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial // Eur J Clin Nutr. 2006; Jan;60(1):9–17.

74. Schaffer S., Eckert G.P., Schmitt-Schilling S., Muller W.E. Plant foods and brain aging: a critical appraisal // Forum Nutr. 2006; 59: P. 86–115.

75. Schroecksnadel K., Frick B., Fiegl M. et al. Hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with cancer // Clin Chem Lab Med. 2007;45(1): P. 47–53.

76. Stadler R., Kremer A. Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): from retinoids to retinoids // Semin Oncol. 2006; Feb;33(1 Suppl 3): P. 7–10.

77. Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006 Sep;29(9): P. 2064–2071.

78. Sundravel S., Shanthi P., Sachdanandam P. Therapeutic potential of riboflavin, niacin and ascorbic acid on carbohydrate metabolizing enzymes in secondary endometrial carcinoma bearing rats // Mol Cell Biochem. 2006 Aug;288(1-2): P. 73–78.

79. Swami S., Krishnan A.V., Moreno J. et al. Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer // J Nutr. 2007 Jan;137(1): P. 205S–210S.

80. Tang Y., Zhou L., Gunnet J.W. et al. Enhancement of arachidonic acid signaling pathway by nicotinic acid receptor HM74A // Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jun 23;345(1): P. 29–37.

81. Thompson J. Vitamins and minerals 4: overview of folate and the B vitamins // Community Pract. 2006; Jun;79(6): P. 197–198.

82. Tricoire J., Claeysens-Donadel S., Robert A. et al. Longitudinal evaluation of lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in infants born to HIV seropositive mothers // Pediatrie. 1993; 48(4): P. 283–286.

83. Tsimberidou A.M., Kantarjian H., Keating M.J., Estey E. Optimizing treatment for elderly patients with acute promyelocytic leukemia: is it time to replace chemotherapy with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide? // Leuk

Lymphoma. 2006; Nov;47(11): P. 2282–2288.

84. Voss P., Siems W. Clinical oxidation parameters of aging // Free Radic Res. 2006; Dec;40(12): P. 1339–1349.

85. Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk // Am J Clin Nutr. 2006 Oct;84(4): P. 929–935.

86. Whitehead V.M. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // Br J Haematol. P. 2006; Jul;134(2): P. 125–136.

87. Wright J.M. Oral precancerous lesions and conditions // Semin Dermatol. 1994; Jun;13(2): P. 125–131.

88. Wright T.I., Spencer J.M., Flowers F.P. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer // J Am Acad Dermatol. 2006; Jun;54(6): P. 933–946.

89. Wu K.L., Beksac M., van Droogenbroeck J., Amadori S. et al. Phase II multicenter study of arsenic trioxide, ascorbic acid and dexamethasone in

patients with relapsed or refractory multiple myeloma // Haematologica. 2006; Dec;91(12): P. 1722–1723.

90. Wu S., Ren J. Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor and TNF-alpha // Neurosci Lett. 2006; Feb 13;394(2): P. 158–162.

91. Xu W.H., Dai Q., Xiang Y.B., Zhao G.M. et al. Nutritional factors in relation to endometrial cancer: A report from a population-based case-control study in Shanghai, China // Int J Cancer. 2007; Jan 17; [PubMed – индексированный для MEDLINE in press].

92. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // J Natl Cancer Inst. 2006; Jul 19;98(14): P. 974–983.

Аналоги соматостатина продолженного действия в практической онкологии

С.Л. Гуторов

ГУ Российский онкологический
научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

В современной онкологической практике аналоги соматостатина успешно применяют при опухолях островкового аппарата поджелудочной железы, медуллярном раке щитовидной железы, злокачественном карциноиде, секреторирующем нейроэндокринном раке. Симптоматический эффект лечения вином, глюкозагом и инсулином достигает 65–85 %. При секреторирующих карциноидных опухолях клинические и биохимические эффекты реализуются более чем в 70 % случаев. При этом значимо уменьшается степень выраженности приливов, диареи, боли в животе, бронхоспазма, тремора и белковой недостаточности. Аналоги соматостатина не только контролируют темпы опухолевого роста, но и значимо снижают риск развития карциноидных кризов, специфического фиброза брюшины и лёгких, поражений сердца. Прямым показанием является профилактика и лечение карциноидного синдрома [1, 2]. Помимо этого аналоги соматостатина включены в алгоритм лечения рефрактерной к лоперамиду диареи, возникающей как осложнение химиотерапии.

В данном обзоре предпринята попытка анализа некоторых других, возможно, перспективных направлений лечения онкологических больных продолженного действия аналогов соматостатина.

Механизм действия аналогов соматостатина основан на ингибировании повышенной секреции пептидов и серотонина, продуцируемых эндокринной системой гипофиза и желудочно-кишечного тракта. В результате снижается моторика последнего, суживаются сосуды брюшной полости; описано его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Установлено взаимодействие с факторами роста, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты [3].

Аналоги соматостатина снижают выраженность симптомов кишечной непроходимости, включая тошноту и рвоту. В хирургической практике их назначают для предотвращения и остановки кровотечения; в качестве средства профилактики гастроинтестинальных свищей. Описаны случаи успешного применения при гуморальной гиперкальциемии. Эти свойства могут быть реализованы в симптоматическом и паллиативном лечении онкологических больных; при возникновении осложнений химиотерапии, включая кровотечения, диарею, рефрактерную к бифосфонатам гиперкальцемию и др. [4].

Аналоги соматостатина назначают для остановки кровотечения и профилактики его рецидива из варикозно расширенных вен пищевода у больных с различными поражениями печени. Подобная ситуация может возникать при массивном метастатическом поражении печени (рака молочной железы, желудка, прямой и толстой кишки и др.). Высокий риск кровотечения является одним из прямых противопоказаний к проведению химиотерапии. Введение аналогов соматостатина может существенно снизить риск, что увеличивает шансы безопасно провести лечение цитостатиками, что особенно важно у первичных больных. Учитывая небольшие перспективы быстрой регрессии опухоли и связанной с ней разгрузкой бассейна воротной вены, более целесообразно применение депот-формы аналогов соматостатина.

Аналоги соматостатина эффективны при желудочном кровотечении, что имеет реальные перспективы при одновременном применении с химиотерапией диссеминированного рака желудка. Их введение на фоне эффективных цитостатиков (Доцетаксела, Оксалиплатина, производных 5-Фторурацила и др.) может не только уменьшить клинические проявления болезни, но и значимо снизить риски осложнений лечения, в первую очередь – за счёт предотвращения кровотечения и связанной с ним анемии [5, 6]. Помимо этого, описанное в предклинических исследованиях ингибирование неоангиогенеза теоретически может позитивно повлиять на клиническую эффективность и отдалённые результаты химиотерапии.

Опубликованы данные, где при метастазах в печень (рак толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, лёгкого) аналог соматостатина продолженного действия существенно снижал выраженность слабости, болевого синдрома, бессонницы, потери аппетита, улучшая общее состояние больного. В этом исследовании применяли продолженную форму соматостатина – 20 мг в 1-й день, со 2-го по 14-й дни больные получали аналог соматостатина 0,5 мг три раза в день. Авторы показали, что аналог соматостатина длительного действия может быть хорошей альтернативой только симптоматическому лечению в терминальной стадии болезни [7].