

## Витамины и онкопатология: современный взгляд с позиций доказательной медицины

Громова О.А., Ребров В.Г.

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]. **Витамины** в химическом смысле – это органические, низкомолекулярные соединения, абсолютно необходимые для жизнедеятельности человека [4,6,36]. Они обладают ферментными и/или гормональными функциями, но не являются источником энергии, пластическим материалом. Они необходимы для всех аспектов жизнедеятельности организма, в том числе и для противоопухолевого иммунитета. **Витамины** играют важную роль в обмене ксенобиотиков, формировании антиоксидантной защиты организма, и 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, при дисбиозе, после инфаркта миокарда, при заболеваниях печени и т.д.). 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 ряда 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.

Витамины поступают с пищей, которая сама по себе может содержать множество потенциальных канцерогенов и мутагенов (микотоксины, нитрозосоединения, пирролидиновые алкалоиды, гетероциклические амины, фурукумарины, хинолиновые и хиноксалиновые производные, отдельные ароматические углеводороды), быть не сбалансированной по составу жиров, белков, углеводов, витаминов, микроэлементов (МЭ) [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 II, 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, Cr<sup>3+</sup>, Cr<sup>6+</sup>, различные соединения Ni, двухвалентные соли Pb; ацетат, оксид, сульфид и хлорид цинка; четырехвалентный ванадий, некоторые соединения Se, Mo, Be, Al, Pl, Sb, Cu, Mn, Sn и др.; противопаразитарные, антимикробные, противовирусные и др. 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 ее трансформации, в том числе онкологической.

Интерес к теме «витамины и канцерогенез» возник в фокусе их потенциальной антиканцерогенности. В конце 80–х годов XX века были получены данные об антиканцерогенном действии совокупности всех витаминов в физиологических дозах, а также данные о преимуществах зеленолистной диеты (эффект фолатов, клетчатки, эпигаллокатехинов, эссенциальных элементов селена, кальция, магния и т.д.) для профилактики рака толстой кишки. Выражение «фолиевая противораковая диета» получило широкое распространение [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 эпизодов возникновения **онкопатологии**, прием витаминов, селена, других биодобавок вырос в десятки раз. Применение микронутриентов проходит период систематизации и **доказательного** анализа. Большинство исследователей отмечают слабую антиканцерогенность или нейтралитет в отношении опухолевого роста, характерную для витаминов в физиологических дозах [19,26,35,48,49–57,59,69,77,90,91]. В отдельных исследованиях показана безопасность у онкологических больных приема и более высоких, нежели физиологические, доз витамина С [17,29,89], витамина В1 [60], его жирорастворимого деривата (бенфотиамин) [10], витамина В12 [13,71], никотиамида [39,80] и др. Еще больше всколыхнула общественное сознание конца XX века гипотеза дважды лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга 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 начинает действовать еще внутриутробно: плацебо–контролируемое исследование [70] показало, что употребление беременными витаминных комплексов в течение двух триместров (6 месяцев) уменьшает риск возникновения опухолей мозга у новорожденных (отношение вероятности (OR) = 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 трех 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 экспериментальные доказательства безопасности использования комплексов витаминов, включая витамины группы В, С, Е, D при кахексии при раке, отсутствие при этом активации метастазирования, улучшение общего состояния [66].

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 витаминов 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 дифференцированы, делятся неуправляемо и сверхактивно. Как же быть с витаминами, особенно с дополнительным назначением витаминов онкологическим больным? Как быть с обеспечением витаминами стареющего населения, попадающего в полосу риска по злокачественным заболеваниям по возрасту? Витамин С. 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 С заключается в том, что витамин С принимает участие в синтезе коллагена и совместно с аминокислотой, лизин – в образовании коллагеновых мостиков в соединительной ткани. Это позволяет целенаправленно использовать витамин С 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 с использованием витамина С. В жизнедеятельности клеток и организма в процессе возникновения и развития злокачественной опухоли преобладают процессы окисления.

Поддержание рН ресурса желудочного сока, крови – еще один вектор антиканцерогенного действия витамина С, биофлавоноидов и продуктов питания их концентрирующих [2,77]. В связи с этим активно развивается антиканцерогенная диетология, обеспечивающая поддержание рН желудочного сока, крови, мочи в диапазоне нормы. Профилактические возможности овощей и фруктов с повышенным содержанием витаминов С, Е,  $\beta$ -каротина в отношении злокачественной трансформации слизистой желудка исследованы Plummer M. с соавт. (2007) у 1980 чел., под контролем гистологических исследований слизистой. Пациенты 3 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,  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина, лютеин–зеаксантина, витамина D, витамина В6, фолата, никотиновой кислоты. Bosetti C. с соавт. (2007) отмечен «выгодный» эффект для больных с раком почки достаточной обеспеченности витаминами С и Е [19]. Сочетание аскорбиновой кислоты и трехокси 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 2 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 применения какого-либо одного витамина удастся обнаружить достоверную разницу в плане защиты от опухолей, то при рассмотрении всех опухолей и приема всех витаминов в комплексах достоверных связей не обнаружено. Напротив, при анализе Bjalakovic G. et al. (2007) 385 публикаций, по данным 68 исследований, у 232606 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 180938 участников антиоксиданты показали несколько более высокую достоверность по увеличению смертности. При этом длительный профилактический прием селена и витамина С имеет слабую корреляцию со снижением смертности и риском опухолей [14]. Исследователи вовсе не склонны рассматривать эти данные, как «приговор антиоксидантам». Анализируемые больные – особая часть человеческой популяции. Они имели тяжелые хронические заболевания и низкий статус здоровья. Известно, что именно 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 прибегает к использованию витаминов. Таким образом, группа «сравнения» в данном анализе – более здоровые люди. Вот почему авторы ни в коей мере не склонны рассматривать прием витаминов и микроэлементов в качестве причины повышенной смертности. Очень важно для врача иметь возможность ознакомиться с такими важными итоговыми исследованиями в виде полнотекстовых статей, а не по резюме или лишь по названию статьи. Врач не может опираться в своих оценках витаминов и микроэлементов на информацию популярных изданий, некоторых сайтов в интернете, которые в погоне за броскими заголовками представляют важнейший материал в несколько видоизмененном виде. **Доказательной медицине** еще предстоит провести когортный анализ и сопоставить уровень состояния здоровья, смертности и приема витаминов в адекватных группах сравнения. Весь опыт витаминологии и биоэлементологии говорит в пользу взвешенного безопасного профилактического подхода.

Исследовались разные комбинации витаминов и минералов с целью снижения смертности от рака легкого среди 29584 здоровых китайцев (ретинол + цинк; рибофлавин + никотиновая кислота; аскорбиновая кислота + молибден; β-каротин+а-токоферол + Se). На протяжении испытательного срока (1986–1991) и через 10 лет (2001) были отмечены 147 смертных случаев от рака легкого. Показано отсутствие различий в показателях смертности от рака легкого для любой из четырех 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 появлений, 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 легких 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, легких 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]. β-каротин защищает ДНК от повреждения и, кроме того, снижает экспрессию аномальной изоформы Р53 – цитомаркера рака. В эксперименте установлено, что β-каротин повышает экспрессию ключевого белка межклеточных контактов коннексина 43 (С43) мышинными фибробластами и предотвращает нарушение контактного торможения и малигнизацию эпителия. β-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 Hennekens С.Н. с соавт. (1996) длительностью 12 лет (22000 человек) свидетельствуют, что длительное назначение физиологических доз  $\beta$ -каротина не оказывает ни благоприятного, ни вредного влияния на частоту возникновения злокачественных новообразований и сердечно–сосудистых заболеваний у мужчин [43]. Однако избыточное потребление  $\beta$ -каротина рассматривается как вероятный риск возникновения рака легких у курильщиков (особенно у злостных курильщиков) [63]. Четырехлетнее плацебо–контролируемое двойное слепое исследование (CARET, 2004) у 18000 человек продемонстрировало, что длительное применение  $\beta$ -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 легких (курильщики с потреблением сигарет от 1 пачки в день на протяжении до 20 лет), но даже несколько увеличивают риск смерти от рака легких и от других причин, связанных с нарушением обмена веществ, особенно у женщин [37]. Доказана связь длительного применения гипердоз  $\beta$ -каротина, витамина Е, ретинола у лиц с полиморфизмом генома, ассоциированного с повышенным риском рака легких, при этом курящих и работающих с асбестом [23]. Причинным канцерогеном в этом случае считают вовсе не  $\beta$ -каротин, как таковой, а образующиеся сложные соединения свободной (избыточной) фракции  $\beta$ -каротина с продуктами сгорания табачного дыма, асбеста [4,6]. Повышенное потребление овощей и фруктов, в том числе содержащих все изоформы каротиноидов, включая  $\beta$ -каротин, наоборот, снижает смертность от рака легких [17]. Очевидно, что для разрешения этих противоречий исследования необходимо дополнить оценкой баланса МЭ (Se, Zn, Mn и др.). Анализ установленных антиканцерогенных эффектов физиологических доз  $\beta$ -каротина предполагает существование иммунофармакологических механизмов кумуляции и микросомальной биотрансформации  $\beta$ -каротина, позволяющих обеспечивать элиминацию канцерогенов через идентичные микросомальные пути утилизации. Вероятно, есть синергизм  $\beta$ -каротина и МЭ в элиминации значительно большего спектра канцерогенов. Индивидуальные отличия в биохимизме, иммунотропном действии  $\beta$ -каротина весьма варьируют [3]. Изучается роль других каротиноидов, экстрагированных из плазмы крови человека (ликопин, лютеин, зеаксантин, пре- $\beta$ -криптоксантин,  $\beta$ -криптоксантин, а- и g-каротин, полиеновые соединения) [36].

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 рецепторы (RAR- $\alpha$ ,  $\beta$ , g). Ретиноиды действуют на разных уровнях: они контролируют рост, дифференцировку, эмбриональное развитие, апоптоз клетки. Каждый ретиноид имеет свой фармакологический профиль, который определяет перспективность его применения 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 ее мультифакторными ингибиторами, например, цитохром P450–зависимыми–4–гидролазными ферментами (особенно CYP26s, ответственный за метаболизм ретиноевой кислоты) [61]. В 2007 году двумя исследовательскими группами (Jing Y. с соавт. [46] и Fenaux P. [30]) заявлено, что при лечении острого промиелоцитарного лейкоза ретиноевой кислотой с препаратами мышьяка можно достичь ремиссии [30]. Синтезированы очередные аналоги ретинола – тамиберотин (Am80) (высокоэффективен при псориазе, ревматоидном артрите [34]), фенритидин – активатор апоптоза раковых клеток [40]. Недостатком всех синтетических ретиноидов является их токсичность и тератогенность [75]. Изучаются мегадозы витамина 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 промотирует свободнорадикальное окисление и опухоли, особенно у пожилых [4,36].

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

Микронутриенты и их концентрированные формы: ретиноиды, полифенольные антиокислители (эпигаллокатехины, силимарин, изофлавоны – генестин, куркумин, ликопен, бета-каротин, витамин Е

и селен) весьма перспективны и уже используются в лечении рака кожи наряду с нестероидными противовоспалительными средствами, дифлюорометилорнитиним, Т4 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].

Выполнены актуальные исследования по отдельным видам витаминов и группам витаминов (витамины группы В). Для улучшения качества жизни онкологических больных очень важен витамин В1. Митохондрии – главные внутриклеточные органеллы, производящие молекулы АТФ.

Тиамин и другие витамины группы В – это прежде всего коферменты 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 (Россия находится в зоне особого риска распространения глюкозотолерантности!), 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 ведет к раковой кахексии, энергодефициту, зябкости. Многие экспериментально вызванные раки (например, рак грудной железы у крыс) с положительным результатом лечатся тиаминем, а также рибофлавином, никотиновой кислотой, коферментом Q10 в составе комбинированной терапии. При этом тиамин при его недостатке именно улучшает соматическое состояние при раке и никак не промотирует развитие опухоли и ее метастазирование. Терапевтическое значение использования комбинации модулирующих энергию витаминов (В1, В2, РР), коэнзима Q10 имеет большую перспективу при раке молочных желез [66].

Периферическая нейропатия – достаточно частое заболевание в пожилом возрасте; особенно часто она развивается у больных диабетом, алкоголизмом [10]. Полинейропатия полиэтиологична; без метаболической витаминотерапии ее течение прогрессирует 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 В1 – бенфотиамин. При полинейропатии оправдано также применение других нутриентов: пиридоксина, витамина Е, В12, фолатов, биотина, а также  $\alpha$ -липоевой кислоты, глутатиона, омега-3 жирных кислот, препаратов Zn, Mg [42]. С профилактической целью предупреждение гиповитаминоза В1 по-прежнему осуществляется путем обогащения пищи физиологическими дозами тиамина (1,2–2,5 мг/сут., в зависимости от энерготрат) [6]. 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 том числе и онкологической; он дозозависим (нарастает от физиологических к фармакологическим дозам) [41,56]. Однако даже высокие дозы водорастворимого тиамина (250 мг/сут.) были не эффективны 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 В1 – аллителиамины (от лат. Allium – чеснок) – Fujiwara M. обнаружил в 1954 году, 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. Прием жирорастворимых форм увеличивает уровни витамина В1 в крови и тканях намного больше, чем водорастворимые соли тиамина (тиамина бромид, тиамина хлорид) [32,34]. Биодоступность бенфотиамина составляет 600, фурсультиамина около 300, а

тиамин–дисульфида менее 40 мг/ч/мл [38]. Бенфотиамин может противодействовать обусловленным диабетом эксайтотоксичным процессам в мозге через механизм, не связанный с тканевыми факторами, и не снижая активности выработки фактора некроза опухолей TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) [90].

Витамины В6, В12 и фолиевая кислота получили статус генозащитных витаминов. Витамин В12 содержит кобальт и цианогруппу, образующие координационный комплекс. Источниками витамина является кишечная микрофлора, а также продукты животного происхождения (дрожжи, молоко, красное мясо, печень, почки, рыба и яичный желток). Фолат и холин, как известно, являются центральными донорами метила, необходимого для синтеза митохондриального белка. Именно эти витамины активно способствуют защите митохондриального генома. Сейчас проводится серьезное изучение роли витаминов группы В в нейтрализации клеточного токсического эффекта ряда ксенобиотиков, ядов, а также молекулярных, клеточных и клинических последствий дефицита этих витаминов [28]. Распространенность 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 (врожденная мальабсорбция фолата, нестабильность метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит формиминотрансферазы) вероятность атеросклероза, венозного тромбоза и злокачественной патологии существенно возрастет [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 году исследовательской группой Morris M.S. 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 подтвержден лабораторно, необходимо каждые 2–3 месяца проводить курсы витаминотерапии витамина В12 ежедневно в дозе до 1000 мкг [44]. Head K.A. (2006) и Martin S. (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, печеночная кома) уровень витамина В12 может превышать норму в 30–40 раз, что связано с выходом депонированного цианкобаламина из разрушенных гепатоцитов. Этот уровень повышается за счет нарастания концентрации в крови транспортного белка – транскобаламина, в то время как истинные запасы витамина В12 в печени истощаются.

Известно, что метаболизм витамина В12 происходит очень медленно и при этом не образуются мутагенные продукты. По данным мета-анализа, проведенного Bleys J. et al. (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 27111 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].

В то же время опубликованы многолетние эпидемиологические исследования, оценивающие роль питания и риск рака простаты. Красное мясо и печень, твердые жиры, гиподинамия достоверно повышают риск заболевания. Красное мясо концентрирует железо, насыщенные жиры, в том числе витамин В12. Детализация значимости ряда составляющих этих продуктов обнаружила «виновных» в промотировании опухолей. Это твердые насыщенные жиры, при агрессивной термической обработке (жарение на растительных маслах, грилевание) – трансжиры, алкоголь и железо в составе

красного мяса [35]. Вместе с тем само по себе применение витамина В12 и комплексов витаминов группы В (В6, фолиевая кислота и В12) у больных раком простаты оказалось нейтральным. Назначение больным с раком простаты и имеющим установленный дефицит цианкобаламина в плазме крови витамина В12 улучшает соматическое состояние пациентов с раком простаты и не влияет на ее рост и метастазирование, поэтому взаимоотношение между обеспеченностью витамином В12 и раком простаты требует дальнейшего исследования и в настоящее время исследования 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 том числе в составе чеснока, водорослей, черного перца, лука, свежих орехов, семечек, но не в составе жареных орехов, жареных семечек, свиного сала, креветок и сметаны) – важные факторы защиты от рака простаты [2,35]. Исключение из питания красного мяса и твердых жиров, алкоголя, биологически активных добавок, содержащих железо, без лабораторно подтвержденной 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 зеленолистных растений) ассоциирован с высоким риском рака толстого кишечника и молочной железы. При высоком уровне потребления алкоголя этот риск суммируется. Анализ 195 случаев спорадического 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]. Адекватное потребление фолиевой кислоты предохраняет и от рака молочной железы.

Особенно ярко защитный эффект проявляется в популяции с полиморфизмами генома, ассоциированными с нарушениями обмена фолатов. Выявление этих полиморфизмов в детстве и пожизненная коррекция фолатов (зеленолистная диета, свежий сыр, витаминные комплексы) нивелируют генетический компонент. Это подтверждено девятилетним наблюдением у 62739 женщин в период менопаузы; из них в 1812 случаях развился рак молочной железы [52].

Проведенные к текущему моменту иммунологические и биохимические исследования Schroecksnadel К. 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 трех водорастворимых витаминов – фолиевой кислоты, витамина В6 и витамина В12, 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 В6 и В12 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 женщин в возрасте 18–82 лет контрольной группы уровень потребления был адекватным. Результаты исследования признаны **доказательными**; они еще раз подтвердили тот факт, что нормальное потребление фолиевой кислоты и витамина В12 уменьшает риск развития рака молочной железы [52].

Bolander F. (2006) в аналитическом обзоре «Витамины: не только для ферментов» показал эволюцию научных **взглядов** от традиционных и изначальных (тракующих 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 А и D обладают дополнительными гормоноподобными свойствами. Это известно более 30 лет. Еще четыре витамина: витамин К2, биотин, никотиновая кислота и пиридоксаль фосфат – выполняют гормональные функции. Витамин К2 вовлечен не только в карбоксилирование факторов коагуляции, но и является фактором транскрипции белков костной ткани. Биотин необходим для дифференцировки эпидермиса. Пиридоксаль фосфат (коферментная форма витамина В6), кроме декарбоксилирования и трансаминирования, может ингибировать ДНК полимеразы и несколько видов стероидных рецепторов. Эти качества витамина В6 используются для потенцирования химиотерапии рака. Никотиновая кислота не только конвертирует NAD+ в NADP+, которые используются как водородно/электронные транспортеры в окислительно–восстановительных реакциях, но и обладает сосудорасширяющим и антиатерогенным 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 I131 под действием никотинамида объясняется способностью витамина увеличивать кровоток в щитовидной железе [80]. Никотинамид, коферментная форма амида никотиновой кислоты, является предшественником динуклеотида аденина никотинамида  $\beta$ -кофермента [NAD (+)] и играет существенную роль в повышении выживания клетки. Li F. с соавт. (2006) изучили возможности никотинамида как нового агента, способного модулировать клеточный метаболизм, пластичность, воспалительную функцию клетки и влиять на длительность ее жизненного цикла. Предполагается, что никотинамид можно с успехом использовать у больных пожилого возраста 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].

Sundravel S. с соавт. (2006) в эксперименте с привитым раком эндометриальной карциномы показали, что сочетание тамоксифена с никотиновой кислотой, рибофлавином, аскорбиновой кислотой уменьшало повышенную активность гликолитических ферментов в плазме крови и увеличивало – глюкогенетических, 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 (2007) Premkumar V.G. с соавт. показали, что лечение тамоксифеном больных раком легкого 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].

Иммунотропные (и антиопухолевые) эффекты витамина D с гормональными эффектами [6] достаточно четко 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 ММ 80 кДа. Сигнал с этих рецепторных белков достигает NF- $\kappa$ 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- $\alpha$ , 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 путем воздействия на белок 3 (IGFBP-3), на ферменты циклогеназу и дегидрогеназу и 15 простагландинов и ряд других факторов. S. Swami в 2007 г. на основании клинического опыта предложил дополнить применение препаратов простагландинов при лечении больных раком простаты комбинацией кальцитриола и генистейна [79]. Оба препарата действуют антипролиферативно. Кальцитриол ингибирует путь простагландина PGE2 (потенциатора канцерогенеза) к раковой клетке тремя способами: уменьшая экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2); стимулируя активность 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (15-PGDH); снижая чувствительность рецепторов PGE2 и PGF-2 $\alpha$ . Это приводит к уменьшению уровня биологически активного простагландина PGE2 и, в конечном итоге, к ингибированию роста раковых клеток опухоли простаты. Генистейн, один из главных компонентов сои, – мощный ингибитор деятельности цитохрома CYP24, фермента, который регулирует метаболизм кальцитриола, увеличивая период его полужизни. В результате синергидный эффект с гинестином расширяет спектр применения кальцитриола [51].

Имеется противоопухолевая активность у синтезированного H. Maehr с соавт. (2007) деривата кальцитриола – эпимерика 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]. 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 легких у жителей Норвегии [68]. Были выявлены содружественные сезонные колебания содержания кальцитриола в крови, снижение уровня витамина D3 в период недостаточной инсоляции и возникновения рака легкого. 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 легкого, но и раком толстой кишки, простаты, молочной железы, Ходжкинской лимфомы. Результаты химиотерапии, оперативных вмешательств и прогноза жизни у больных с раком легких, толстой кишки, простаты лучше, если лечение осуществлено летом [68]. Становится очевидной необходимость проведения в зимний период профилактических антионкологических программ витаминизации у жителей, проживающих в северных регионах и испытывающих дефицит естественной освещенности. Для восстановления функции макрофагов и лимфоцитов при иммунодефиците, обусловленном D-недостаточностью, достаточно приема 400–450 МЕ витамина D3 в день в течение 2–3 месяцев.

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

Опухоль и ее хозяин получают питательные вещества из одного источника; это аксиома. Однако организм хозяина, не получая адекватной нормы витаминов, уже исходно имеет низкий ресурс противоопухолевого иммунитета. Адекватное профилактическое обеспечение витаминного, микроэлементного, пектинового баланса в пище – резерв реабилитации иммунитета человека в целом и противоопухолевого иммунитета в частности. Информация об индивидуальных полиморфизмах генома раскрывает возможность целевого использования высокодозовой нутрициологии. Тактики «агрессивной» витаминотерапии и интенсивной терапии выступают новым, только еще раскрывающим свои возможности резервным инструментом для спасения жизней и долгосрочного выживания больных. Для этого необходима генетическая паспортизация человека, желательна при рождении или в молодом возрасте. В этом случае есть большой ресурс времени и биологического здоровья для проведения индивидуально подобранной витаминотерапии, отвечающей принципам клинической фармакологии: высокая эффективность и безопасность.

#### Комментарий

Таким образом, исходя из данных литературы, следует, что витамины обладают широкими фармакологическими и ограниченными противоопухолевыми свойствами. На сегодняшний день в России зарегистрировано большое количество витаминных и витаминно-минеральных комплексов для обеспечения организма как суточными физиологическими, так и повышенными дозами витаминов. Среди отечественных препаратов следует отметить витаминно-минеральные комплексы «Компливит» и «Селмевит» (ОАО «Фармстандарт–УфаВИТА»). Фармацевтическая пропись «Компливита» учитывает российские нормы потребления витаминов и минералов и обеспечивает безопасное дозирование микронутриентов, что позволяет рекомендовать данный комплекс для длительного профилактического применения. Комплекс «Селмевит» содержит дополнительные антиоксидантные компоненты (селен, метионин) и показан для целевой коррекции дефицита селена, а также для снижения негативного воздействия на организм человека факторов внешней среды, провоцирующих процессы свободнорадикального окисления.

Матрица здоровья состоит из многих составляющих, витамины и минералы – важнейший модифицируемый диетический фактор. Осмысленное и индивидуальное назначение витаминов при их дефиците – доказанная линия метаболической защиты организма, в том числе защиты против атеросклероза, онкологии, а также вирусной и инфекционной патологии.

#### Литература

1. Дурнев АД., Серединин СБ. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М.: **Медицина**, 1998. – 328 с.

2. Жвиташвили ЮБ. Как победить рак. Выбор диеты. – СПб.: Нева, 2002. – 370 с.
3. Кудрин АВ., Громова ОА. 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. Проксиданты и антиоксиданты /Е.Б. Меньщикова и др. — М.: «Слово», 2006. – 553 с.
5. Молчанов ОЕ., 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–Calcemic 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 RG, 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 LL. 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. Bleys 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 N Y 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 Chemisrty and Biochemisrty, Royal Society of Chemisrty, 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. Allitiamine: 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., Emanuelli 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 B(6), and vitamin B(12) 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. //Wiad Lek. – 2006; 59(5–6): – P. 383–387.
57. Manolagas S.C., Yu X.P., Girasole G., Bellido T. Vitamin D and the hematolymphopoietic tissue: a 1994; update. // Semin Nephrol. – 1994; Mar;14(2): – P. 129–143.
58. Martin S. New agents in clinical oncology. //IDrugs. – 2007 Feb;10(2): – 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., Shanthy 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., Vijayasathy K. et al. Effect of Coenzyme Q(10), 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.12–15.
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-Schillig S., Muller W.E. Plant foods and brain aging: a critical appraisal. *Forum Nutr.* – 2006; 59: . – P.86–115.
75. Schroecksadel K., Frick B., Fiegl M. et al. Hyperhomocysteinaemia 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 rexinoids. *//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 nonmelanoma 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.