

## КАРОТИНОИДЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

**Е. Ших**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Махова**, кандидат медицинских наук  
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
 E-mail: chih@mail.ru

*Современные лекарственные формы, содержащие β-каротин в виде водной микроэмульсии, представляющие собой синергичный комплекс антиоксидантов, могут более широко использоваться не только для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, но и с целью снижения риска возникновения онкологических заболеваний молочной железы.*

**Ключевые слова:** витамины, антиоксиданты, каротиноиды, рак, молочная железа.

Лидирующее место в структуре онкологических заболеваний женщин занимает патология молочной железы. Ежегодно в мире выявляется около 1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). Злокачественная опухоль молочной железы ежедневно диагностируется у 102 женщин [1].

По данным статистических исследований, это заболевание выявляют у каждой 9-й женщины. За 10 лет (начиная с 1995 г.) показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. женского населения (нестандартизованный по возрасту) вырос на 33,8%, а смертности — на 21,1%. Из этих данных видно, что проблема профилактики злокачественных опухолей молочной железы особенно актуальна [2].

Отмечается также рост частоты доброкачественных заболеваний молочной железы; они диагностируются у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет и у 60% женщин старшего возраста. Самая распространенная патология молочной железы — диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии, которой, по данным разных авторов, страдают от 50 до 90% женщин.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия представляет собой комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзно-кистозного, пролиферативного характера, часто существующих одновременно. Риск малигнизации при непролиферативной форме диффузной фиброзно-кистозной мастопатии составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной — 31,4%. Риск возникновения РМЖ повышается при наличии кистозных изменений и зависит от степени внутريدольковой и протоковой пролиферации эпителия. По данным гистологических исследований послеоперационного материала, РМЖ сочетается с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией в 46% случаев [3].

### АЛИМЕНТАРНЫЙ КОМПОНЕНТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В развитии патологии молочной железы выделяют 2 группы факторов: провоцирующие развитие патологии и защитного характера.

К провоцирующим факторам относятся: нарушение менструального цикла, гиперэстрогемия, гиперпролактинемия, аборт при 1-й беременности, невротические расстройства, сексуальная неудовлетворенность, нарушение функции печени, пищеварительного тракта, повышенное употребление алкоголя.

Среди факторов защитного характера необходимо отметить: физиологический менструальный цикл, 1-ю выношенную беременность, полноценное грудное вскармливание, грамотную контрацепцию, отсутствие заболеваний щитовидной железы, органов малого таза, печени и пищеварительного тракта, устойчивость нервной системы к психогенному и другим видам стресса; немаловажную роль играет также полноценное питание.

Факт влияния питания на возникновение мастопатии и РМЖ косвенно доказывается в исследованиях, касающихся частоты злокачественных опухолей молочной железы и ожирения, — тучные женщины чаще подвержены возникновению РМЖ. По мнению ряда авторов, пища, богатая жирами, активно влияет на возникновение и развитие неопластических изменений по типу канцерогенеза или промоции.

Возможные механизмы действия жиров таковы: модификация липидов клеточных мембран, изменение метаболизма и биологической активности простагландинов, прямое влияние на метаболизм клетки. Кроме того, происходят нарушения эндокринного баланса, образование перекисных продуктов, провоцирующих рост опухоли, изменение активности ферментов, метаболизирующих канцерогены, изменения в иммунной системе. Пониженное содержание жира или вегетарианская пища характерны для азиатского региона, следствием этого является пониженная частота злокачественных опухолей в Японии и Китае.

При анализе частоты РМЖ у бывших жительниц Азии, переселившихся в США и перешедших на западную высококалорийную систему питания, выяснилось, что после 10 лет питания по таким стандартам заболеваемость у жительниц США азиатского происхождения возрастала до среднеамериканского уровня. Это позволило исключить расовый фактор и отметить различия в характере питания как один из механизмов влияния на онкологическую заболеваемость.

Ряд авторов указывают на снижение вероятности возникновения РМЖ с увеличением содержания в рационе свежих овощей и фруктов [4].

Особое место в профилактике и лечении заболеваний молочной железы занимают витамины. В составе стандартной негормональной терапии фиброзно-кистозной мастопатии они используются как вещества, способные активировать метаболизм и частично повлиять на гормональный дисбаланс путем нормализации функции яичников, надпочечников и щитовидной железы; в качестве антиоксидантов; как вещества, оказывающие стимулирующее действие на рост, размножение и созревание эпителиальных клеток; укрепляющие иммунную систему организма; стабилизирующие деятельность периферической и центральной нервной системы [3].

Ретинол и ретиноиды играют важную роль в процессах роста и дифференцировки различных тканей. В литературе есть сообщения об их противоопухолевых свойствах.

Однако витамин А при приеме внутрь может вызвать ряд нежелательных реакций. Как правило, нежелательные реакции возникают при передозировке ретинола, что может быть обусловлено длительным периодом полувыведения препарата из организма. Уменьшить частоту возникновения и выраженность нежелательных эффектов можно, если увеличивать дозу препарата медленно и постепенно. Здесь большим преимуществом обладают лекарственные формы витамина А в виде раствора для приема внутрь.

Предпочтительным также с точки зрения безопасности применения является  $\beta$ -каротин. В организме человека  $\beta$ -каротин используется для синтеза витамина А. Его выраженный антиоксидантный эффект способствует снижению риска развития онкологических и других заболеваний, возникающих в связи с повышенной экологической нагрузкой на человека. Активность  $\beta$ -каротина в 2 раза ниже, чем витамина А, но поскольку организм преобразует  $\beta$ -каротин в витамин А по мере необходимости, использование  $\beta$ -каротина практически устраняет опасность получения токсичной дозы витамина А и связанных с этим нежелательных реакций организма [3].

#### ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ КАРОТИНОИДОВ

Предшественниками витамина А являются каротиноиды:  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин и  $\beta$ -криптоксантин, которые содержатся в растениях и плодах. Наибольшее количество каротиноидов содержится в желтых и оранжевых овощах, однако богаты каротиноидами и зеленые овощи [5].

Есть мнение, что циркулирующие в крови  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин,  $\beta$ -криптоксантин, лютеин, зеаксантин, ликопин обладают способностью предотвращать неопластические процессы за счет антиоксидантных свойств, путем нейтрализации активных форм кислорода, повреждающих ДНК, что является важным этапом канцерогенеза и неопластической трансформации.

Для некоторых каротиноидов определены конкретные противоопухолевые механизмы. Например, показано, что лютеин, зеаксантин и  $\beta$ -каротин могут снижать пролиферацию клеток, а ликопин — ингибировать рецепторопосредованную передачу клеточных сигналов от 17- $\beta$ -эстрадиола и тем самым ослаблять его воздействие на РМЖ.

Существуют экспериментальные исследования на клеточных линиях РМЖ, в которых продемонстрирована способность каротиноидов снижать распространение раковых клеток и ингибировать дальнейшее разрастание опухоли [6].

Кроме того, провитамин А-каротиноиды (в том числе  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин и  $\beta$ -криптоксантин) метаболизируются в организме человека в ретинол, который важен для контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а также реализации иммунологических функций организма человека [7].

Изомеры ретиноевой кислоты (РК) оказывают гормоноподобное действие и влияют на экспрессию генов, тем самым участвуя в регуляции различных физиологических процессов. Транс-ретинол и 9-цис-ретинол транспортируются в ядро клетки и взаимодействуют со связывающими РК цитоплазматическими белками (CRABPs). Эти комплексы обеспечивают регулирование скорости транскрипции гена, влияя тем самым на синтез определенных белков. Аналогичные комплексы могут образовываться при связывании рецепторов с тиреоидными гормонами и витамином D.

Таким образом, витамин А, тиреоидные гормоны и витамин D могут влиять на транскрипцию генов. Через стимуляцию и ингибирование транскрипции определенных генов РК играет важную роль в клеточной дифференцировке. Известно, что многие физиологические эффекты, связанные с витамином А, являются результатом этой его роли [5].

#### СВЯЗЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ С ПИЩЕЙ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ

В исследованиях по изучению потребления каротиноидов с пищей (оценка количества потребляемых фруктов и овощей) и риском развития РМЖ были получены неоднозначные результаты. Хотелось бы отметить, что большинство эпидемиологических исследований рассматривают РМЖ в качестве одной болезни, несмотря на его этиологическую и клиническую гетерогенность; не проводилось также определение статуса гормональных рецепторов (эстрогеновых — ЭР и прогестероновых — ПР). Большинство ранних исследований были ориентированы только на статус ЭР [6].

Недавний метаанализ 18 когортных исследований выявил обратную взаимосвязь между потреблением  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, лютеина и зеаксантина и ЭР-отрицательными (по отношению к эстрогеновым рецепторам) опухолями (ЭР-РМЖ) в отличие от ЭР-положительных (ЭР<sup>+</sup>) [6]. Предполагается [7], что потребление каротиноидов может снизить риск развития ЭР-РМЖ, но не ЭР<sup>+</sup>-РМЖ, который развивается в основном под влиянием гормонов. Однако в экспериментах *in vitro* продемонстрировано [8], что каротиноиды и ретинол играют положительную роль в предотвращении ЭР<sup>+</sup>-опухолей при РМЖ и раке эндометрия, путем ингибирования активности 17- $\beta$ -эстрадиола либо фермента ароматазы.

В 70% случаев РМЖ у женщин необходимы эстрогены для клеточной пролиферации и роста, и воздействие эстрогена на клетки-мишени осуществляется почти исключительно через его связывание с эстрогеновым рецептором- $\alpha$ . Для  $\beta$ -каротина (провитамина А) и ликопина установлены антиэстрогенные свойства. Для клеток РМЖ и рака эндометрия продемонстрировано, что  $\beta$ -каротин и ликопин подавляют пролиферацию, которая индуцируется эстрогеном, и ослабляют повреждение ДНК, вызванное эстрогеном [8].

Другие исследования выявили корреляцию между диетой, богатой каротиноидами ( $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин и ликопин), и более низким риском РМЖ и рака эндометрия. Интересно, что такая обратная связь сильнее у женщин после менопаузы (уровень эстрогена снижается во время менопаузы). Такая же тенденция наблюдается в изменении плазменной концентрации ретинола и каротиноидов, значительно снижающейся с возрастом [8]. Тем не менее гипотеза о потенциальной связи между плазменным уровнем ретинола, каротиноидов и эстрогена никогда не рассматривалась в женской популяции в постменопаузе.

Ученые исследовали концентрации ретинола, провитамина А ( $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина) и не-провитамин А-каротиноидов (ликопина, зеаксантина, лютеина) в плазме и их взаимосвязь с концентрацией эстрогенов в плазме у итальянских женщин в постменопаузе, не применяющих заместительную гормональную терапию (ЗГТ) [8]. В исследование вошли 512 женщин в возрасте 65 лет (InCHIANTI). Уровень ретинола,  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина, лютеина, зеаксантина,

ликопина анализировали при включении в исследование (1998–2000) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В результате было продемонстрировано, что только концентрация  $\beta$ -каротина достоверно обратно пропорционально связана с уровнем эстрогена. Не выявлено достоверной связи между концентрацией ретинола, не-провитамин А-каротиноидов (лютеина, зеаксантина, ликопина) и эстрогена.

#### **СВЯЗЬ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ КАРОТИНОИДОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ**

Измерения циркулирующих каротиноидов в популяциях имеют ограничения в зависимости от способа приготовления пищи, сезонного и географического колебания содержания каротиноидов в продуктах, неточностей измерения в пищевых базах данных и индивидуальных особенностей абсорбции каротиноидов [6].

В анализе А. Eliassen и соавт. [6] по изучению взаимоотношения уровня циркулирующих каротиноидов с риском РМЖ ( $n=3055$ ) наблюдалось значительное (на 13–22%) снижение общего риска РМЖ для верхнего (по сравнению с нижним) квинтиля  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, лютеина, зеаксантина, ликопина и общих каротиноидов и (на 48%) снижение риска развития ЭР-опухолей для  $\beta$ -каротина.

В исследовании здоровья медсестер (NHS) А. Eliassen и соавт. [9] провели анализ случай-контроль плазменной концентрации каротиноидов, измеренной с помощью ВЭЖХ, и риском РМЖ. В 1989–1990 гг. 32 826 женщин сдали образцы крови; в 2000–2002 гг. 18 743 из этих женщин сдали 2-й образец крови. В период 1989–1990 гг. до июня 2010 г. диагностированы 2188 случаев РМЖ (579 случаев диагностированы после 2-й сдачи крови). В результате исследования выявлено, что более высокая концентрация  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, ликопина и общих каротиноидов была связана с 18–28% статистически значимым снижением риска РМЖ. Концентрация каротиноидов достоверно обратно пропорциональна риску рецидива РМЖ и смерти от заболевания. У женщин с высокой концентрацией каротиноидов в плазме авторы выявили четкое снижение риска развития РМЖ, особенно его более агрессивных и – в итоге – фатальных форм [9].

В Китае изучалось влияние сывороточной концентрации каротиноидов, в том числе  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина, ликопина, лютеина и зеаксантина на снижение риска РМЖ. В общей сложности (за 5-летний период) были отобраны женщины с РМЖ ( $n=521$ ) в 3 больницах Гуанчжоу. Концентрацию  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина, ликопина, зеаксантина и лютеина измеряли с помощью ВЭЖХ.

Значимая обратная взаимосвязь обнаружена между сывороточной концентрацией  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, ликопина, лютеина, зеаксантина и риском развития РМЖ. Тем не менее не выявлено существенной связи между уровнем  $\beta$ -криптоксантина и риском РМЖ [10].

#### **СВЯЗЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ С ПИЩЕЙ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

В ряде исследований показано, что сывороточная концентрация  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, ликопина, лютеина, зеаксантина обратно пропорциональна риску РМЖ у женщин в пременопаузе вне зависимости от рецепторного статуса выявленной опухоли [10]. Полученные результаты свидетельствуют о защитной роли  $\alpha$ -каротина и  $\beta$ -каротина.

В популяционном исследовании, проведенном в Канаде [11], участвовали 2362 женщины с диагностированным РМЖ (866 – в пременопаузе и 1496 – в постменопаузе); контрольную группу составили 2462 женщины. Путем анкетирования были изучены данные о потреблении антиоксидантов с пищей и дополнительном приеме антиоксидантных препаратов, а также определены другие потенциальные факторы риска РМЖ.

В результате исследования установлено, что дополнительный прием цинка в течение  $\geq 10$  лет в пременопаузе снижал риск РМЖ, а дополнительный прием в течение  $\geq 10$  лет таких витаминов, как  $\beta$ -каротин, витамин С, витамин Е, а также цинка снижал риск РМЖ у женщин в постменопаузе. Не выявлено существенного влияния антиоксидантов из пищевых источников (в том числе  $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -каротина, ликопина, лютеина, зеаксантина, витамина С, витамина Е, селена и цинка) или в связи с приемом антиоксидантных препаратов в течение  $< 10$  лет. Таким образом, исследование показало, что дополнительный прием цинка в пременопаузе и прием  $\beta$ -каротина, витамина С, витамина Е и цинка в постменопаузе в течение  $\geq 10$  лет может существенно снизить риск развития РМЖ у женщин.

#### **СВЯЗЬ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ КАРОТИНОИДОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

В исследовании, проведенном Г. Kabat и соавт. [12], проанализирован сывороточный уровень каротиноидов, ретинола, токоферолов для оценки их взаимосвязи с риском РМЖ в постменопаузе. Концентрацию в сыворотке крови  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина, ликопина, лютеина, зеаксантина, ретинола, токоферола и С-токоферола измеряли в 6% выборке женщин в клиническом исследовании здоровья женщин в его начале и через 1, 3 и 6 лет, а также в 1% выборке женщин в наблюдательном исследовании – в начале и через 3 года. Из 5450 женщин, участвовавших в исследовании, у 190 был установлен РМЖ. В результате исследования с применением многофакторного анализа было показано, что риск инвазивного РМЖ был обратно пропорционален сывороточной концентрации каротина и прямо пропорционален – концентрации ликопина в начале исследования. Анализ повторных измерений (в начале исследования и через 1, 3 и 6 лет) позволил установить, что высокие концентрации  $\alpha$ -каротина и  $\beta$ -каротина были обратно пропорционально связаны с РМЖ. В данном исследовании впервые проводились повторные измерения сывороточных концентраций каротиноидов и микроэлементов по отношению к риску РМЖ, что усиливает доказательную базу обратной взаимосвязи плазменной концентрации конкретных каротиноидов с риском его развития [12].

Важную роль в поддержании целостности и стабильности генома играют теломеры. Окислительное повреждение может привести к укорочению теломер до критической длины. Ряд исследований посвящены выявлению связи укорочения теломер ДНК белых кровяных клеток с риском РМЖ. Так, изучался вопрос, может ли диетическое потребление антиоксидантов изменять отношения между длиной теломер и риском РМЖ. Исследование случай-контроль было проведено у 1067 женщин с диагностированным РМЖ, и 1110 женщин составили группу контроля. Длина теломер была оценена с помощью количественной полимеразной цепной реакции. У женщин в пременопаузе несущие короткие теломеры ( $Q3$  и  $Q4$ ) по сравнению с длинными ( $Q1$ ) были ассоциированы со значительным увеличением риска РМЖ. Риск возростал



у женщин с короткими теломерами ( $Q4$ ) и низким пищевым и дополнительным приемом  $\beta$ -каротина, витамина С и особенно витамина Е. Эти результаты убедительно доказывают, что риск РМЖ у женщин в пременопаузе зависит от длины теломер и уровня диетического потребления антиоксидантов с пищей или антиоксидантных препаратов [13].

### ВЕТОРОН – ИСТОЧНИК $\beta$ -КАРОТИНА

Среди представленных на отечественном рынке антиоксидантных комплексов особый интерес представляют препарат Веторон и его вариант – Веторон-Е. Отличительной особенностью препаратов серии Веторон является то, что они представляют собой водную микроэмульсию  $\beta$ -каротина (концентрация 2%) в сочетании с витаминами Е и С [3].

Поскольку  $\beta$ -каротин не растворяется в воде, а его масляные растворы имеют очень низкую концентрацию (не более 0,1%), усвоение  $\beta$ -каротина из таблетированных препаратов и масляных растворов существенно зависит от содержания жиров в диете и состояния системы пищеварения. Водорастворимость лекарственной формы препарата Веторон обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ. Форма выпуска препарата – раствор для приема внутрь – обеспечивает достаточно высокую комплаентность пациентов при его использовании. Присутствие в препарате витаминов Е и С обеспечивает положительное взаимодействие компонентов и синергизм антиоксидантного эффекта.

Так, витамин Е наиболее активен в отношении перекисей липидов, в прерывании цепных реакций окисления в мембранах; он участвует в превращении  $\beta$ -каротина в витамин А. Витамин С обладает особенно высокой активностью по отношению к гидроксил-радикалу и свободным радикалам на

поверхности липидных мембран. Он может восстанавливать  $\beta$ -каротин и витамин Е.  $\beta$ -каротин наряду с инактивацией на разных уровнях активных форм кислорода способен восстанавливать окисленную форму витамина Е, а сам может быть восстановлен витамином С [15].

Есть опыт применения препарата Веторон в схемах лечения дисгормональной патологии молочных желез. Веторон назначали в комбинации с препаратом Мастодинон (по 10–15 капель 2 раза в день; 5–6 флаконов на курс лечения). В исследовании [3] приняли участие 110 женщин с различной дисгормональной патологией молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия отмечена у 27 пациенток, фиброзная мастопатия – у 35, кисты молочной железы в сочетании с различными формами мастопатии – у 48. Всем больным перед началом исследования проводили онкоэпидемиологическое тестирование по специально разработанной анкете, мануальное исследование молочных желез и УЗИ-сканирование для оценки характера и топологии изменений в молочных железах. При необходимости диагностический комплекс дополняли маммографией и тепловизионным исследованием, пункционной биопсией молочных желез с цитологическим исследованием. Если в анамнезе имелось указание на перенесенное пациенткой хирургическое вмешательство на молочных железах, учитывали данные гистологического исследования.

При диффузных формах мастопатии (фиброзная или фиброзно-кистозная) оценивали эффективность проведенного лечения:

- выраженный эффект – полное исчезновение патологического процесса при контрольном УЗИ и отсутствие жалоб;

# ВЕТОРОН®

Доказан **положительный эффект** при применении **Веторона-Е** в составе комплексной терапии **при диффузных формах мастопатии\***.



СРМ №12796/11.001.Е.0000108.13 от 08.08.2013 г.  
СРМ №12796/12.001.Е.00053405.15 от 21.05.2015 г.



- Эффективный и безопасный источник витамина А: обладает высокой биодоступностью, благодаря водорастворимой форме бета-каротина; бета-каротин не накапливается в организме и не оказывает тератогенного действия.
- Способствует нормализации морфофункциональных показателей эпителиальных тканей.
- Оказывает мощное антиоксидантное действие за счет синергизма бета-каротина, витаминов Е и С.

\*Мустафин Ч.К., Диагностика и лечение диффузных мастопатий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2009.-Т.8.-№2.-С.20-23»

Статья напечатана в журнале "Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии", 2008, т. 7, №2, с.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- положительная динамика – сохранение патологического процесса в одном квадранте молочной железы при контрольном УЗИ и отсутствие жалоб;
- некоторое улучшение – отсутствие динамики или незначительная динамика при контрольном УЗИ и уменьшение интенсивности болевого синдрома;
- без динамики – отсутствие динамики при контрольном УЗИ и сохранение жалоб.

При кистозных образованиях в молочных железах «выраженным эффектом» считалось полное исчезновение кисты, «положительной динамикой» – значительное (>50%) уменьшение кисты в размерах, «некоторым улучшением» – сохранение 50% объема кисты, «без динамики» – сохранение размеров кисты. «Выраженный эффект» и «положительная динамика» расценивались как положительный результат, «некоторое улучшение» и «без динамики» – как отсутствие эффекта от применения препарата. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, отметили хорошую переносимость препарата Веторон (см. таблицу) [3].

На протяжении многих лет витаминотерапия занимает важное место в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Современные экспериментальные исследования ученых дают возможность объяснить эффективность этой группы веществ с точки зрения патогенеза. Наиболее широко используются антиоксидантные свойства витаминов А, С, Е.

Результаты, полученные в экспериментальных работах, а также данные метаанализов позволяют заключить, что современные лекарственные формы, содержащие β-каротин в виде водной микроэмульсии, всасывание которой не зависит от содержания жира в диете, а также представляющие собой синергичный комплекс антиоксидантов, могут эффективно использоваться с целью снижения риска возникновения онкологических заболеваний молочной железы [14].

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РМЖ

По данным разных авторов, 45–87% больных РМЖ после постановки диагноза применяют антиоксидантные комплексы, поскольку считается, что антиоксиданты могут нивелировать нежелательные эффекты лекарственных препаратов, применяемых для лечения РМЖ, способствуют снижению риска рецидивов и улучшению общего состояния здоровья. Тем не менее доказательная база эффективности использования антиоксидантных препаратов во время лечения РМЖ достаточно противоречива [15].

Лучевая терапия и некоторые химиотерапевтические агенты индуцируют апоптоз путем генерации активных форм кислорода, которые разрушают ДНК опухолевых клеток и повреждают митохондриальные мембраны. Высказано мнение [15], что использование во время химиоте-

рапевтического лечения веществ с антиоксидантной активностью может уменьшить терапевтическую эффективность противоопухолевой терапии. При этом роль приема антиоксидантных препаратов при лечении рака, их влияние на частоту рецидивов и смертность пока изучены недостаточно. Н. Greenlee и соавт. [16] оценили распространенность использования антиоксидантов, принимаемых в комплексе с другими витаминами и как отдельные витаминные добавки, во время лечения РМЖ у женщин, участвовавших в популяционном исследовании LIBCSP (Проект по изучению РМЖ в Лонг-Айленде). Для этого в 2002–2004 гг. женщины с РМЖ, которые участвовали в исследовании 1996–1997 г. случай-контроль, вновь были приглашены для опроса. По его результатам определялось использование антиоксидантов (витамин С, витамин Е, β-каротин или селен) – в виде монопрепаратов, а также в составе поливитаминов. Среди 764 участниц опроса 663 (86,8%) сообщили о проведении им адъювантной терапии для лечения РМЖ, в том числе 401 (60,5%) из них – об использовании антиоксидантов во время адъювантной терапии, 38,7% – в ходе химиотерапии, 42,2% – во время облучения и 61,9% – во время приема тамоксифена. Из указанных случаев применения антиоксидантов 278 (69,3%) пришлось на использование доз, превышающих пищевую суточную потребность. Экспериментальных исследований и клинико-фармакологического анализа эффективности и безопасности дополнительного приема антиоксидантов на течение уже диагностированного РМЖ до настоящего времени не проводилось.

На протяжении многих лет витаминотерапия занимает важное место в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Современные экспериментальные исследования дают патогенетическое объяснение эффективности этой группы веществ. Производство современных лекарственных форм, в которых используется эффект синергизма антиоксидантов при совместном применении; форма β-каротина в виде водной микроэмульсии дают возможность повысить эффективность и безопасность применения их для лечения доброкачественных заболеваний молочных желез в составе комплексной терапии.

Однако возможность использования антиоксидантных комплексов, содержащих каротиноиды, для снижения риска развития РМЖ, несмотря на наличие достаточно обширной доказательной базы, остается недооцененной и практически не используется. В то же время применение витаминно-антиоксидантов в высоких дозах и в сочетании с другими дополнительными методами во время лечения уже диагностированного РМЖ остается спорным и требует дополнительного изучения как в эксперименте, так и в клинике.

### Литература

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2002 г. / М., 2014.
2. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы // Поликлиника. – 2007; 1: 50–3.
3. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-антиоксидантов в комплексной негормональной терапии заболеваний молочной железы // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2008; 7 (2): 99–104.
4. Молчанов О.Е. Правильное питание при онкологических заболеваниях / СПб, 2004; 78 с.
5. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminA/>
6. Eliassen A., Hendrickson S., Brinton L. et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies // J. Natl. Cancer Inst. – 2012; 104: 1905–16.

### Результаты, полученные при применении препарата Веторон, у женщин с различными формами мастопатий; n (%) [3]

Форма патологии	Положительный результат	Отсутствие эффекта
Мастопатия:		
фиброзно-кистозная	18 (16,3)	9 (8,1)
фиброзная	25 (22,7)	10 (9,09)
Киста	41 (37,2)	7 (6,36)
Всего	84 (76,5)	26 (23,5)

7. Zhang X1., Spiegelman D., Baglietto L. et al. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012; 95 (3): 713–25.

8. Maggio, M., de Vita, F., Lauretani, F. et al. Relationship between Carotenoids, Retinol, and Estradiol Levels in Older Women // *Nutrients.* – 2015; 7: 6506–19.

9. Eliassen A., Liao X., Rosner B. et al. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015; 101: 1197–205.

10. Huang W., Newman B., Millikan R. et al. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status // *Am. J. Epidemiol.* – 2000; 151: 703–14.

11. Sai Yi Pan, Jia Zhou, Laurie Gibbons et al. Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada // *BMC Cancer.* – 2011; 11: 372.

12. Kabat G., Kim M., Adams-Campbell L. et al. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009; 90: 162–9.

13. Jing Shen<sup>1</sup>, Marilie D. Gammon, Mary Beth Terry et al. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk // *Int. J. Cancer.* – 2009; 124 (7): 1637–43.

14. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические основы применения витаминов-антиоксидантов в комплексной терапии заболеваний репродуктивной системы // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* – 2014; 2: 54–62.

15. Greenlee H., Kwan M., Kushi L. et al. Antioxidant supplement use after breast cancer diagnosis and mortality in the Life After Cancer Epidemiology (LACE) cohort // *Cancer.* – 2012; 118: 2048–58.

16. Greenlee H., Kwan M., Ergas I. et al. Complementary and alternative therapy use before and after breast cancer diagnosis: the Pathways Study // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2009; 117 (3): 653–65.

---

## **CAROTENOIDS AND BREAST DISEASES IN THE CONTEXT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE**

*Professor E. Shikh, MD; A. Makhova, Candidate of Medical Sciences  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*Current drug dosages containing  $\beta$ -carotene as aqueous microemulsions that are a complex of antioxidants may be more widely used not only to treat benign diseases of the breast, but also to reduce a risk for its cancer.*

**Key words:** vitamins, antioxidants, carotenoids, cancer, breast.