

**В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, И.М. Парфёнова,
Г.С. Тищенко**

**ПРОФИЛАКТИКА РАДИАЦИОННОГО И ХИМИЧЕСКОГО
КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ ПОМОЩИ ВИТАМИНА А И ЕГО
ПРЕДШЕСТВЕННИКА БЕТА-КАРОТИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**V.S. Kalistratova, I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, I.M. Parfenova,
G.S. Tischenko**

**Prophylaxis of Radiation and Chemical Carcinogenesis Using Vitamin A
and Its Precursor Beta-Carotene (Experimental and Clinical Studies)**

РЕФЕРАТ

Цель: Обобщить собственные и литературные данные по антиканцерогенному действию каротиноидов, полученные в эксперименте на лабораторных животных и клинических исследованиях.

Содержание: Механизм противоопухолевого действия витамина А и бета-каротина, профилактика и терапия химического и радиационного канцерогенеза, отдаленных последствий при внешнем общем облучении и при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs , НТО, ^{131}I , ^{238}Pu , ^{90}Sr .

Выводы: Обнаруженные в эксперименте и клинике положительные противоопухолевые эффекты при применении каротиноидов в случае химического и радиационного канцерогенеза (увеличение продолжительности жизни, латентного периода и частоты возникновения некоторых видов опухолей) требуют проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: канцерогенез, терапия, радионуклиды, химический фактор, лабораторные животные, экспериментальные исследования, клинические исследования, ретинол, бета-каротин

ABSTRACT

Objective: To summarize our own and literature data on the anti-cancer effect of carotenoids obtained in experiments on laboratory animals and clinical studies.

Content: The mechanism of the antitumor effect of vitamin A and beta-carotene, prevention and treatment of chemical and radiation carcinogenesis, long-term consequences for external whole-body irradiation and incorporation of radionuclides (^{137}Cs , НТО, ^{131}I , ^{238}Pu , ^{90}Sr).

Conclusions: It was found that experimental and clinical positive antitumor effects when used carotenoids in the case of chemical and radiation carcinogenesis (increased life expectancy, the latent period and the incidence of some types of tumors) require additional research.

Key words: carcinogenesis, prevention, radiation, chemical factor, laboratory animals, experimental studies, clinical studies, retinol, beta-carotene

Введение

В последние годы внимание всё больше привлекают проблемы влияния модифицирующих факторов на канцерогенез, в том числе, лучевой. Решение этих вопросов является весьма важным для понимания механизма развития опухолей, их патогенеза, с одной стороны, профилактики и терапии с другой.

В связи с тем, что развитие злокачественных новообразований является наиболее серьёзным из отдаленных последствий радиационных и химических поражений, первоочередной задачей при разработке вопросов профилактики отдаленных последствий должен быть выбор средств эффективного предупреждения (снижения рисков) онкологических заболеваний. Для длительной профилактики отдаленных последствий наиболее приемлемы методы неспецифической защиты организма. Усилия должны быть сосредоточены на применении средств, во-первых,

способствующих уменьшению дозовых нагрузок на организм в условиях хронического поступления радионуклидов и химических агентов, во-вторых, на средствах, повышающих резистентность организма. К таким средствам могут быть отнесены естественные компоненты пищевого рациона и пищевые добавки, которые безвредны и пригодны к длительному применению в составе рациона (витамины и провитамины, микроэлементы, растительные волокна, в том числе пектины, и др.), а также их комбинации.

Многочисленные экспериментальные данные, эпидемиологические и клинические исследования показали, что витамины А, Е, С и их синтетические производные способны ингибировать рак [1–11]. Однако в эксперименте на животных было показано, что длительное применение витаминов А или Е помимо положительного эффекта вызывает отрицательный эффект, а именно увеличение кумулятивной частоты и спектра радиационно индуцированных

опухолей [3, 12]. Наиболее перспективным является применение с целью профилактики отдаленных последствий мало или вообще нетоксичного предшественника витамина А — бета-каротина (БК). Каротин ($C_{40}H_{36}$) обладает радиопротекторным, антиканцерогенным, антиоксидантным действием [2, 8, 13–17].

Механизм противоопухолевого действия каротиноидов

В природе идентифицировано свыше 600 каротиноидов (полинасыщенных углеводов терпенового ряда), из которых около 50 обладают биологической активностью витамина А. Уникальной физико-химической особенностью каротиноидов является наличие сопряженных ненасыщенных связей, которые определяют их хорошие электроакцепторные и электронодонорные свойства. Бета-каротин пищи — основной источник витамина А — ретинол, в который он превращается в ткани слизистой оболочки тонкого кишечника человека и животных. Часть каротиноидов, в том числе и бета-каротин, поступает непосредственно в кровь. Характер обмена и распределения каротиноидов в тканях во многом определяется видовыми особенностями организма [18–20].

В механизме действия каротиноидов заложено многообразие их функций в живой природе:

- они способны поглощать свет и улавливать свободные радикалы, защищая организм от радиационных, УФ и свободнорадикальных повреждений;
- в составе природной антиоксидантной защитной системы они предохраняют биомембраны от оксидативного стресса;
- обладают пигментирующей способностью;
- проявляют А-витаминные свойства;
- участвуют в регуляции ферментативной активности клеток и их детоксикации;
- активируют и регулируют экспрессию генов коннексина-43, являющегося интегральным компонентом межклеточного взаимодействия, предотвращая неопластическую трансформацию клеток [21].

Каротиноиды выполняют роль антиоксидантов, перехватывают синглетный кислород и, вероятно, другие формы кислорода и продукты его неполного восстановления: O_2 , OH , H_2O_2 . Эти факторы участвуют в механизмах как радиационного, так и спонтанного канцерогенеза. Способность каротиноидов нейтрализовывать синглетный кислород в модельной системе понижается в ряду: ликопин, альфа-каротин, астаксантин, кантаксантин, гамма-каротин, бета-каротин, зеаксантин, лютеин. Однако в организме подобное соотношение антирадикальных свойств каротиноидов может быть иным. Это может быть связано с различиями в фармакокинетике и метаболизме этих

соединений. Бета-каротин и другие каротиноиды задерживают начало или предупреждают развитие опухолевого заболевания, вызванного у экспериментальных животных различными канцерогенами, повреждающими ДНК [13].

Значительное внимание уделено процессу окислительной деструкции ДНК в спонтанном и радиационном повреждении [22]. Предполагается, что различные факторы, ингибирующие этот процесс, должны защищать организм как от спонтанного, так и от радиационного канцерогенеза. Каротиноиды — класс веществ, которые обладают такими свойствами. Имеются данные о защитном эффекте бета-каротина при экспериментальном канцерогенезе, вызванном N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидином (МННГ), молекулярный механизм канцерогенного действия которого связан, в первую очередь, с метилированием пуриновых оснований ДНК (Okuzumi J., 1992. цит. по [14]). Таким образом, механизм защитного эффекта бета-каротина в данном случае может быть связан со стимуляцией другой защитной системы организма — иммунной. Известно, что каротиноиды стимулируют функции натуральных киллеров — цитоклинических Т-лимфоцитов и макрофагов. А эти иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими иммуномедиаторы определяют эффективность иммунобиологического надзора.

Бета-каротин обладает антимуtagenными свойствами и влияет на иммунную реактивность организма [23, 24].

Важным компонентом в антиканцерогенном действии каротиноидов является их способность снижать число хромосомных мутаций, вызванных целым рядом мутагенов. Однако неясно, в какой степени эти эффекты опосредуют антиканцерогенные свойства каротиноидов. В то же время, нельзя не учитывать, что ряд каротиноидов обладает опосредованным действием, а именно через продукт своего метаболизма — витамина А, важной функцией которого является контроль процессов пролиферации и дифференцировки тканей, осуществляемый, по видимому, путём экспрессии соответствующих генов. Поэтому в изучении механизма действия каротиноидов важное место занимает изучение фармакокинетики и метаболизма этих веществ.

В настоящее время известно, что в клетках ряда опухолей человека и животных находятся белковые рецепторы, способные связывать витамин А, бета-каротин и ретиноиды, чем, возможно, и обусловлено антибластическое действие витамина А и ретиноидов. Такой же эффект может зависеть от влияния витамина А на метаболизм углеводов и на содержание в клеточных мембранах глюкозаминогликанов и протеогликанов, оказывающих влияние на адгезивные свойства эпителия клеток. Избыток витамина А в ор-

ганизме способствует усиленному выбросу гидролитических лизосомальных ферментов, оказывающих лабильное действие на клеточные мембраны. Возможно, что антибластические свойства витамина А обусловлены его действием в качестве антагониста промоторов опухолевого роста и развития [16].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что ретиноиды могут оказывать значительное действие на рост и дифференциацию различных нормальных и раковых клеток *in vivo* и в культуре. Эти соединения могут подавлять канцерогенез и угнетать рост некоторых опухолей [25]. Опухолевые промоторы непосредственно или опосредованно могут взаимодействовать с ретиноидами. Нормальные клетки при дефиците ретиноидов начинают дифференцироваться или погибать, такие клетки обладают новым фенотипом. Однако точный механизм действия ретиноидов неизвестен. Большая часть доказательств свидетельствует в пользу изменений генной экспрессии. Ретиноиды действуют на структуру и функцию клеточных мембран, а также вызывают стабилизацию мембран лимфоцитов.

Изучали регрессию лимфосаркомы Плиса у крыс в условиях гиповитаминоза А [26]. Крысы содержались на искусственном рационе, исключавшей витамин А. Крысы I группы (биоконтроль) 1 раз в неделю добавочно получали перорально с 0,2 мл подсолнечного масла по 500 мкг ретинилацетата. Крысы II группы ретинилацетата не получали. Крысы III группы получали перорально через сутки с 0,2 мл подсолнечного масла по 200 мкг метилового эфира ретиноевой кислоты. Через 2 мес половине крыс каждой группы стандартным методом перевели подкожно лимфосаркому Плисса. Регрессия лимфосаркомы у крыс отчётливо коррелирует с низким содержанием ретинола в сыворотке крови и в печени. Медленный рост опухоли у крыс III группы объясняется высоким содержанием у этих животных в сыворотке крови ретинола. Регрессия лимфосаркомы у крыс II и III групп связана с тем, что её клетки проявляют высокую чувствительность к дефициту в организме ретинола.

Использовали ретиноевую кислоту для лечения меланомы у мышей. Ретиноевую кислоту наносили мышам ежедневно в течение 28 сут после прививки меланомы и количественно оценивали рост опухолей по поглощению ¹⁴C-тиоурацина, включение которого происходит пропорционально увеличению массы опухоли. Отмечено заметное снижение опухолевого роста при наиболее высокой из применявшихся концентраций (0,1 %). Авторы считают, что локально нанесенная ретиноевая кислота способна ингибировать рост меланомы-591 *in vivo* [23].

Эпидемиологические данные о соотношении уровня содержания витамина А и бета-каротина в рационе человека и риском развития опухолей не-

однозначны. В большинстве исследований показано наличие обратной связи между потреблением бета-каротина и частотой рака лёгкого в целом или его отдельных видов. В других работах было найдено, что сумма всего витамина А и его предшественников в диете ассоциирует с более низким уровнем рака лёгкого, мочевого пузыря, полости рта, гортани, шейки матки, но не рака толстой кишки, пищевода и желудка (цит. по [4]).

В обзорах [13, 14, 23] рассматривается витамин А и его синтетические производные как стимуляторы противоопухолевого иммунитета. Точкой приложения ретиноидов является система Т-хелперов. Т-хелперы находятся под контролем супрессоров. Витамин А тормозит генерацию антигенспецифических супрессоров, которые приводят к ослаблению контроля за пролиферацией хелперов. У добровольцев приём витамина А приводил к увеличению количества Т-лимфоцитов. Ретиноиды наиболее активны там, где опухоль обладает выраженной иммунностью.

Villani C. et al. [27] указывают, что витамин А и ретиноиды влияют на дифференциацию и пролиферацию опухолевых клеток, угнетая фенотипическую экспрессию злокачественных новообразований, вызванных химическими веществами, облучением и вирусами. Ретиноиды могут служить эффективными противоопухолевыми профилактическими и лечебными препаратами. Витамин А играет важную роль в изменении реакции организма хозяина на опухоль.

Для предупреждения меланомы шейки матки I и II степени после оперативного лечения Meyskens с соавт. (цит. по [1]) применяли в качестве адьювантов у 33 больных вакцину БЦЖ и у 42 больных ту же вакцину в сочетании с витамином А (100 000 Е/сут). В последнем случае эффект более благоприятен. С лечебной целью на 105 онкологических больных с опухолями эпителиального происхождения испытана ретиноевая кислота (по 3 мг/кг). При плоскоклеточном раке благоприятный эффект наблюдали в 25 %, а при лечении злокачественной меланомы — в 17 % случаев.

Namura A., Stemmerman E. (цит. по [1]) исследовали содержание витамина А, бета-каротина и витамина Е в сыворотке крови больных и оценивали риск возникновения раков. В 1971–1975 гг. на Гавайских островах у 6800 лиц отбирали сыворотку крови. Впоследствии у них было обнаружено возникновение рака в следующих локализациях: толстой кишки — 1 случай, лёгкого — 74, желудка — 70, прямой кишки — 32 и мочевого пузыря — 27. В сыворотке крови больных и 302 контрольных лиц определяли концентрации бета-каротина, витамина А и Е. Между возникновением рака и содержанием витаминов А и Е связи не обнаружено. Обнаружена связь между концентрацией бета-каротина и раком лёгкого. Низкая

концентрация бета-каротина в сыворотке свидетельствует о повышенном риске рака лёгкого.

Bichler et al. (цит. по [1]) исследовали зависимость содержания ретинола и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови онкологических больных. У 20 больных с раковой опухолью гортани, полости рта и глотки и 20 здоровых лиц того же возраста изучали содержание в сыворотке ретинола и ретинолсвязывающего белка. Обнаружено, что содержание ретинола и ретинолсвязывающего белка в сыворотке больных значительно меньше, чем у здоровых. Возможно, что постоянное присутствие в опухолевой ткани клеточных белков, которые связывают ретиноевую кислоту, лежит в основе использования ретиноевой кислоты и её синтетических аналогов для лечения отдельных форм опухолей. Предполагается, что снижение содержания ретинола в сыворотке может рассматриваться как фактор, способствующий возникновению опухолей.

Низкий уровень каротиноидов в пище и в сыворотке крови человека — показатель риска рака и других заболеваний [13].

В литературе имеются указания об использовании ретиноидов для профилактики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Отмечена положительная корреляция между уровнем ретиноидов в пище и крови пациентов и степенью риска возникновения РМЖ, а также между уровнем ретиноидов в крови и тяжестью течения заболевания. Показано, что применение витамина А в сочетании с химиотерапией и рентгеновским облучением повышает эффективность лечения онкологических больных [23].

Таким образом, анализ приведенных данных показывает, что в механизмах противоопухолевого действия каротиноидов большая роль принадлежит их антиоксидантному действию, в том числе захвату синглетного и других форм кислорода [13], а также процессу окислительной деструкции ДНК [22], метилированию пуриновых оснований ДНК [24], стимуляции иммунной системы [13, 14, 22–24], антимутагенным свойствам каротиноидов [23, 24].

В экспериментах на мышах и крысах, а также на перевивных опухолях и в клинических исследованиях [23] показано антипромоторное действие ретиноидов в зависимости от величины дозы и тяжести течения заболевания. Клиническими исследованиями показано, что наиболее чувствительными к действию витамина А и бета-каротина являются опухоли эпителиального происхождения.

Литературные данные свидетельствуют о том, что бета-каротин и ретиноиды способны в определенных случаях предупреждать возникновение некоторых опухолей, индуцированных физическими факторами (ионизирующее, ультрафиолетовое излучение), а также химическими канцерогенами.

Эффективность витамина А и бета-каротина при химическом канцерогенезе

Исследовано влияние витамина А и гормонов на гормоночувствительность РМЖ, индуцированного ДМБА, у крыс [18]. ДМБА вводили крысам по 2 мг 3 раза с недельными интервалами. Опухоли развились у 100 % животных через 1–4 месяца после окончания введения канцерогена. I группа крыс получала витамин А по 3,5 мг в 0,1 мл растительного масла *per os* ежедневно. II группа получала витамин А и гормоны (0,1 ед. инсулина, 280 мкг преднизолон, 200 мкг 17- α -оксипрогестерона и 30 мг тестостерона) 1 раз в сутки. III группа получала только гормоны, IV — контроль. Кормление крыс витамином А и введение им гормонов начинали при пальпаторном обнаружении у них РМЖ (1 см в диаметре) и продолжали вплоть до гибели животных (6,5 мес). Авторы считают, что коррекция гормонального статуса крыс и гипервитаминоз А оказывают терапевтический эффект, о чём свидетельствует увеличение продолжительности жизни крыс с опухолями и снижение скорости роста опухолей. Гипервитаминоз А обладает независимым от гормонов противоопухолевым эффектом.

Проведено исследование по влиянию комплекса жирорастворимых витаминов на развитие опухолей, индуцированных бензапиреном. Крысам-самкам трёхкратно подкожно вводили 3,4-бензапирен или 20-метилхолантрен в дозе 3 мг на животное с интервалом 1 мес. Комплекс жирорастворимых витаминов представлен каротиноидами, токоферолами и эссенциальными жирными кислотами в соотношении 1:8, 8:30. Его вводили ежедневно перорально в объёме 0,07 мл на 100 г массы животного в виде 5, 10 и 20 %-ного раствора, спустя месяц после последней инъекции канцерогена [24]. Установлено, что комплекс липовитаминов вызывал статистически достоверное торможение роста саркомы, индуцированной бензапиреном. Введение липовитаминов приводит к деструкции опухолевой ткани, уменьшению опухоли и усиливает процесс дифференцировки клеток, что свидетельствует о прямом действии этого комплекса на опухолевые клетки. Следует также учитывать возможное действие липовитаминов на нормализацию функции мембран, что приводит к снятию иммунодепрессии, возникающей в результате развития опухоли.

Исследовали влияние ретинилацетата на развитие у крыс РМЖ [30]. РМЖ индуцировали у крыс однократным введением в желудок ДМБА. Крысам I и II групп вводили по 20 мг ДМБА и III — по 15 мг. Животных через 17 сут после введения ДМБА переводили на диету с добавлением 328 мг ретинилацетата. Через 279 сут животные были забиты. Результаты всех опытов показали, что ретинилацетат подавлял частоту возникновения РМЖ.

В работе [16] впервые изучено влияние витаминов Е, С, бета-каротина и селена при их отдельном и комбинированном применении в случае опухолей молочной железы, индуцированных метил-нитро-мочевинной, печени и пищевода, индуцированных нитрозодиэтиламино, пищевода, индуцированных метил-бензилнитрозамино, подкожных сарком, индуцированных 7,12-диметилбензантраценом. В экспериментах установлено, что исследуемые вещества обладают антипромоторной активностью и их антибластомогенное действие не связано с этиологическим фактором, но в значительной степени зависит от гистогенеза и органной локализации новообразований. Впервые выявлено, что одновременное применение витаминов Е, С, бета-каротина и селена расширяет спектр их химиофилактической активности. Показано, что синергическое взаимодействие микронутриентов, позволяющее в два раза снизить дозу каждого вещества при комбинированном применении, уменьшает риск возникновения побочных и токсических эффектов при их длительном профилактическом использовании. Антиканцерогенная активность исследуемых веществ проявляется в снижении частоты, множественности и темпов роста новообразований, удлинении латентного периода их развития, замедлении малигнизации неопластических изменений. Показано, что ингибирующее влияние исследуемых микронутриентов более выражено в отношении опухолей эпителиального происхождения. При этом бета-каротин более эффективен на моделях плоскоклеточного рака пищевода и аденокарцином молочной железы, а селенит натрия проявляет максимальную активность в отношении неопластической трансформации в ткани печени. Комплексное применение микронутриентов расширяет спектр и повышает эффективность их химио-профилактического действия, в том числе повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов как в физиологических условиях, так и в условиях вторичного иммунодефицитного состояния.

Исходя из имеющихся экспериментальных и клинических данных об ингибирующем влиянии бета-каротина на предраковые изменения в слизистой оболочке желудка, было изучено влияние каротин-токоферолового комплекса (КТК) на развитие рака желудка у обезьян *Macaca fascicularis* [14]. Предпосылкой также послужил и тот факт, что индуцированные химическими гастротропными канцерогенами злокачественные опухоли желудка у обезьян по своим анатомическим особенностям, клиническому течению и морфологии идентичны таким же опухолям, встречающимся у людей, вследствие чего они могут быть использованы в качестве экспериментальной модели.

Обезьяны были разделены на три группы:

1 группа — контроль (8 обезьян) содержалась на стандартной диете.

2 группа — (11 обезьян) получала только гастротропный канцероген ЭННГ (этил-нитро-нитрозога-недин) в виде 2 %-ой суспензии в подсолнечном масле в дозе 50 мг/кг 2 раза в неделю.

3 группа — (13 обезьян) получала каротин-токофероловый комплекс в дозе 10 мг/кг в пересчете на бета-каротин (3,5 мл на животное), который вводили ежедневно перорально. Через месяц после начала введения КТК животным вводили канцероген.

Наблюдение за животными проводили в течение двух лет.

Показано, что выживаемость в группе животных, получавших КТК вместе с канцерогеном, выше, чем у животных, получавших только канцероген. Количество опухолей, обнаруженных при фиброгастроскопии, также снижалось в группе животных, получавших КТК. Наиболее ярко защитный эффект каротиноидного комплекса проявлялся при исследовании такого показателя, как средний латентный период (от начала дачи канцерогена до появления опухоли). В этом случае КТК практически в 2 раза увеличивал этот период.

Основной причиной гибели обезьян были опухоли желудка, гистологически определяемые как аденокарциномы. Уровень опухолевых маркеров определяли в сыворотке венозной крови (рис. 1).

Содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА), а он является специфичным для опухолей пищеварительного тракта и в случаях с аденокарциномой коррелирует со стадией опухоли, существенно повышаясь с 9–12 месяца от начала эксперимента в обеих группах животных, получавших канцероген. КТК вызывал снижение уровня опухолевого маркера на 40–60 %, что свидетельствует о торможении опухолевого процесса.

Радиопротекторная и антиканцерогенная эффективность витамина А и бета-каротина в случае общего внешнего облучения

В проблеме «Витамины и радиация» можно выделить несколько аспектов. Один из них — влияние различной обеспеченности организма, и, в частности, их дефицита на устойчивость организма к радиации. Другой — влияние радиации на витаминную обеспеченность организма. Особый интерес представляет третий аспект — использование витаминов в качестве факторов, повышающих радиорезистентность и способствующих более эффективной репарации вызванных радиацией нарушений, особенно в отдаленные сроки после воздействия.

Ряд витаминов эффективно используется для профилактики и лечения лучевых поражений в дозах,

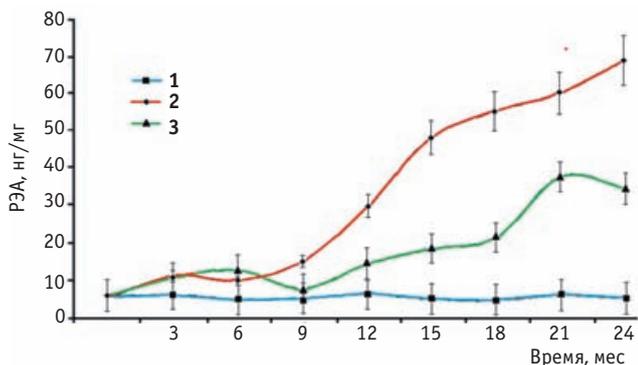


Рис. 1. Влияние КТК на содержание опухолевых маркеров при канцерогенезе, индуцированном ЭННГ [14]
 1 — контроль; 2 — ЭННГ; 3 — ЭННГ + КТК
 КТК каротин — токофероловый комплекс.
 ЭННГ — этилнитронитрозоганедин.
 РЭА — раково-эмбриональный антиген.
 На оси абсцисс — время наблюдения, мес.
 На оси ординат — РЭА, нг/мг

превышающих физиологическую потребность в 10–100 раз и заведомо превосходящих те их количества, которые необходимы для восполнения возникающего при облучении дефицита. Основанием для такого фармакологического применения является наличие у некоторых витаминов ценных физико-химических особенностей, придающих им радиопротекторные свойства. Сюда относится способность ряда витаминов (токоферол, каротин, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, витамины, содержащие серу — тиамин, коферментные производные пантотеновой кислоты, биотин) вступать во взаимодействие со свободнорадикальными формами кислорода и активными продуктами радиолитиза, инактивируя их [16, 21, 26, 28, 29].

В работе В.К. Лемберг с соавт. [4] представлены результаты экспериментов на мышах линии СВА, которые показали, что содержание животных на рационе, обогащенном бета-каротином (1 мг/день/мышь) оказывает умеренное, но отчетливое влияние на их радиорезистентность. Выживаемость мышей, находящихся в течение 30 сут на лечебно-профилактическом или лечебном рационе при облучении в дозе до 9,5 Гр, была увеличена с 30 до 70 и 65 % соответственно. При облучении в дозе 9,7 Гр увеличение выживаемости с 25 до 65 % отмечено только при лечебном применении бета-каротина. При облучении в дозе 9,9 Гр добавка к рациону бета-каротина не оказала эффекта на выживаемость облученных животных, но средняя продолжительность жизни погибших мышей, получавших бета-каротин, была достоверно больше, чем у животных на стандартном рационе.

Обнаружено снижение усвоения каротина у крыс, подвергнутых гамма-облучению в дозе 7 Гр [30, 31]. Авторы приводят также многочисленные литератур-

ные данные о разрушении ретинола в организме облученных животных.

При дефиците ретинола (витамина А), летальность облученных крыс и мышей возрастала [31, 32]. В условиях продолжительного облучения крыс (0,1 Р в день), лишенных ретинола, наблюдалась более ранняя и генерализованная метаплазия эпителия протоков слюнных желез, эпителия бронхов, щитовидной и поджелудочной желез, матки и других органов [33].

В работах [3, 34] экспериментально оценены антибластомогенные и геропротекторные свойства микробиологического бета-каротина при радиационном канцерогенезе, индуцированном однократным внешним гамма-облучением нелинейных белых крыс в возрасте 2,5–3,5 мес (3 Гр, 0,029 Гр/с, ИГУР, самки $n = 309$). Бета-каротин (каротинил; продуцент *Blakeslea trispora*) в рафинированном подсолнечном масле в объёме 0,1 мл в количестве 0,14 мг вводили животным подкожно за 19 и 4 ч до, через 4 и 24 ч после гамма-облучения, далее 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Первые крысы с опухолью молочной железы в биоконтроле и при подкожном введении масла выявлены на 310-е сутки; бета-каротин пролонгирует этот показатель до 403-х сут. Подкожное введение масляного раствора бета-каротина по указанной схеме не повлияло на интегральную частоту как спонтанных (39÷45 %), так и индуцированных внешним облучением (68÷74 %) новообразований РМЖ. Не выявлено влияния бета-каротина на среднюю продолжительность жизни облученных животных, которая составила 413÷430 сут.

Seifter E. et al. наблюдали снижение тяжести лучевой болезни и смертности у подвергнутых общему γ -облучению мышей СВА, получавших витамин А и бета-каротин [10]. Шестнадцатинедельных мышей подвергали общему γ -облучению ^{137}Cs в дозе 4,5–7,5 Гр. Сразу или через 2 и 6 сут после облучения мышей переводили на диету, содержащую повышенные количества витамина А и бета-каротина — 150 000 Ед витамина А или 90 мг бета-каротина на 1 кг корма в обычной диете. При переводе мышей сразу после облучения на диету с повышенным содержанием бета-каротина ЛД_{50/30} возрастала с 5,1 до 6,45 Гр. Кроме того, витамин А и бета-каротин увеличивали продолжительность жизни облученных мышей. Витамин А заметно предотвращал потерю массы тела, лимфопению и уменьшение тимуса у облученных мышей. При переводе мышей на диету с повышенным содержанием витамина А через 2 сут после облучения защитная эффективность витамина А почти не изменилась, но полностью снижалась при переводе мышей на эту диету через 6 сут после облучения.

Levenson S. et al. [35] подвергали крыс общему однократному γ -облучению ^{137}Cs в дозе 8,5 Гр. После облучения делали надрез кожи на спине.

Прооперированные крысы находились в течение 14 сут на диете с добавочным содержанием витамина А — 150 000 Ед/кг пищи. Показано, что облучение задерживает заживление раны и снижает прочность рубцевания пропорционально полученной дозе. Применение витамина А предотвращает указанные последствия облучения, а также ослабляет пострадиационную лейкопению, тромбоцитопению, инволюцию тимуса, потерю массы тела, снижение массы селезенки, увеличение надпочечников, изъязвление желудка. Положительное влияние витамина А на заживление проявляется при его использовании за 2–4 сут до облучения, перед операцией и в течение 2 сут после. Ускоряется васкуляризация тканей, восстановление, стимуляция иммунной системы. Авторы предлагают использовать витамин А в клинике при аварийных облучениях людей.

В клинических исследованиях [14] изучалась возможность использования бета-каротина (перорально по 30 мг/сут) при клиническом лечении больных раком толстой кишки (РТК). В результате выявлено некоторое снижение концентрации бета-каротина у больных РТК. В процессе дистанционного гамма-облучения, во время предоперационной подготовки, выявлено 2-кратное уменьшение содержания бета-каротина в сыворотке крови у пациентов, не получавших его. Это позволяет сделать вывод о форсированном использовании бета-каротина при радиационном воздействии, вероятно, для нейтрализации супероксидных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов.

Судя по данным проведенных клинических и экспериментальных исследований, авторы предлагают пересмотреть установившиеся представления о бета-каротине и других каротиноидах как веществах с провитаминной активностью и классифицировать их как лекарственные средства, обладающие иммуномодулирующими, антиоксидантными, антиканцерогенными свойствами; а также рекомендовать их для применения в клинике не только с целью иммунокоррекции при комбинированном лечении злокачественных новообразований, но и в терапии заболеваний, сопровождающихся проявлениями вторичного иммунодефицита, среди здоровых людей, по роду своей деятельности регулярно подвергающимся вредным воздействиям, и в группах онкологического риска.

Радиопротекторная и антиканцерогенная эффективность витамина А и бета-каротина при инкорпорации радионуклидов

Ряд исследователей рекомендует бета-каротин в качестве потенциального средства, уменьшающего риск возникновения радиационного и спонтанного

канцерогенеза, особенно в отдаленные сроки воздействия внутреннего и внешнего облучения, когда нужны лечебно-профилактические средства, способные компенсировать дефицит важнейших составляющих защитной системы организма [3, 4, 8, 11, 36–39].

Моделирование в экспериментах на животных позволило получить основные закономерности по вопросам некаузальной терапии при лучевых поражениях при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина.

В опытах на белых нелинейных крысах массой 180–220 г изучено профилактическое действие бета-каротина с целью снижения риска отдаленных последствий при поступлении в организм ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu , ^{90}Sr , НТО (окиси трития) т.е. радионуклидов с разным характером распределения в организме [3, 8, 36–38].

Радионуклиды вводили: ^{131}I — per os однократно в количестве 532 кБк/крыса; ^{137}Cs — per os с питьевой водой в течение двух месяцев в количестве 110 кБк/крыса в сутки; ^{238}Pu — интратрахеально в оптимально бластомогенном количестве, равном 92,5 кБк/кг, установленным в наших экспериментах; ^{90}Sr хлорид — внутрибрюшинно по 11,1 кБк/г массы тела, НТО — внутрибрюшинно крысам (схема введения и дозы представлены в соответствующем разделе).

В качестве добавки к рациону использовано два вида бета-каротина: микробиологический — мБК (каротинил; продуцент *Blakeslea trispora*) и синтетический (сБК) в форме пасты на оливковом масле с 10 %-ым содержанием бета-каротина, добавлением 5 %-ой пальмитиновой кислоты и антиоксидантов (бутилоксилолуол — 2,6-ди-*т*-требутил-4-метил-фенол и 4,4-три-*б*-6-требутил-3-метил-фенил) из расчёта 5,6 и 2,8 мг на 1 г бета-каротина. Микробиологический бета-каротин применяли в экспериментах с ^{137}Cs и ^{238}Pu ; синтетический — в опытах с ^{131}I . Бета-каротин вводили в течение 22–26 мес после введения нуклидов в рацион с творогом 3 раза в неделю по 0,1 мл масляного раствора мБК (100 ед) и 1 мг сБК на крысу соответственно. В опытах с каждым нуклидом использовано по 4 группы животных (по 50 крыс). Первой группе вводили радионуклид, второй — радионуклид и БК, третьей группе — БК, четвертая группа — интактная, биоконтроль.

Кроме того, с целью изучения роли возрастного фактора при проведении профилактики отдаленной патологии, вызванной радиоактивным йодом, были поставлены эксперименты на трех группах животных — 7, 30, 120-суточных крысах. Для каждой возрастной группы использована схема эксперимента, указанная выше. ^{131}I вводился в количествах, создающих одинаковую поглощенную дозу на щитовидную железу, равную 50 Гр. В экспериментах с ^{137}Cs изучали роль возрастного фактора при профилактике отда-

ленных последствий бета-каротином на двух группах 30-суточных и взрослых крыс в возрасте 5–6 месяцев, поглощенная доза на организм составила 0,5 Гр [36].

В динамике у крыс определяли массу тела, выживаемость, оценивали кумулятивную частоту и скорость развития опухолей молочных желез (1 раз в месяц методом пальпации), проводили вскрытие и гистологический анализ органов и тканей павших в ходе эксперимента и забитых в конце эксперимента животных. Окраску гистологических препаратов проводили гематоксилин-эозином.

Контрольные животные, получавшие радионуклид, находились на типовом полусинтетическом рационе, сбалансированном по содержанию нутриентов, и получали его в виде индивидуальных шариков; подопытные животные содержались на таком же рационе, но обогащенном бета-каротином.

Контроль содержания ^{137}Cs в организме животных осуществляли 2 раза в неделю путем прижизненного измерения всего животного при помощи сцинтилляционного γ -спектрометра СГС-2000 с многоканальным анализатором Nokia 5600 (Финляндия), а также путем измерения биопроб органов и тканей с помощью автоматического двухканального сцинтилляционного спектрометра Gamma-Trac фирмы Delta Medica (Нидерланды).

Оксид трития (НТО). Радиозащитный эффект бета-каротина при поражении крыс окисью трития изучали на 120 крысах-самках с массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно внутрибрюшинно с удельной активностью $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г и $1,85 \cdot 10^7$ Бк/г. Бета-каротин животные получали с пищей по 0,1 мл (100 Ед) на крысу по схеме: за 19 и 4 ч до введения окиси трития, через 4 и 22 часа после введения окиси трития, в последующие сроки 2 раза в неделю.

Изучение лечебного эффекта бета-каротина проводили на 420 крысах-самках, массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно внутрибрюшинно с удельной активностью 1,11 и $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. Бета-каротин вводили также, как и в первой серии опытов.

Профилактическое и лечебное действие витамина А изучали на крысах-самках массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. Витамин А крысы получали с пищей по

45.000 ИЕ ежедневно в течение 6 месяцев. У животных изучали клиническую картину поражения в ранние сроки, среднюю продолжительность жизни, частоту и скорость развития опухолей молочных желез. Исследовали показатели периферической крови (Нв, эритроциты, лейкоциты).

Показано, что бета-каротин не оказывает радиозащитного эффекта при введении количеств НТО, создающих высокие поглощенные дозы в организме. При воздействии окиси трития в количестве $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г в опытной группе с бета-каротином пало за 30 сут 75 % животных, а при введении одной окиси трития — 80 %. Средняя продолжительность жизни павших животных составила 15,8 и 12,6 сут соответственно. Следует отметить, что при введении окиси трития в количестве $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г к концу 30 сут кумулируется тканевая доза 12 Гр. Естественно, при такой высокой дозе радиозащитный эффект бета-каротина отсутствует.

Выявлена тенденция увеличения радиозащитного эффекта при воздействии окиси трития в меньшей кумулятивной дозе, равной 6 Гр (удельная активность $1,85 \cdot 10^7$ Бк/г) [34].

Анализ времени гибели животных в ранние сроки показал, что наибольшая смертность отмечается при введении окиси трития с удельной активностью $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. За 30 сут она составила 44 %, средняя продолжительность жизни павших крыс была 17,4 сут (табл. 1). При введении окиси трития и витамина А пало за этот срок 12 % крыс, средняя продолжительность жизни была 29,3 сут. Следовательно, витамин А оказывает также как и бета-каротин радиозащитный эффект в ранние сроки после введения окиси трития. При введении окиси трития и витамина А гибель животных в ранние сроки была на 32 % меньше, чем при введении одной окиси трития. Средняя продолжительность жизни павших в ранние сроки животных была больше (на 12 сут) при введении окиси трития и витамина А, чем при введении одной окиси трития.

Представляло интерес оценить отдаленные результаты профилактического и лечебного действия бета-каротина и витамина А. Анализ отдаленных эффектов по частоте и скорости развития опухолей молочных желез показал, что первые 25 % опухолей у

Таблица 1

Гибель животных, частота опухолей молочных желез и средняя продолжительность жизни крыс при введении окиси трития и витамина А [34]

Группы животных	Количество крыс	Гибель животных за 30 сут		Сроки появления первых 25 % опухолей, сут	Суммарный выход опухолей, %	СПЖ, сут
		%	СПЖ, сут			
Оксид трития $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г	50	44	17,4±1,2	240	100,0	252,9±11,8
Оксид трития $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г + витамин А	50	12	29,3±1,6	290	85,0	284,3±10,5
Витамин А	50	0	0	425	32,8	578,5±13,1
Контроль	50	0	0	450	40,0	585,2±14,7

Таблица 2

Продолжительность жизни и частота опухолей молочных желез у крыс, пораженных окисью трития и леченных бета-каротином [34]

Условия эксперимента	Количество крыс	Сроки появления первых 25 % опухолей, сут	Суммарный выход опухолей, %	СПЖ, сут
Окись трития, $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г	50	240	100,0	252,9±11,8
Окись трития, $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г + бета-каротин	50	240	66,6	277,5±12,1
Окись трития, $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г	50	330	84,6	390,9±13,14
Окись трития, $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г + бета-каротин	50	330	50,0	442,2±12,9
Бета-каротин	50	420	33,3	580,8±17,5
Контроль	50	450	40,0	585,2±14,7

крыс возникают при воздействии окиси трития в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г на 3 мес раньше, чем при меньшем количестве — $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г (тканевая доза 6,4 и 3,2 Гр соответственно). Суммарный выход опухолей молочных желез при введении одной окиси трития в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г составил 100 %, а у леченой группы крыс — 66,6 %, это на 33,4 % меньше (табл. 2).

Йод-131 (I^{131}). Результаты исследований [36] показали, что кумулятивная частота опухолей молочных желез за весь эксперимент не отличалась от контроля во всех подопытных группах. Так, в группе, получившей I^{131} , кумулятивная частота опухолей молочных желез составила 40 %, I^{131} + бета-каротин — 42 %, в контроле — 50 %. Однако скорость развития опухолей была различной у экспериментальных животных разных групп. Отмечено увеличение латентного периода до появления первой опухоли после введения I^{131} и бета-каротина на 2 мес по сравнению с животными, получившими только один I^{131} . В группе только с одним бета-каротином опухоли появились на 2 мес раньше, чем в интактном контроле, но позже на 4 мес, чем в других подопытных группах. С 7 по 15 мес отмечается тенденция тормозящего действия бета-каротина на развитие опухолей молочных желез. Так, через 7 мес количество опухолей молочных желез у животных, получивших I^{131} , составило 4,5 (0,4–11,1), I^{131} + бета-каротин — 2,5 (0–7,7), бета-каротин — 0, контроль — 0 %; через 10 мес — 13,6 (4,6–22,3), 10 (2,2–17,3), 4,9 (0,4–11,1). Через 14 мес — 20,5 (8,7–29,7), 15 (4,6–22,3), 7,3 (1,2–14,2), 8,5 (2,1–16,8) % от исходного количества животных соответственно.

Патоморфологические исследования проведены на крысах, проживших 600–650 сут после начала опыта. По результатам вскрытия животных отмечено уменьшение общего количества опухолей щитовидной железы за счет доброкачественных опухолей (тубулярных и трабекулярных аденом) у животных, получивших I^{131} + бета-каротин, по сравнению с животными, получившими только I^{131} . Бета-каротин не оказал влияния на частоту рака щитовидной железы обусловленного поступлением I^{131} (25 % — I^{131} , 30,7 % — I^{131} + бета-каротин); вызвал снижение частоты развития аденом парашитовидной железы более чем в 2 раза. Кроме того, бета-каротин снижал частоту развития опухолей гипофиза, надпочечников; уменьшал общее количество крыс с опухолями (см. табл. 3).

Таким образом, результаты исследований о влиянии бета-каротина на биологические эффекты, вызванные I^{131} , поступившим в организм в количестве, создающем оптимально blastomogennую дозу на щитовидную железу 50 Гр, свидетельствует о том, что имеется тенденция к снижению поражающего действия I^{131} . Наиболее значимые результаты были получены после длительного введения бета-каротина животным разного возраста. На момент начала эксперимента достоверным фактом является увеличение латентного периода развития опухолей молочных желез у крыс, защищенных бета-каротином, с уменьшением возраста (табл. 4). Что касается критического органа (для I^{131} — щитовидная железа), то суммарное количество опухолей у крыс, защищенных бета-каротином, по сравнению с животными, получившими

Таблица 3

Количество опухолей у крыс, получивших I^{131} и бета-каротин (% от числа крыс в группе) по материалам вскрытия животных [36]

Орган	I^{131}	I^{131} + бета-каротин	Бета-каротин	Контроль
Щитовидная железа	16 (21), 76,2 %	13 (22), 59,1 %	5 (15), 39,3 %	11 (26), 42,3 %
Молочная железа	11 (21), 52,4 %	13 (22), 59,1 %	6 (15), 40 %	15 (26), 57,7 %
Гипофиз	11 (21), 52,4 %	10 (21), 45,4 %	5 (15), 33,3 %	11 (26), 42,3 %
Надпочечник	3 (21), 14,3 %	1 (22), 4,5 %	1 (15), 6,6 %	0 (26), 0 %
Количество крыс с опухолями	20 (21), 95 %	17 (22), 77,3 %	13 (15), 86,6 %	21 (26), 80,7 %

Таблица 4

Влияние бета-каротина на длительность латентного периода развития опухолей молочных желез у крыс-самок разного возраста после воздействия ^{131}I [36]

Вид воздействия	Возраст, сут		
	120	30	7
^{131}I	195	210*	300*
^{131}I + бета-каротин	240	330*	540*
бета-каротин	390	380	500
Контроль	360	360	480

Примечание:

* — результат достоверен в сравниваемых группах ^{131}I и ^{131}I + бета-каротин при $p \leq 0,05$

только ^{131}I , было достоверно ниже у крыс 30 и 7-суточного возраста (табл. 5). Аналогичная картина наблюдалась при оценке количества опухолей других эндокринных желез — гипофиза и надпочечников. Оценка суммарного количества опухолей позволила выявить, что чем в более раннем возрасте начата защита организма бета-каротином, тем она эффективнее. При этом, если у взрослых животных это снижение происходит за счет доброкачественных опухолей, то у молодых — за счет злокачественных (табл. 5).

Цезий-137 (^{137}Cs). Результаты патоморфологических и гистологических исследований органов и тканей 30-суточных и взрослых крыс, подвергшихся воздействию ^{137}Cs в количествах, создающих поглощенные дозы на уровне 0,4–0,5 Гр и получавших бета-каротин, свидетельствует о том, что имеется тенденция к снижению поражающего действия ^{137}Cs у животных. Защитный эффект применения бета-каротина наиболее выражен у 30-суточных крыс, подвергшихся воздействию ^{137}Cs , по сравнению с животными, получавшими лишь ^{137}Cs [36]. Поражающее действие ^{137}Cs наиболее выражено у молодых животных. Так, количество крыс с опухолями (в % от числа крыс в группе), подвергшихся воздействию ^{137}Cs , у 30-суточных животных составило 94,4 %, у животных этой же возрастной группы, но получивших бе-

та-каротин — 85,8 %. Количество крыс с опухолями (в % от числа животных в группе) у взрослых крыс, получавших БК и подвергшихся воздействию ^{137}Cs (поглощенные дозы 0,5 Гр) достоверно не отличалось от контрольных групп и составляло 83,4–87,5 %. Необходимо отметить, что чем в более раннем возрасте проводится защита организма бета-каротином при воздействии ^{137}Cs , тем она эффективнее. Снижение суммарного количества опухолей происходит за счет снижения частоты развития злокачественных опухолей у молодых животных, тогда как у взрослых — за счет снижения доброкачественных опухолей.

Плутоний-238 (^{238}Pu). По данным радиометрии органов и тканей, поглощенные дозы в скелете и легких составляли на 600 сут после введения радионуклида соответственно 12,2 и 6,5 Гр [36].

Еженедельное в течение всей жизни введение бета-каротина в диету крыс, пораженных ^{238}Pu , оказывает выраженное радиозащитное действие. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) защищенных бета-каротином крыс составляет 517 ± 29 сут по сравнению с 432 ± 33 сут у крыс с инкорпорацией ^{238}Pu ($p = 0,05$) (рис. 2).

Бета-каротин также увеличивал продолжительность жизни крыс. При введении бета-каротина СПЖ интактных крыс составляла 739 ± 58 сут, а в контроле — 660 ± 53 сут. Смертность на 600-е сут после воздействия ^{238}Pu у защищенных животных составила 87 %, а у незащищенных бета-каротином — 100 %; время выявления первой крысы с опухолью — соответственно 301 и 251 сут.

Однако кумулятивная частота опухолей к концу жизни всех животных в группах защищенных и незащищенных бета-каротином крыс не отличалась. В то же время у животных, получавших бета-каротин, опухоли возникали значительно позже (рис. 2).

Применение бета-каротина задерживает формирование злокачественных опухолей, которые были представлены опухолями скелета, лёгких, кроветворной и лимфоидной тканей, эндокринных органов, молочных желез и др. Доля злокачественных опухолей в группах крыс-носителей ^{238}Pu , получавших и

Таблица 5

Влияние бета-каротина на формирование опухолей щитовидной железы у крыс различного возраста, подвергнутых воздействию ^{131}I [36]

Вид воздействия	Количество крыс с опухолями, % от общего количества животных в группе			Количество злокачественных опухолей, % от общего количества опухолей		
	Возраст, сут			Возраст, сут		
	120	30	7	120	30	7
^{131}I	26,7	30,5*	47*	25	49,3	60,7*
^{131}I + бета-каротин	19,6	15,3*	11,1*	27,7	38,7	30*
Бета-каротин	11	8	17,6	0	28,6	6,7
Контроль	14,1	8,3	16,6	0	22,8	13

Примечание:

* — результат достоверен в сравниваемых группах ^{131}I и ^{131}I + бета-каротин при $p \leq 0,05$.

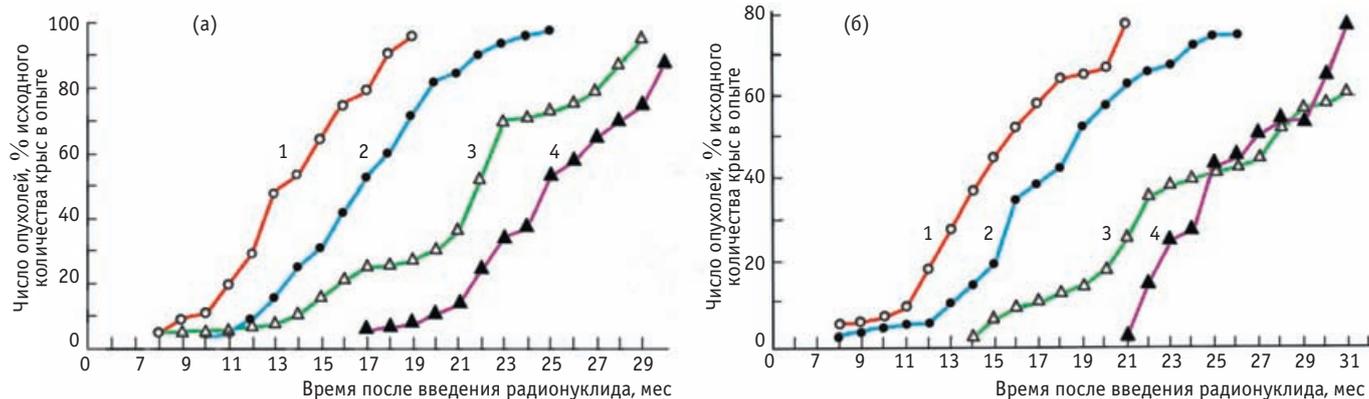


Рис. 2. Общее количество опухолей (а) и частота злокачественных опухолей (б) у крыс после интратрахеального введения нитрата ^{238}Pu с удельной активностью 92,5 кБк/кг[31].

1 — ^{238}Pu ; 2 — ^{238}Pu +бета-каротин; 3 — контроль; 4 — бета-каротин. На оси ординат — % опухолей от исходного количества крыс в опыте

не получавших бета-каротин, в конце эксперимента оказалась одинаковой. Однако в случае применения бета-каротина их формирование значительно сдвинуто во времени.

Во всех группах данного эксперимента, включая биоконтроль, резко выражена патология кроветворной и лимфоидной тканей. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей были представлены острыми и хроническими миелоидными, эритромиелоидными и реже лимфоидными лейкозами, а также лимфо- и ретикулосаркомами, локализованными в лёгких и лимфоидных органах.

Частота развития остеосарком, локализованных в поясничном отделе, бедренных костях и затылочной кости черепа, составляла в группе крыс-носителей ^{238}Pu не получавших бета-каротин, 22 %. В группе крыс, получавших бета-каротин, новообразования скелета сформировались у 17 % животных.

Новообразования лёгких представлены аденокарциномами, плоскоклеточным и анапластическим бронхоальвеолярным раком. Суммарная частота их развития составляла соответственно в сравниваемых группах 15 и 19 %. По срокам их обнаружения отмечена та же зависимость, что и для остеосарком.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что бета-каротин не оказал существенного влияния на кумулятивную частоту опухолей лёгких и скелета, специфических для интратрахеального введения ^{238}Pu .

Опухоли молочных желез у крыс были представлены преимущественно аденофибромами и фибroadеномами. Бета-каротин замедляет развитие опухолей молочных желез, стимулируемых инкорпорацией ^{238}Pu , а также достоверно замедляет развитие спонтанных опухолей молочных желез.

Среди опухолей гипофиза встречались хромофобные, базофильные или смешанные аденомы, а также рак.

По спектру опухолей у крыс-носителей ^{238}Pu , защищенных и не защищенных бета-каротином, различий нет. Применение только бета-каротина снижало долю злокачественных опухолей (до 3 %) среди гормонозависимых новообразований (молочных желез, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников) по сравнению с интактным контролем.

Ежедневное в течение всей жизни введение в диету крыс, пораженных нитратом ^{238}Pu , микробиологического бета-каротина способствовало достоверному увеличению СПЖ защищенных крыс, снижению смертности, увеличению сроков появления первой опухоли у крыс, уменьшению частоты и скорости развития опухолей. Однако кумулятивная частота опухолей, в том числе критических органов, не менялась.

Стронций-90 (^{90}Sr). $^{90}\text{SrCl}_2$ вводили внутрибрюшинно крысам-самцам ($n = 224$) по 11,1 кБк/г массы тела [3, 12].

Синтетический бета-каротин (сБК) в количествах 0,1; 1,0 или 10 мг на крысу вводили три раза в неделю в диете в форме пасты на оливковом масле с 10 %-ным содержанием сБК.

При инкорпорации ^{90}Sr наблюдалось сокращение как общей СПЖ крыс, получавших сБК, так и СПЖ крыс-опухоленосителей и животных без новообразований. Суммарная частота развития остеосарком в подопытных группах (сБК+ ^{90}Sr и ^{90}Sr) не различалась (35 и 43 %), интенсивность их метастазирования в лёгкие составила 77 и 81 % соответственно.

Через год после инкорпорации ^{90}Sr и при скормливании сБК в количествах 0,1; 1 и 10 мг с опухолями скелета погибло 7 (в группе с ^{90}Sr), 23, 19 и 18 % животных соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что поглощенная доза на скелет за СПЖ в группе крыс, получавших 0,1 мг сБК, составила 112 ± 14 Гр, что достоверно ниже, чем в группе с радионуклидом (149 ± 21 Гр) [3].

В эксперименте на животных осуществлена апробация защиты гонад бета-каротин при внутреннем воздействии ионизирующего излучения (^{90}Sr) [37].

О поражении и эффективности защиты сперматогенеза судили по состоянию репродуктивной функции самцов на 47-е, 200-е и 371-е сут после внутрибрюшинного введения им в возрасте 3–3,5 мес $^{90}\text{SrCl}_2$ с удельной активностью 11,1 кБк/г массы тела. При статистической обработке данных использованы параметрические и непараметрические критерии различия средних.

Установлено, что общая и доимплантационная гибель потомства 3–3,5-месячных самцов-носителей ^{90}Sr , получавших с возраста 1 мес бета-каротин, в 2 раза ниже, чем в возрастном биоконтроле. При спаривании этих самцов в возрасте 4–4,5 мес число погибших эмбрионов ниже, чем в биоконтроле, в 3 раза. Достоверного влияния плацебо бета-каротина на состояние репродуктивной функции не выявлено.

Общая эмбриональная гибель потомства самцов, получавших бета-каротин в течение 1,5 мес с момента введения ^{90}Sr , в 1,8 раза ниже смертности в контроле ($p \leq 0,05$ для 10 мг БК). Постимплантационная смертность потомства самцов, защищенных БК (1 и 10 мг) ниже в 3 раза ($6,6 \pm 1,8$ против 21 ± 6 в контроле, $p \leq 0,05$) [37].

Через полгода после инкорпорации радионуклида эффект стерилизации наблюдали у 43 % животных. Профилактическая дача бета-каротина в дозах 0,1 и 1 мг снизила его до 38 и 25 % соответственно. Доза 10 мг БК купировала стерилизующий эффект (0 %, $p \leq 0,05$). Эффективность скрещивания животных с ^{90}Sr при профилактической даче 0,1; 1 или 10 мг сБК составила соответственно 33,3; 54,2 или 83,3 % (при 71,4 % в возрастном биоконтроле). Бета-каротин в 2–3 раза предотвращал снижение фертильности пораженных нуклидом самцов, оцененной по критериям эффективности скрещивания и плодовитости. Как общая, так и доимплантационная смертность потомства самцов, защищенных сБК, ниже, чем в контроле (^{90}Sr) в 1,4–2 раза. Постимплантационная эмбриональная гибель также ниже, чем в контроле (^{90}Sr) в 2–6,7 раза.

Назначение бета-каротина (0,1; 1 и 10 мг, $n = 30$) в течение года после введения крысам ^{90}Sr купирует (при $p \leq 0,01$) стерилизующий эффект инкорпорированного излучателя (с 80 до 23 %, т.е. до уровня возрастного биоконтроля). Бета-каротин высокодостоверно ($p \leq 0,001$) предотвращает снижение фертильности (эффективности скрещивания и плодовитости) самцов в 5,5–18,4 раза, сохраняя её на уровне возрастного биоконтроля. В связи с практически полной стерилизацией самцов-носителей ^{90}Sr , корректно сопоставить через год уровни эмбриональной смертности их потомства и потомства самцов, пораженных

излучателем и защищенных сБК, не представляется возможным.

Таким образом, совокупность изложенных фактов убедительно иллюстрирует эффективность профилактики бета-каротином поражений сперматогенеза крыс, индуцированных инкорпорацией ^{90}Sr .

Выводы

Литературные данные и материалы собственных исследований свидетельствуют о том, что витамин А и его предшественник бета-каротин обладают антиканцерогенной эффективностью при воздействии физических (радиация, ионизирующее излучение) и химических факторов.

Рассматривая механизмы действия каротиноидов и вопросы химического канцерогенеза, авторы данного обзора попытались сосредоточить своё внимание на радиозащитном и противоопухолевом действии бета-каротина при воздействии внешнего облучения и радионуклидов с разным типом распределения: ^{131}I , ^{238}Pu , НТО, ^{90}Sr . В мировой и отечественной литературе подобные обобщения отсутствуют, особенно это касается вопросов специфической профилактики отдаленных последствий, в том числе предупреждения развития злокачественных новообразований.

В экспериментах на лабораторных животных показано:

1. Модифицирующее влияние бета-каротина на отдаленные эффекты у крыс при поражении различными радионуклидами является неоднозначным. Это связано с характером распределения радионуклида, видом и энергией излучения, поглощенной тканевой дозой, периодом полувыведения из организма. Так, при воздействии ^{131}I имеет место локальное β -, γ -облучение щитовидной железы, при воздействии ^{238}Pu — накопление в печени и скелете и массивное длительное воздействие α -излучения, при воздействии НТО — воздействие мягкого β -излучения и равномерное распределение трития в органах и тканях, при поступлении Sr^{90} — жесткое β -излучение и облучение преимущественно скелета.

2. Для всех изученных радионуклидов при длительном воздействии бета-каротина характерно увеличение латентного периода развития опухолей, увеличение продолжительности жизни животных, снижение частоты и скорости развития некоторых видов опухолей.

3. Введение бета-каротина животным после внешнего γ -облучения в различных дозах способствует увеличению СПЖ и снижает смертность в опытных группах по сравнению с незащищенными бета-каротином облученными животными.

4. Витамин А оказался менее эффективным, чем бета-каротин. Однако после введения витамина А также наблюдалось выраженное уменьшение частоты и скорости развития опухолей молочных желез и других опухолей у лабораторных животных в ранний период эксперимента.

5. Заслуживает внимания тот факт, что введение интактным крысам бета-каротина увеличивает СПЖ животных, снижает общее количество опухолей щитовидной железы, гипофиза, надпочечников и опухолей молочных желез.

6. В экспериментах с ^{131}I и ^{137}Cs получены данные, свидетельствующие о том, что с уменьшением возраста на момент поступления радионуклида профилактическое действие бета-каротина значительно возрастает, особенно в отношении бластомогенных эффектов. Профилактика бета-каротином нарушений сперматогенеза крыс, индуцированных инкорпорацией ^{90}Sr , способствовала уменьшению их в 2 раза.

7. Результаты экспериментальных и клинических исследований проблемы терапии и профилактики радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и БК выявили общие закономерности их антибластомогенного действия (удлинение латентного периода, наибольшая чувствительность к действию каротиноидов опухолей эпителиального происхождения).

8. Витамин А, ретиноиды и бета-каротин обладают свойством подавлять неопластический рост лишь определённых форм рака. Это, прежде всего, относится к эпителиальным формам рака, т.к. витамин А принимает непосредственное участие в дифференцировке эпителия.

Следует отметить, что проблема изучения влияния витамина А и бета-каротина на радиационный канцерогенез является актуальной и требует своего продолжения. Исследования в этом направлении представляют большой научный интерес и имеют важное практическое значение. Однако для окончательного решения этой проблемы необходимо изучить зависимость антибластомогенного эффекта от дозы вводимых каротиноидов, длительности введения их, определить наиболее чувствительные по гистологическому строению ткани опухоли, а также зависимость антибластомогенного действия витамина А и бета-каротина на организм животных и человека от дозы ионизирующего излучения, химического и других факторов. Все эти вопросы в той или иной степени затронуты в обзоре, однако изучение проблемы антиканцерогенного действия каротиноидов требует дальнейшего продолжения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Журавлев В.Ф. Влияние витамина А, ретиноидов и бета-каротина на канцерогенез. // В кн.: «Метабо-

лизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой. — М., 1989, С. 228—237.

2. Виленчик М.М. и соавт. Радиозащитное действие природных каротинсодержащих препаратов: исследование каротина на белых крысах. // Радиобиология, 1988, **28**, № 4, С. 542—544.

3. Беляев И.К., Жорова Е.С., Заликин Г.А. и соавт. Проблемы модификации бета-каротином радиационного канцерогенеза в эксперименте. // В сб.: «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». — М., 1991, С. 142—151.

4. Lemberg V., Kirillova Ye., Rogacheva S. et al. Prophylactic radioprotective effect of beta carotene // In: Problems of Setting up Standards for Ionizing Radiations with Modifying Factors Present. Eds L. Buldakov, V. Kalistratova. — Moscow, 1991, P. 127—130.

5. Морозкина Т.С. Роль витаминов Е и С в развитии злокачественного процесса. // Эксперим. онкология. 1986, № 3, С. 3—10.

6. Букин Ю.В. Витамины и бета-каротин в профилактике злокачественных новообразований (итоги и перспективы). // Вопр. Питания, 1993, № 4, С. 912.

7. Sanders G.L., Mahaffer I.A. Action of vitamin C on pulmonary cancerogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. // Health Phys., 1983, **45**, No. 3, P. 794—798.

8. Калистратова В.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Профилактика отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами, при помощи витаминов, их синтетических производных и провитаминов. // Тез. докл. Второго Международ. симпозиума «Питание и здоровье: биологически активные добавки к пище». — М., 1996, С. 57—59.

9. Калистратова В.С. Влияние модифицирующих факторов на лучевой канцерогенез. // В кн.: «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой. — М.: МЗ СССР, Ин-т биофизики, 1989, С. 219—228.

10. Seifter E., Returra Y., Padaver I. Morbidity and Mortality Reduction by Supplemental vitamin A or b-carotene in CBA Mice Given Total-body β -radiation. // INCI, 1984, **75**, No. 5, P. 1167—1177.

11. Тролькис В.В. Экспериментальные пути продления жизни. — Л., 1988, 247 с.

12. Belyaev I., Zhorova Ye., Ilyin L. Modification of late effects of incorporated strontium-90 with synthetic beta-carotene // In: Proceedings of a Congress on Radiobiology, Kiev, 20—25 September 1993. — Pushino, 1993, P. 101—102.

13. Шашкина М.Я., Шашкин Н.П., Сергеев А.В. Каротиноиды как основа для создания лечебно-профилактических средств. // Росс. Биотерап. журнал, 2009, № 4, С. 91—98.

14. Коростылев С.А. Фармакология и механизм антиканцерогенного действия каротиноидов. Автореферат дисс. докт. мед. наук. — М., 2002, 42 с.
15. King M.M., Mi. Cay P. Modulation of tumor incidence and mechanism of inhibition of mammary carcinogenesis by dietary antioxidants. // *Cancer Res.*, 1983, No. 5, P. 2485–2490.
16. Болиева Л.З. Экспериментально-клиническое обоснование применения микронутриентов и нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике злокачественных новообразований. Дисс. докт. мед. наук. — М., 2005, 248 с.
17. Коростелев С.А., Шеренешева Н.И. Иммуномодулирующая и антиканцерогенная активность каротиноидов. // *Вопросы мед. химии*, № 4, 1992, С. 42–45.
18. Heywood R., Ralmer A. K., Iregson R. et al. The toxicity of beta-carotene. // *Toxicology*, 1985. **36**, No. 2–3, P. 91–100.
19. Петруняка В.В. Сравнительное распределение и роль каротиноидов и витамина А в тканях животных. // *Ж. эволюц. биол. физиол.*, 1979, **15**, вып. I, С. 97–103.
20. Карнаухов В.Н. Функции каротиноидов в клетках животных. — М., 1973, 48 с.
21. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация. // *Хим. фарм. журнал*, 1990, № 1, ч. 1, С. 4–12.
22. Кузин А.М., Виленчик М.М. Проблема синергизма в радиационном канцерогенезе и возможные пути снижения канцерогенного риска. — Пушкино, 1985, 36 с.
23. Лидак М.Ю., Плещитый К.Д. Витамин А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии. — Рига, 1984, 127 с.
24. Румбешт В.Н., Поляк А.И., Николаева Н.И., Румбешт Л.М. Влияние комплекса жирорастворимых витаминов на развитие индуцированных опухолей и некоторые показатели иммунологической реактивности организма. // *Эксперим. онкол.*, 1983, **5**, № 3, С. 43–45.
25. Wald N., Boreham J., Hayward G.I. et al. Plasma retinol β -carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. // *Brit. J. Cancer.*, 1984, **49**, No. 3, P. 321–324.
26. Букин Ю.В., Поздняков С.П. Регрессия лимфосаркомы Плисса у крыс и некоторые биохимические показатели в условиях гиповитаминоза А. // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 1984, **97**, № 7, С. 65–68.
27. Villani C. et al. Correluziini tru vitaminu o neoplasie ginecologii he. // *Pat e clin istete ginecol.* 1983, **11**, No. 6, P. 26–33.
28. Баглей Е.А., Данко М.И., Гриневиц Ю.П. и соавт. Модификация канцерогенеза антиоксидантами и препаратами полинасыщенных жирных кислот. // *Биоантиоксиданты*, Черноголовка, 1983, С. 64–65.
29. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация. // *Хим. фарм. журнал*, 1990, № 2, С. 11–12.
30. Ноженко А.А. 1960 (цит. по 29).
31. Ershoff V., Greenberg. Цит. Поспишил Я., Поучкова П., Поливкова Й., Глоушкова Д. // *Радиация и гемостаз*. Под ред. Балуды В.П. — М. 1986, 160 с.
32. Hunt T. 1969 (цит. по 31).
33. Bean J. 1944 (цит. по 31).
34. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении. // *Радиобиология*, 1992, **32**, № 1, С. 121–125.
35. Levenson S. Nutrition factor in the Induction. Maintenance of Malignancy. — New York, 1983. P. 169.
36. Калистратова В.С., Иванов Л.А., Померанцева М.Д. и соавт. Оценка токсичности и биологического действия наиболее значимых радионуклидов: ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu . // В кн.: “Радиоактивное загрязнение окружающей среды и здоровье населения”. Под ред. Василенко И.Я. — М.: Медицина, 2004, С. 155–163.
37. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Профилактика бета-каротином радиационных (^{90}Sr) поражений гонад. // В кн. “Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов”. Под ред. Булдакова Л.А., Калистратовой В.С. — М. 1991, С. 151–159.
38. Калистратова В.С., Калистратов Г.В., Иванов А.А., Нисимов П.Г. Состояние проблемы профилактики отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами // *Матер. 3-го Съезда по радиационным исследованиям*. — М., 1997, С. 442–443.
39. Калистратова В.С., Жорова Е.С., Беляев И.К., Парфенова И.М. Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2012, **57**, № 1, С. 5–16.

Поступила: 21.11.2014

Принята к публикации: 25.03.2015