



СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХАРЧОВОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

В.І. Смоляр, доктор мед. наук, професор

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ

Резюме. У статті наведено матеріал про вміст канцерогенних речовин у харчовому раціоні людини. Висвітлені сучасні аспекти харчового канцерогенезу та способи профілактики захворювання на рак.

Ключові слова: харчування, канцерогенні речовини, рак.

Резюме. В статье изложен материал о содержании канцерогенных веществ в пищевом рационе человека, современные аспекты пищевого канцерогенеза и раковых заболеваний.

Ключевые слова: питание, канцерогенные вещества, рак

Summary. The material about content of carcinogens in human diets, modern aspects of food carcinogenesis and ways of cancer prevent are presented in this article.

Key worlds: nutrition, carcinogens, cancer.

Харчування — це той чинник, який відіграє в живому організмі надзвичайно важливу роль. Воно може сприяти розвиткові як позитивних, так і негативних процесів. У даній статті йдеться про виникнення канцерогенезу різних локалізацій в людському організмі. Це перш за все стосується шлунково-кишкового тракту. Розвиток гормонозалежних пухлин, зокрема раку, властивий для молочної залози, тіла матки, передміхурової залози та ін. [1]. K.Doll, R. Peto [2], які вивчали причинність раку, вважають: у США 35% всіх смертельних випадків від раку зумовлено тими його формами, в етіології яких харчування відіграло значну роль.

Вміст канцерогенних речовин в їжі поступово збільшується [3]. Так, сумарний вміст діоксинів і діоксиноподібних поліхлорбіфенілів у харчових продуктах у Нідерландах коливається від 0,18 пг токсичних еквівалентів у 1 г жиру в оліях і 0,47 пг токсичних еквівалентів у 1 г жиру в свинині до 1,26; 2,05 і 2,39 пг у молоці, яловичині та яйцях. Надходження ПХДД і ПДФ з їжею в Китаї становить у середньому 0,58 мг токсичних еквівалентів на день, що досягає максимально допустимого рівня, встановленого ВООЗ. Нині доведено канцерогенну небезпеку для людини і тварин понад 500 хімічних сполук, а також промислових процесів. Експериментально встановлено канцерогенність багатьох хімічних сполук різних груп — поверхнево-активних вуглеводнів (ПАВ), ароматичних амінів і азосполук, нітросполук та інших, присутніх у продуктах харчування, у воді, ґрунті, атмосферному повітрі. Також виявлено канцерогенність різних променевих джерел, зокрема радіоактивних ізотопів. Певну роль у розвитку пухлин відіграє і бактеріальний чинник. Так, кишкова мікрофлора може

сприяти ендогенному синтезу нітросполук і метаболічній активації канцерогенів. У таблиці 1 наведено дані про розподіл різних чинників у структурі смертності від раку. З таблиці видно, що найбільше значення в смертності від раку має стан харчування.

Згідно з концепцією, висловленою ще в 40х роках ХХ ст., канцерогенез — це двостадійний процес (ініціація і промоція) (рис 1). Впродовж I стадії (ініціації) виникають незворотні порушення генотипу нормальної клітини, внаслідок чого вона переходить у сприятливий до трансформації стан. Протягом цієї стадії канцероген або його активний метаболіт взаємодіють з ДНК, РНК і білками. При цьому виникають генетичні або епігенетичні пошкодження в клітині (модифікації в послідовностях нуклеотидів у ДНК або кількості хромосом і т.п.)

Згідно з гіпотезою, запропонованою Е. Miller і J. Miller в 1966 році [4], канцерогенність тієї чи іншої сполуки зумовлена утворенням з неї електрофільних метаболітів. Вони мають високу реакційну здатність і взаємодіють з нуклеофільними центрами клітинних мішеней, в першу чергу з ДНК. У 80-х роках ХХ ст. було доведено можливість багатадійної трансформації нормальних клітин активними онкогенами. Після відкриття онкогенів встановлено важливу їхню роль у багатадійному канцерогенезі. Протягом фази промоції ініційована клітина набуває фенотипових властивостей трансформованої клітини. Тепер рак вважають генетично залежним захворюванням. У геномі людини виділено низку генів, асоційованих з так званими сімейними канцерогенними синдромами (табл. 2).

Чинники харчування залежно від їхньої ролі в етіології раку можна розподілити на дві основні гру-

Таблиця 1

Питома вага різних чинників у структурі смертності від раку, %

Чинники	Найвірогідніше значення	Допустимі межі
Особливості харчування	35	10–70
Вживання алкогольних напоїв	3	2–3
Вживання тютюну	30	25–40
Харчові добавки	1	5–2
Народження дітей і особливості статевого життя	7	1–13
Професійні шкідливості	4	2–8
Забруднення навколишнього середовища	2	1–5
Хімічні продукти широкого вжитку	1	1–2
Ліки і медичні процедури	1	0,5–3
Геофізичні фактори	3	2–4
Біологічні інфекційні агенти	10	1–20
Неідентифіковані чинники	13	—

Таблиця 2

Гени, асоційовані з сімейними канцерогенними синдромами

Ген	Види спадкового раку
RB-1	Ретинобластома
APC	Сімейний аденоматозний поліпоз кишок Синдром Гардена
NF-1	Нейрофіброматоз-1
NF-2	Нейрофіброматоз-2
BRCA-1	Сімейний рак молочної залози та рак яєчників
BRCA-2	Спадковий рак молочної залози та рак підшлункової залози
WT-1	Рак Вільма, аномалії уrogenітального розвитку
MEN-1	Рак різних органів
EXT-1	Спадкові багаточисельні екзостози
TSC-1	Tuberous sclerosis
TP-53	Пухлини кісток і органів
MZH-1	Рак прямої кишки

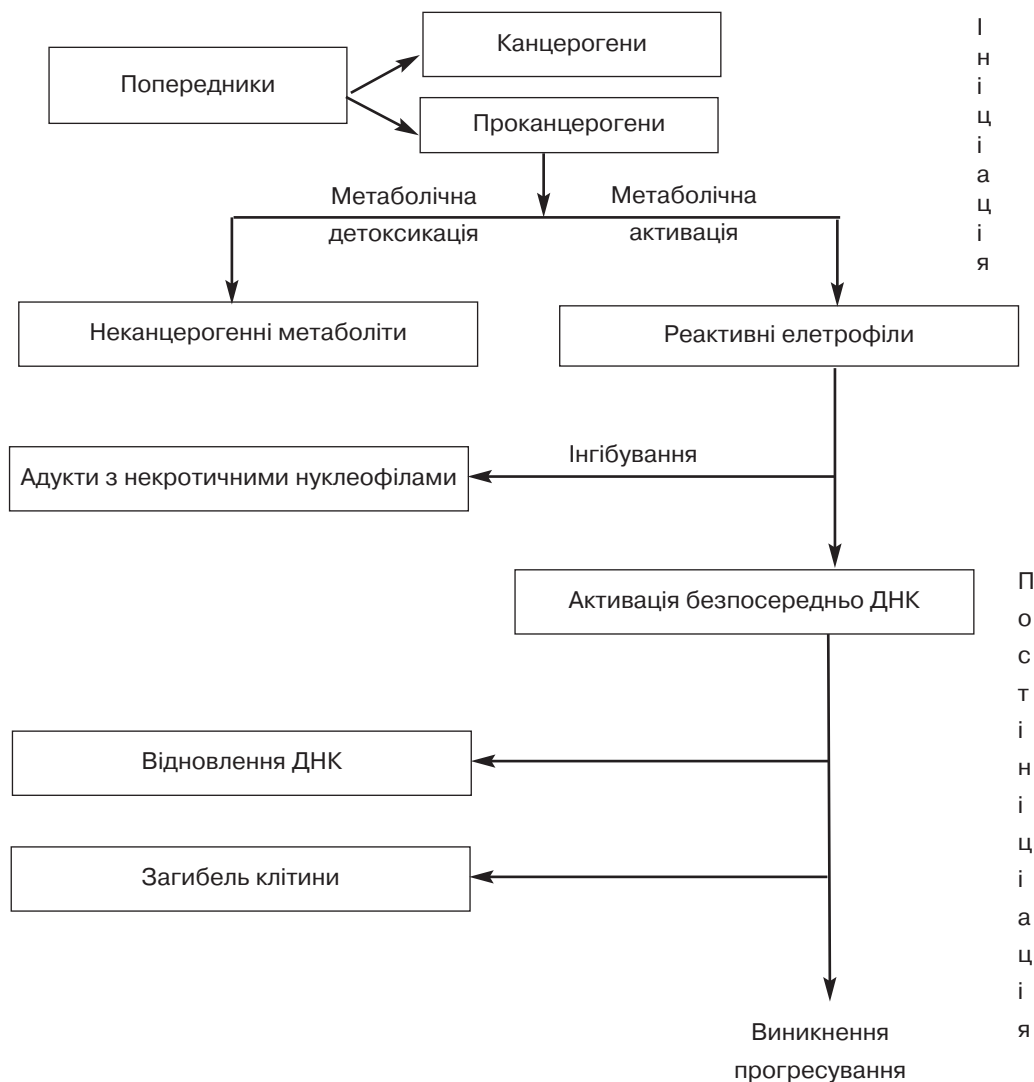


Рис. 1 . Основні етапи канцерогенезу

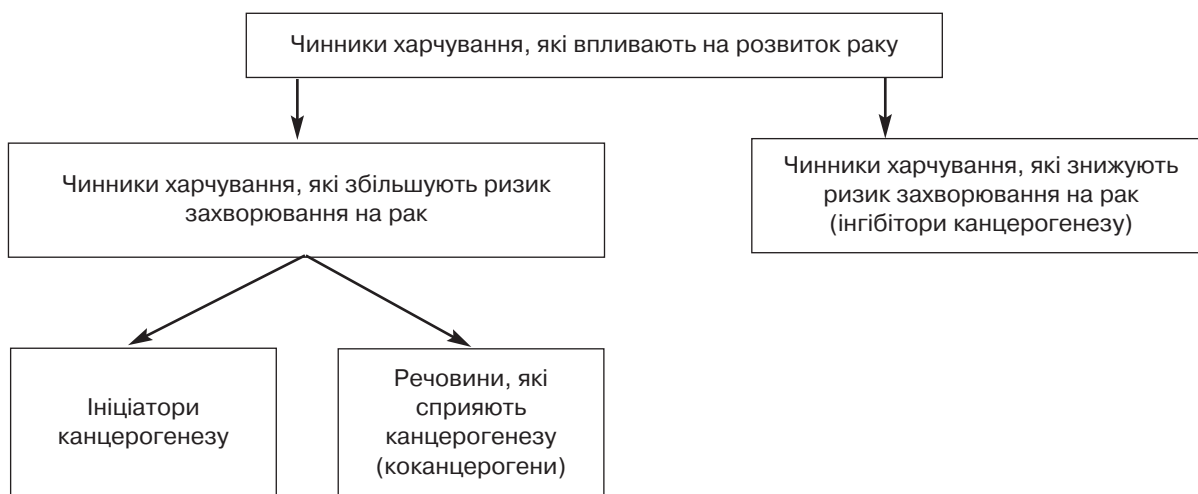


Рис. 2. Чинники харчування, які впливають на ризик захворювання на рак

пи (рис. 2). До першої групи відносяться ті, що збільшують ризик захворювання на рак. Серед них необхідно виділити чинники, які безпосередньо виявляють канцерогенну або генотоксичну дію, тобто так звані ініціатори канцерогенезу. До другої групи необхідно віднести чинники, які знижують ризик захворювання на рак, тобто інгібітори канцерогенезу.

До групи компонентів, які збільшують ризик захворювання на рак, перш за все, відносять жири і білки (табл. 3). Результати експериментальних і епідеміологічних досліджень показали, що вживання їжі, збагаченої жирами і білками, збільшує ризик захворювання на рак товстої кишки, молочної залози, тіла матки і передміхурової залози [5]. Є підстави вважати, що вплив їжі, збагаченої жирами, на процес канцерогенезу здійснюється за типом коканцерогенезу. Крім того, відомо, що кінцеві продукти окислення і переокислення ненасичених жирних кислот є сильними мутагенами і канцерогенами. Експерименти показали, що збільшення вживання жирів призводить до підвищення частоти виникнення пухлин, індукованих

хімічними канцерогенами. Але низка робіт задекларувала позитивну кореляцію між споживанням жирів і захворюваннями на рак товстої кишки, молочної залози, тіла матки і передміхурової залози. Експериментами показано, що частота розвитку пухлин збільшується в разі збільшення вживання білків і, навпаки, зменшується при зниженні їх вживання. Є підстави вважати, що стимульований на канцерогенез вплив білків проявляється, скоріш за все, на стадії постініціації.

Традиційні для ряду регіонів світу (Сходу, окремих районів Латинської Америки, Північної і Західної Європи) харчові раціони містять копчені, солоні та мариновані продукти, які мають високий ступінь ризику захворюваності на рак мозку, горла і шлунка. При цьому хімічні канцерогени та іонізуюча радіація викликають низку порушень (табл.4).

У дослідженнях вчених населення, яке мігрує з районів з високим ризиком захворюваності на рак в райони з низьким, — встановлено, що пониження ризику пов'язано з більш частим вживанням жовтих і зелених овочів. Виходячи з цього, були

Таблиця 3

Взаємозв'язок між рівнем споживання жирів і ризиком виникнення раку молочної залози, ендометрію і яєчників в Італії

Типи ракових пухлин	Відносний ризик в залежності від рівня жиру в раціоні		
	Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
Молочна залоза	1	1,2	1,5
Ендометрій	1	1,2	1,8
Яєчники	1	1,2	2,1

Таблиця 4

Порушення, що виникають в організмі при канцерогенній дії

Хімічний канцерогенний агент	Іонізуюча радіація
Дисфункція кори наднирників	Зниження функції наднирників
Пониження толерантності до вуглеводів	Пониження толерантності до вуглеводів
Гіпер- і нормоінсулінемія	Гіпоінсулінемія
Гіперхолестеринемія (в ряді випадків)	Гіперхолестеринемія
Пригнічення клітинного імунітету	Пригнічення клітинного імунітету
Неефективна репарація ДНК	Неактивна репарація ДНК
Мутагенний ефект	Мутагенний ефект
Збільшення частоти хромосомних аберацій	Збільшення частоти хромосомних аберацій
Порушення біоенергетики клітин	Порушення біоенергетики клітин
Клональна проліферація	Клональна проліферація



Рис. 3. Хімічні речовини в їжі людини, здатні діяти як ініціатори канцерогенезу

здійснені дослідження, спрямовані на визначення елементів, які входять до складу жовто-зелених овочів і відіграють захисну роль.

Навпаки, щодо патології прямої кишки, грудної залози, простати, яєчників, слизової оболонки матки ризик захворюваності на рак у країнах Західної півкулі, особливо в США, збільшений. Це пояснюють підвищеним вмістом загальних жирів у харчовому раціоні (до 40%). Разом з тим, для цих країн був встановлений і захисний елемент — вживання кабачків та інших жовто-зелених і хрестоцвітних овочів.

Багато харчових продуктів містять природні речовини, які мають мутагенні та канцерогенні властивості. До них відносяться флавоноїди (чай, кава, червоні вина, пиво, трохи — овочі). Іншою мутагенною речовиною, яка є природною складовою харчових продуктів, є соланін картоплі. Концентрація його підвищується при тривалому зберіганні картоплі. Мутагенність і канцерогенність вказаних речовин доведено в експериментах, однак їхня роль в етіології пухлин у людини потребує подальшого вивчення.

Роль афлатоксинів в етіології первинного раку печінки не викликає сумніву. Нітрузоаміни (НА) є сильними канцерогенними речовинами. Вони можуть бути присутніми в їжі або утворюватися ендогенно з нітритів і амінів [6, 7]. Ендогенне утворення НА, скоріш за все відіграє вирішальну роль в етіології раку шлунка, а можливо, і раку товстої кишки.

Окремі способи обробки їжі, наприклад, копчення, сприяють утворенню поліциклічних ароматичних вуглеводнів і нітрозосполук, які є мутагенними і канцерогенними речовинами.

До речовин, які впливають на процес канцерогенезу, відносяться деякі вітаміни.

Отже, стає всі більш очевидним, що, попри генетичну залежність ракових захворювань, традиції та звички в харчуванні відіграють важливу роль у розвитку основних видів цієї патології у людини [3, 7, 8]. Крім основних харчових компонентів, які діють як модулятори канцерогенезу, нині виявлено вели-

ку кількість хімічних речовин, присутніх в значно менших кількостях в їжі і здатних діяти як ініціатори канцерогенезу. Разом з тим, харчові продукти можуть бути і джерелом природних антиканцерогенних речовин, які перешкоджають утворенню канцерогенів із попередників або які не мають захисної дії, спрямованої на зниження або ліквідацію дії канцерогенів (табл. 5). Ідентифікація цих природних антиканцерогенів і розкриття механізму їхньої дії може, врешті-решт, сприяти відкриттю практичних способів інгібування раку.

Більшість хімічних канцерогенів можуть бути перетворені ферментами клітин на високо реактивні електрофільні форми, тобто на канцерогени, здатні вступати в реакцію, змінюючи функцію макромолекулярних нуклеофілів, найважливішим з яких є ДНК, і в такий спосіб ініціювати процес канцерогенезу. Ці канцерогени відносять до розряду генотоксичних або ДНК-реактивних. На противагу ним є сполуки, які класифікуються як попередники. Вони при надходженні до організму тварин призводять до розвитку раку (навіть якщо ДНК не виявляє реактивності). Такі канцерогени називають епігенетичними. До них відносяться також хімічні речовини, які відіграють важливу роль у розвитку основних видів ракових захворювань у людини. Цитохром Р-450 залежна оксидаза зі змішаними функціями, яка знаходиться в ендоплазматичному ретикулумі клітини, відіграє центральну роль в активації генотоксичних канцерогенів.

Канцерогени ароматичних і гетероциклічних амінів спочатку активуються оксидазами змішаної функції до N-оксиметаболітів. Останні неферментним шляхом можуть утворювати ДНК — реактивні електрофільні іони азоту і вуглецю. Гідроксильовані атоми вуглецю споріднених ароматичних і гетероциклічних амінів, функції яких каталізуються оксидазою, виробляють фенольні метаболіти (продукти дезоксикації), які виділяються у вигляді сульфатів і глюкуронідів. Поліциклічні ароматичні вуглеводневі канцерогени, такі як бензопірен та 7,12-диметилбензантрацен (ДМБА) перетворю-

Природні антиканцерогени в їжі

Інгібітор	Типове джерело
Ароматичні ізотіоціанати (бензилізотіоціанат, феніл ізотіоціанат)	Брюссельська капуста, листові овочі, качанна капуста, цвітна капуста
Аскорбінова кислота (?)	Цитрусові, свіжі овочі і фрукти
Бета-каротин (?)	Морква
Кумарин, лактони (α -ангеліковий лактон, ліметин, камаранон)	Цитрусові, овочі
Харчові волокна	Продукти із зерна, висівки, фрукти, овочі
Флавоноїди (кверцетин, міристицин, кемпферол, крзін та ін.)	Більшість фруктів, овочі, зернові продукти
Індол (індол-3-ацетонітрил, індол-3-карбінол, 3,3-диіндолметан)	Брюссельська, качанна, цвітна капусти
Фенольні кислоти (кофеїнова, ферулінова, хлорогенна, елагова кислоти)	Кава, чай, соя, бобові, овес, яблука, картопля
Протеазні інгібітори	Соя, бобові, грецькі горіхи
Кремнієві сполуки	Зернові, вирощені на ґрунтах з великим вмістом Si, гриби
α -токоферол	Олія, грецькі горіхи, спаржа

ються в процесі обміну речовин на реактивні епоксиди з різною вуглеводневою структурою. Цей процес здійснюється за допомогою цитохром Р-450 залежної оксидази. Епоксиди можуть спонтанно ізомерувати до фенолів або ж гідротуватися за допомогою епоксидної гідрази до дигідродіолів. Речовини, як утворюють парні сполуки, такі як епоксиди та глутатіон або феноли та дигідродіоли в присутності біологічно-активних форм сірководневої і глюкуронової кислот виконують реакції детоксикації. Є всі підстави вважати, що обмінна активація бензопірену та 7,12-диметилбензантрацену (ДМБА) ініціюється епоксидованими вуглецьми 7 і 8-бензопірену та вуглецьми 3 і 4 ДМБА. Особливі енантіомери діолових епоксидів, які виникають в проміжних зонах, є канцерогенними.

До речовин клітинного захисту, які протидіють генотоксичним канцерогенам відносяться:

- ферменти, які переорієнтують метаболічні перетворення з активації на процеси, що ведуть до детоксикації продуктів;
- ферменти, які каналізують реакції активних електрофільних речовин з некритичними клітинними нуклеофілами, такими як глутатіон. У відповідності з нижче викладеним багато природних антиканцерогенів інгібують ферменти, які беруть участь в активації. При цьому вони підвищують рівень ферментів і кофакторів, задіяних в детоксикації канцерогенів або ж знищують кінцеві канцерогени. Ці інгібітори відрізняються тим, що діють на стадії ініціації.

Можливо, електрофільна форма канцерогену уникає зіткнення з клітинним захистом і реагує з ДНК. Змінені сегменти ДНК можуть видалятися і відновлюватися спеціальними ферментними відновлюваними системами. Але природні канцерогени, що діють в даному напрямі, поки що не встановлені.

Клітини, які уникнули ініціації хімічними канцерогенами, можуть не працювати відносно до зміненого генотипу або, змінившись, утворювати неоплазм. Чинники, які регулюють ці процеси, ще повністю не зрозумілі. Але, використавши в дослідках на тваринах певні харчові продукти і природні сполуки, дослідники встановили речовини, які полегшують ("стимулятори") або гальмують його прогресування. Клас останніх речовин був позначений як антиканцерогени, які діють на стадії постініціації. В окремих випадках антиканцерогенна діяльність в природних сполуках спостерігалась не лише на одній зі стадій канцерогенезу; в інших випадках діапазон дії не був встановлений. Експериментальними дослідженнями з'ясовано, що більшість досліджених N-нітросоамінів (N-NA) і N-нітросоамідів є канцерогенами і вони викликають пухлини в різних тканинах. N-нітросполукти (N-NC) легко утворюються при взаємодії нітросполук, таких як триокис азоту — N_2O_3 або тетраокис діазоту N_2O_4 з первинними, вторинними, третинними амінами або з вторинними амідями. Ці реакції відбуваються у водному або органічному середовищі, а також у газоподібному стані. В кислих

водних розчинах нітруючі сполуки можуть утворюватися з нітритів за таким рівнянням:



Утворення потенційно канцерогенних N-НС у діапазоні широкого розмаїття умов з попередників підтверджує їхню очевидну присутність у навколишньому середовищі. Продемонстровано також ендогенне утворення N-НС в шлунку людини і тварин. У цих реакціях *in vivo* нітрит може утворюватися з ендогенних джерел: при зв'язуванні нітрату мікрофлорою порожнини рота або внаслідок мікробної діяльності в кишечнику. Також продемонстровано значне збільшення вмісту нітрита в слині після вживання багатих на нітрати овочів або овочевих соків. На щастя, овочі містять також і аскорбат, який зв'язує нітрит.

Дія нітросоамінів на організм зумовлена реакцією алкілювання ДНК продуктами їхнього метаболізму, що призводить до порушення функціонування геному клітин. Вважають, що для виникнення пухлин і мутагенного ефекту, істотним є алкілювання гуанідину ДНК, що порушує передачу генетичної інформації.

Відносно невеликі, часто нетоксичні дози нітросоамінів можуть викликати пухлини різних органів (шлунка, стравоходу, легень, сечового міхура, трахеї, гортані, носової порожнини), причому більшість нітросоамінів виявляють канцерогенну дію при одноразовому введенні. Канцерогенну дію спричиняють не самі нітросоаміни, а продукти їхнього метаболізму, які утворюються під дією ферментів.

Епідеміологічні дослідження показали, що поширеність раку шлунка корелює з високим вмістом нітратів у кухонній солі або вживанням солоної питної води в певних регіонах світу, чи з вживанням

солоних, маринованих або копчених продуктів, які містять нітрати, нітросоаміни та інші діазосполуки. Нині, додаючи нітрит натрію до м'ясних продуктів, покращують їхнє забарвлення та інгібують ріст *Cl.botulinum*, але це призводить до утворення в них N-НС. Під час ферментації та внаслідок діяльності мікробів в окремих продуктах, які зберігаються без холоду, можуть утворюватися нітрити з азотвмісних попередників. Нітрити можуть брати участь в утворенні N-НС як в харчових продуктах і напоях, так і в організмі людини після їх вживання.

Першою природною речовиною, яка ефективно блокує утворення N-НС, виявилася аскорбінова кислота. Вона перетворює N_2O_3 на окис азоту NO, знижуючи в такий спосіб концентрацію N_2O_3 . Інгібування нітросування за допомогою аскорбінової кислоти — найбільш ефективно для повільно азотуючих амінів (таких як діметиламін) і для азотуючих з помірною швидкістю (таких як піперазин). У випадку з швидкоазотуючими амінами, такими як N-метиланілін, інгібування виявляється неповним. У таблиці 6 наведено показники смертності від раку легень і шлунка у жителів Японії при вживанні жовтозелених овочів.

Низкою досліджень показано, що аскорбінова кислота здатна ефективно інгібувати канцерогенез, зменшуючи утворення N-НС *in vivo* (табл. 7). Інгібування утворення N-НС за допомогою аскорбінової кислоти, що виявилось зниженням рівня нітросопроліна в сечі, було продемонстровано і у людини.

Крім того, багато природних фенольних сполук можуть інгібувати утворення N-НС. Однак деякі феноли або поліфеноли, навпаки, можуть прискорювати цей процес. Як правило, фенольні сполуки, що легко окислюються до кінонів речовинами, які самі перетворюються на NO, можуть виступати в ролі інгібіторів. З іншого боку, феноли можуть азо-

Таблиця 6

Стандартні показники смертності від раку легень та шлунка у жителів Японії при споживанні жовто-зелених овочів

Умови та режим харчування	Стандартизований показник смертності від раку легень	Стандартизований показник смертності від раку шлунка	Показники сумарного ризику від ракових захворювань
У людей, що не споживали жовто-зелені овочі	106,4	295,6	692,2
У людей, що споживали їх рідко	95,7	218,2	543,1
У людей, що споживали їх нерегулярно	89,1	203,5	503,3
У людей, що споживали жовто-зелені овочі щоденно	77,6	192,4	493,1

Інгібування аскорбіновою кислотою індукції пухлин при ендогенному синтезі нїтрозодиметиламіну

Орган	Групи тварин	
	НДМА+нітрит Na	НДМА+нітрит Na+АК
Печінка	1	—
Легені	16	2
Нирки	3	1
Пухлини іншої локалізації	4	1
Загальне число пухлин	11 25,5	3 11%

Примітка: АК — аскорбінова кислота, НДМА — нїтрозодиметиламін

туватися до С-нітрозифенолів, які, вступаючи далі в реакцію з нїтритом, можуть утворювати такі сполуки як нїтрозокїнонеоскіми, що мають виразні азотуючі властивості. А це може спричинити збільшення утворення N-НС. У таблиці 8 перераховані природні феноли і поліфеноли, які мають властивості впливати на утворення N-НС.

Критичним моментом у процесі активації метаболізму N-НС до кінцевих канцерогенних форм є гідроксилування атома α -вуглецю. Ця реакція каталізується Р-450 залежною оксидазою зі змішаними функціями. Додаток до дієти шурів метокси-фенолу, коричних кислот, кумаринів, індолу та ізотїоціанатів впливає на здатність мікросом печінки виробляти α -гідроксилат N-нітрозопїролідін і здатність культур езофагів шурів засвоювати α -гідроксилат N₁-нітрозонорнікотин. Попереднє лікування бензилізоціанатом та бензилтїоціанатом (але не тїоціанатом натрію) інгібу-

вало α -гідроксилування нїтрозозамїнів. Але в процесі хронїчного лікування ефективними засобами виявилися лише фенїлізоціанат і тїоціанат натрію. Хронїчне лікування п-оксикоричевою кислотою, 4-окси-3-метоксикоричевою кислотою, кумарином, ліметином, індолом, індол-3-карбінолом, індол-3-ацетоннїтрилом і l-триптофаном призвело до значного збільшення активності α -оксилування.

Гетероциклїчні аміни в готовій їжі активуються за допомогою N-оксилування. При цьому як каталїзатор виступає монооксигеназа типу цитохрому Р-448. Цей етап потрібен для ковалентної реакції з ДНК, однак нековалентні фізико-хімічні взаємодїї також відіграють важливу роль щодо дуже високої мутагенності цих сполук. Рїзні речовини харчових продуктів (гемїн, олеїнова кислота, хлорофіл і соки з кабачків, редису, ріпи й їмбїрю) значною мірою інгібують мутагенність цих сполук.

Таблиця 8

Дїя природних фенольних сполук на реакції N-азотування

Інгїбування	Інгїбування відсутнє	Посилене інгїбування
Пивні дріжджі	Кофеїнова кислота	Катехїн
Кофеїнова кислота	Хлорогенна кислота	Хлорогенна кислота
Катехол	Ферулінова кислота	Кемоферол
Хлорогенна кислота	Фїзетин	Нарингенїн
Ферулінова кислота	Нарінген	Фенол
Галокова кислота		Флороглюцінол
Пїрогалол		Кверцетин
Дубильна кислота		
α -токоферол		

Рівень клітинного глутатіону (GSH) — потужного нуклеофілу та антиоксиданту, а також таких ферментів як трансферази GSH і пероксидази GSH відіграють важливу роль у захисті від низки шкідливих і канцерогенних речовин. Так само як і нуклеофіли, GSH вступає в реакцію з електрофілами і утворює GSH-спряження. Більшість цих реакцій каталізується ферментами трансферазами GSH. Збільшення швидкості перебігу реакції між активними канцерогенними метаболітами і GSH зменшує вірогідність того, що метаболіти вступають у реакцію з ДНК або іншими критичними нуклеофілами.

Оскільки генотоксичні органохімічні канцерогени поділяються на власне електрофільні або метаболічно активні до елетрофільних видів, то очевидно, що антиканцерогенні речовини, які посилюють систему "GSH-трансфераза GSH", можуть виявитися особливо ефективними відносно людського організму в тому випадку, коли хімічні речовини, які викликають рак, неідентифіковані і можуть виявитися багатфакторними. І, справді, здатність індукувати трансферази GSH в тканинах тварин використано як важливий критерій аналізу природних потенційних антиканцерогенів. Було встановлено, що харчові речовини значно впливають на рівень трансфераз GSH. Добавка до раціону сухих зелених зерен кави, розчинного чаю, 20% качанної капусти, а також кумарину, α -ангеліколактону, індол-3-карбінолу і індол-3-ацетонітрилу, які входять до складу брюссельської та качанної капусти, також значно підвищували вміст трансферази GSH в печінці та тонкій кишці.

Актуальною проблемою є попередження захворюваності на рак. Підвищена суспільна увага була прикута до можливості вітаміну С (аскорбінової кислоти) зменшувати ризик захворюваності на рак [9]. Було виявлено, що в тих регіонах Великої Британії, де населення споживає вітаміну С менше за норму, має місце висока середня частота захворюваності на рак. Низький рівень споживання вітаміну С пов'язали з високою захворюваністю на рак шлунка також в Ісландії та із захворюваністю на рак стравоходу в Ірані. Але значення цих досліджень суперечливе. Отже, думка щодо впливу вітаміну С на попередження раку у людей не має остаточного позитивного висновку. У контрольному спостереженні раку гортані дослідники встановили наявність захисної дії як вітаміну А, так і вітаміну С. Але оскільки дія вітаміну А сильніша і багато харчових продуктів містили обидва вітаміни, очевидну сприятливу дію вітаміну С міг викликати також вітамін А. Цими ж дослідженнями не встановлено зв'язку між вживанням вітаміну С і раком ротової порожнини. У афроамериканців був виявлений подвійний ризик захворюваності на рак стравоходу у тих, хто менше всіх вживав вітаміну С. Хоча і на цей раз не було повної впев-

неності, чи не вплинула тут дія інших харчових перемінних чинників.

У дослідженні, виконаному в США, встановлено, що вживання окремих овочів знижує ризик захворюваності на рак шлунка, в той час як при вживанні цитрусових — основного джерела вітаміну С, такого ефекту не спостерігали. Подібні результати виявлені також у американців японського походження, хворих на рак шлунка. Надмірне вживання солі мало зв'язок з раком шлунка, а вживання цитрусів майже не впливало. Серед норвежців ризик раку шлунка зростав залежно від зниження доз вітаміну С, який приймали з їжею, і найбільша залежність спостерігалась у пацієнтів до 60 років. Однак цю захисну дію вітаміну С не можна розглядати у відриві від інших чинників харчування. Встановлено таку ж залежність між захворюваністю на рак шлунка серед скандинавів, які мешкають у США, і вживанням вітаміну С. Крім того, виявлений можливий зв'язок між вживанням вітаміну С і раком товстої кишки. Навпаки, ніякої залежності між захворюваністю на рак товстої кишки серед жителів Канади і вживанням вітаміну С не було виявлено.

Загалом, є мінімум епідеміологічних доказів, які підтверджують важливу роль вітаміну С в попередженні раку. З іншого боку, через обмеженість даних не можна повністю заперечувати існування цієї залежності. Більшість виконаних спостережень не мали на меті вивчення ролі вітаміну С в попередженні раку. В процесі цих досліджень, як правило, не враховувались основні джерела вітаміну С, такі як полівітаміни, таблетований вітамін С і цитрусові. До того ж у більшості спостережень не враховувалось споживання вітаміну С з різних харчових продуктів, а також не контрольована можлива дезорієнтовна дія β -каротину та інших нутрієнтів.

Необхідно зауважити, що досліди по виявленню залежності захворюваності на рак від вживання вітаміну С на тваринах також не були позбавлені помилок. У ранніх працях вважали, що вітамін С може стимулювати ріст саркоми у гризунів. Експерименти на морських свинках, які мали виражені пухлини, дали подібні результати: у тварин, які одержували 1 г/кг маси тіла аскорбінової кислоти, спостерігали більш швидкий ріст пухлини, ніж у тих, які одержували дозу в 10 мг/кг маси тіла. Хоча окремі дані свідчать про те, що індуковані пухлини у морських свинок з'являються раніше при дефіциті вітаміну С, інші дослідники показали, що навіть добавки вітаміну С у великих дозах мало сприяють або зовсім не впливають на канцерогенез. У культурі тканин вітамін С підвищував виживання клітин пухлини яєчника при дії на них радіації та викликав незворотні злоякісні зміни в легневих клітинах хом'яків під впливом табако- і маріхуанокуріння [10].

Попри малу чисельність емпіричних даних, які свідчать про антиканцерогенну дію вітаміну С як у

людей, так і у тварин, запропоновано цілу низку можливих механізмів цієї дії (таких як вплив на підтримання цілісності міжклітинних мембран, стимулювання імунних механізмів, ініціювання процесу капсулювання пухлин та детоксикація). Звісно, вітамін С блокує перетворення нітратних та азотних сполук у канцерогени в процесі травлення, а також в харчових продуктах, які зберігаються за звичайних умов. Таке інгібування утворення канцерогенів може виявитися особливо важливим при раку шлунка.

Протягом останніх десятиліть аскорбінова кислота користувалася репутацією агента, який інгібує розвиток злоякісних пухлин і навіть здатна викликати їхню регресію при прийманні у великих дозах. Ця точка зору базувалась, головним чином, на трьох публікаціях — E. Cameron et al. (1974), E. Cameron, L. Paulig (1976) та E. Cameron, L. Paulig (1978). У цих дослідженнях порівнювали дві відібрані групи: одна — у складі 50 хворих на рак в останній стадії, які одержували 10 грамів/добу аскорбінової кислоти, і другої (контрольної) групи чисельністю 1000 хворих на рак, дані про яких надходили з клінік, де вони знаходились на лікуванні. Тривалість досліджень хворих, які одержували аскорбінову кислоту, в середньому становила 293 доби і більше, а хворих контрольної групи — 38 діб. Цей ефектний результат (п'ять об'єктивних регресій пухлини) був одержаний за допомогою подвійного сліпого дослід з використанням рандомізації в клініці Майо. У цьому експерименті виживання хворих, які одержували велику дозу аскорбінової кислоти (10 г/добу) і традиційне лікування, було однаковим. Л. Полінг [1980] у відповідь на ці результати заперечив, що більшість хворих, які брали участь у дослідженні в клініці Майо, до лікування аскорбіновою кислотою ще пройшли курс хіміотерапії. Гіпотеза Полінга базується на тому, що аскорбінова кислота сприяє посиленню резистентності організму, тобто активує захисний механізм в організмі, а цитотоксичні речовини, які використовують при хіміотерапії, можуть перешкоджати дії аскорбінової кислоти. Тому група співробітників клініки Майо провела нове дослідження.

У ньому були відтворені умови експерименту Cameron та Paulig за тим винятком, що це дослідження було подвійним сліпим, яке охоплювало 100 хворих з метастазуючою аноректальною карциномою і які не одержували хіміотерапії. До того ж хіміотерапія неефективна в лікуванні цього виду раку. Внаслідок подвійного сліпого і рандомізованого характеру дослідження, контрольна група вибиралась довільно і без складання епікризу. Хворі потрапляли до групи дослідження лише після діагностування у них захворювання. Визначались види метастазування і вимірювались уражені пухлиною ділянки. Після призупинення ліку-

вання оцінювалися прогностичні чинники у хворих, які одержували лікування (n=51), і контрольної групи (n=49), які виявились рівноцінними.

Стан пацієнтів задовільний, вони проходили амбулаторне лікування, симптоми захворювання були мінімальними. Пацієнти повністю або частково були працездатними. Терапію аскорбіновою кислотою вони переносили добре. Близько 90% пацієнтів одержали не менше 75% загальної дози вітаміну. В добовій сечі пацієнтів дослідної групи містилося не менше 2 г аскорбінової кислоти, у той же час як у 5 пацієнтів контрольної групи мала місце низька екскреція аскорбінової кислоти. При оцінці ефективності лікування враховували два критерії: проміжок часу до "прогресування пухлини" і час виживання з моменту залучення до дослідної групи.

Час "прогресування пухлини" фіксували в наступних випадках:

- при збільшенні більш як на 50% виділень з ураженої зони;
- поява нових осередків злоякісного захворювання;
- значне погіршення симптомів або загального стану;
- втрата маси тіла на 10% і більше.

Результати дослідження показали, що криві виживання у хворих, які приймали аскорбінову кислоту і плацебо, були подібними і становили 49 і 47% відповідно для першого року. Крім того, не підтверджено, що аскорбінова кислота викликала 25-відсоткове збільшення виживання хворих, які одержували аскорбінову кислоту, і тих, які одержували плацебо (p=0,017). Насправді виживання хворих в контрольній групі виявилось навіть дещо більшим. У жодного хворого не зареєстровано значного зменшення пухлини.

Підбиваючи підсумки обох досліджень дії високих доз аскорбінової кислоти, виконаних у клініці Майо (з попередньою хіміотерапією і без неї), автори вважають, що у понад 200 хворих не виявлено найменшого виразного антиканцерогенного ефекту високих доз вітаміну С при розвинених формах раку. *In vitro* аскорбінова кислота гальмувала ріст злоякісних клітин і посилювала цитотоксичність низки лікувальних препаратів і гормонів. З іншого боку, показано, що високе вживання аскорбата натрію з їжею (5% вмісту в їжі), яке значно підвищувало його вміст і вміст дегідроаскорбінової кислоти в сечі, може викликати утворення пухлини в сечовому міхурі щурів. У цьому експерименті щурі одержували разову дозу канцерогену N-бутил-N(4)-гідроксибутилнітрозоаміну, достатню, щоб ініціювати процес канцерогенезу в сечовому міхурі, однак недостатню, щоб викликати дійсне пухлиноутворення. При згодовуванні високих доз аскорбату натрію (5% вмісту в їжі) виникали гіперплазія, папіломи і пухлини. Дослідники вважають,

що даний ефект не має прямої залежності з провокуючою дією аскорбату, а може бути результатом підвищеного вмісту аніона (аскорбату і дегідроаскорбату) в сечі, подібно до пухлинопровокуючої дії високих доз сахарину у щурів [11].

Підсумовуючи, можна сказати, що немає достатньо аргументованих доказів антиканцерогенної дії вітаміну С на організм людини. Але все ж існують потужні теоретичні передумови для подальших досліджень існування такої залежності. В процесі подальших досліджень важливим є визначити, чи впливає лише дуже низьке споживання з їжею вітаміну С (скажімо, менше 60 мг/добу) на ризик виникнення раку у людей, чи забезпечують більші дози вітаміну С (більше ніж при звичайному вживанні з їжею за рахунок природних джерел вітаміну С), тобто від 60 до 200 мг на добу додатковий сприятливий ефект?

Головна фізіологічна роль вітаміну А полягає в управлінні клітинною диференціацією. Оскільки втрата здатності до клітинної диференціації є основною ознакою раку, то були достатні основи підозрювати, що засвоєння вітаміну А пов'язане із захворюваністю на рак [2]. У першому великому епідеміологічному дослідженні залежності раку від вживання вітаміну А було встановлено, що частота захворюваності на рак легень більш ніж у двічі нижча у норвежців (чоловіків), які споживали вітамін А вище середнього рівня, ніж у тих, у кого його вживання було нижчим за середній рівень. Подібні результати були одержані в процесі досліджень, виконаних в Японії, Сінгапурі, а також у США. Обернена залежність була виявлена також між вживанням вітаміну А і захворюваністю на рак сечового міхура, верхнього відділу шлунково-кишкового каналу і молочної залози.

Разом з тим інтерпретація результатів досліджень залежності захворюваності на рак від рівня вживання вітаміну А була ускладнена розмаїттям джерел вітаміну А. Як відомо, природними джерелами вітаміну А є лише продукти тваринного походження. В рослинах, головним чином в зелених і жовтих овочах, вітамін А у вільному вигляді не міститься. В зелених і жовтих овочах присутній ряд каротиноїдних сполук. Деякі з них можуть бути метаболізовані з утворенням ретинолу - фізіологічно активної форми вітаміну А. Бета-каротин — найактивніший каротиноїд, попередник активної форми вітаміну А є димером, який поділяється після абсорбції в тонкому кишечнику на дві молекули ретинолу. Оскільки більшість наукових досліджень визначення залежності раку від вживання вітаміну А стосувались, головним чином, рослинних джерел вітаміну А, то їхні результати є, по суті, підтвердженням захисної дії β -каротину, а не природного вітаміну А.

У подальшому була здійснена спроба диференціювати вживання β -каротину і природного

вітаміну А, при цьому захисний ефект виявили у β -каротину і не встановили у природного вітаміну А. На жаль, дані про склад харчового раціону в цьому дослідженні були втрачені і тому оцінка вживання каротину і природного вітаміну А була приблизною. Ці і попередні дослідження дають підстави припустити істинність гіпотези про антиканцерогенний вплив каротину на організм. Але що стосується залежності між ризиком захворюваності на рак і вживанням природного вітаміну А, то тут поки що не можна зробити остаточного висновку.

Сумнів з цього питання підтвердило виконане у 80-х роках ХХ ст. у Великій Британії дослідження, яке встановило наявність обернено пропорційної залежності між ризиком захворюваності на рак легень і вживанням природного вітаміну А чоловіками. У жінок такої залежності не спостерігали.

Хоча більшість досліджень, в ході яких встановлювалась залежність захворюваності на рак від рівня вживання каротину, свідчать про його захисну дію, ці спостереження не є повністю незаперечними. Повторний аналіз результатів досліджень раку шлунково-кишкового тракту, здійснений в Ізраїлі, не виявив позитивної дії бета-каротину на захворюваність на рак. Протиріччя в результатах цих досліджень дослідники пояснювали неоднаковою захисною дією каротину на різні види раку. В багатьох дослідженнях, не менше шести, захисна дія каротину одержала підтвердження відносно раку легень.

Необхідно зауважити, що в дослідженнях використовували різні способи вимірювання рівня ретинолу в свіжих і заморожених пробах сироватки крові досліджуваних, у яких згодом виник рак. Ці дані співставляли з рівнем ретинолу в сироватці крові контрольних осіб, у яких рак був відсутній.

Середня частота захворюваності на рак, встановлена в перших двох дослідженнях, була вищою у людей з більш низьким рівнем ретинолу в сироватці, навіть якщо цей рівень ретинолу знаходився в межах норм, встановлених для сироватки. Хоча глибина виконаних досліджень не дозволяє оцінити ступінь залежності між рівнем ретинолу в сироватці крові. На противагу явному підтвердженню захисної дії ретинолу в наведених двох дослідженнях, в роботі, виконаній у ФРН, а трохи пізніше — в кількох дослідницьких центрах США, не було виявлено такого зв'язку між вмістом ретинолу і захворюваністю на рак. Виходячи з потенційної важливості цих досліджень, їх слід було б повторити. Крім того, необхідно бути абсолютно впевненими відносно ідентичності взяття проб у хворих і осіб контрольної групи.

Попри вірогідну позитивну роль ретинолу щодо захворюваності на рак, мало відомо про чинники, які впливають на його рівень в сироватці крові людей, чиє харчування є повноцінним. Здається очевидним те, що значні добавки вітаміну А і каротину

не мають відчутного впливу на рівень ретинолу сироватки крові (за винятком випадків вираженого дефіциту вітаміну А). Отже, суперечливе питання про збільшення ризику раку за умов низького вмісту ретинолу в сироватці крові не має прямого відношення до висновків про зв'язок споживання їжі з низьким вмістом вітаміну А і зниженням частоти захворюваності на рак. Необхідні додаткові дані відносно залежності захворюваності на рак від вживання з їжею природного вітаміну А і каротину.

Поряд з епідеміологічними дослідженнями вітаміну А, каротину і захворюваності на рак людей проводилась низка споріднених експериментів на тваринах [12]. У більшості цих досліджень було встановлено, що ретинол і окремі каротиноїди (тобто синтетичні аналоги ретинолу) знижують захворюваність на рак, індуковану різними агентами (причому захворюваності на рак різних видів). Такий інгібіторний ефект спостерігався навіть тоді, коли ретинол вводили після індукування (прищеплення) раку, що має велике епідеміологічне значення. А ось дія β -каротину на ракові пухлини, викликані у тварин, не одержали інтенсивного розвитку. Однак вважають, що β -каротин попереджує виникнення шкірних форм раку у мишей, підданих дії ультрафіолетового опромінення і хімічних канцерогенів. Цей же ефект спостерігали і при хімічному індукуванні пухлин шлунково-кишкового тракту.

Інший напрямок лабораторних досліджень — з'ясування механізмів можливої антиканцерогенної дії вітаміну А або каротину. Як уже повідомлялось, вітамін А регулює клітинну диференціацію, але він також може позитивно впливати на імунний захист хазяїна. Крім того, каротин обмежує пошкодження ДНК, протидіючи окисним реакціям.

Хоча дані епідеміологічних досліджень залежності захворюваності на рак від вживання каротину з їжею вселяють надію і підтверджуються окремими лабораторними експериментами, може виявитися, що й інші компоненти жовто-зелених овочів, крім каротину, знижують захворюваність на рак. Можна вдатися до оптимального методу дослідження — до рандомізованого експерименту, оскільки у β -каротину не виявлено подібної дії, навіть при дуже великих дозах, які викликають виражену жовту пігментацію. Національний інститут охорони здоров'я США вже фінансував проведення експерименту з вивчення дії β -каротину на захворюваність на рак, взяти участь в якому як піддослідних запросили всіх бажаючих американських лікарів — чоловіків від 40 до 84 років.

Дослідження тривають. Недавно німецький журнал "Гардіан" опублікував дані, що постійне вживання препаратів β -каротину з їжею в кількості більше як 2 мг/день може слугувати причиною утворення раку. Це здається дивним, адже звичайні раціони населення в багатьох країнах світу містять таку кількість β -каротину.

Недавно також доведено, що в культурі клітин ссавців вітамін А індукує подвійні й поодинокі розриви ДНК. Останнім часом збільшується кількість повідомлень, які свідчать про канцерогенні властивості вітаміну А. Навпаки, встановлено протипухлинну роль вітаміну Д, а також його активної форми — 1,25-дигідроксिवітаміну Д.

При тривалому введенні з питною водою нікотинамід викликає промоторну дію, сприяючи збільшенню частоти виникнення епітеліальних пухлин каналців нирок у щурів при дії N-нітрозодіетиламіну [13]. Захисну дію нікотинамід при хронічному канцерогенезі пов'язують з стимулюванням репаративного синтезу ДНК і виправленням дефектів в її первинній структурі.

Піридоксаль-5-фосфат (ПДФ коферментна форма вітаміну B₆) у складі деяких ПДФ-залежних ферментів бере участь в знешкодженні канцерогенних метаболітів I-триптофану [14]. ПДФ-залежні ферменти також важливі в біосинтезі S-аденозилметіоніну, який є коферментом і бере участь у метилюванні ДНК і диференціюванні клітин, порушення яких підвищує ризик канцерогенезу. Таким чином, дефіцит вітаміну B₆ або порушення його функцій можуть, очевидно, сприяти злякисній трансформації клітин. Однак вплив на канцерогенез різних форм вітаміну B₆ — піридоксину, піридоксалу і піридоксаміну, які слугують в клітині джерелом утворення ПДФ, залишається не дослідженим. Відомо лише про ослаблення канцерогенної дії азосерину у щурів при дефіциті піридоксину. Т.В. Ніконовою та ін. показано, що введення нікотинамід у стадії ініціації канцерогенезу у мишей сприяло зменшенню частоти розвитку аденоми легень приблизно в 4 рази.

Результати досліджень свідчать, що піридоксин при одночасному одноразовому введенні з прокарбазином статистично вірогідно знижує частоту виникнення аденоми легень з 77 до 46%. Оскільки ні піридоксаль, ні ПДФ не захищали мишей від канцерогенної дії прокарбазину, можна вважати, що антиканцерогенна дія піридоксину не пов'язана з його перетворенням в організмі на піридоксаль і ПДФ. Про це свідчить і відсутність ефекту в І-пеніциламіну, який взаємодіє з піридоксалем та ПДФ з утворенням неактивних тіазомединів.

Не виключено, що захисний ефект цих вітамінів пов'язаний з наявністю в піридиновому кільці нікотинамід і піридоксину гетероциклічного азоту, який, можливо, слугує акцептором алкільних радикалів і екранує ДНК, захищаючи її від дії проксимального канцерогену, який утворюється при метаболізмі прокарбазину.

Вітамін Е — потужний антиоксидант — так само як і вітамін С привернув до себе широку увагу як можливий інгібітор розвитку раку. Однак епідеміологічні дані з цього питання, обмежені. В одній із наукових робіт про поетапне дослідження

рівня вітаміну Е в сироватці крові і ризику захворюваності на рак різних видів тварин такої залежності не встановлено. Хоча інгібіторну дію спостерігали в окремих експериментах на тваринах, але вона не була постійною. Оскільки вітамін Е є важливим міжклітинним антиоксидантом, який знижує мутацію окремих бактеріальних систем, необхідне його подальше дослідження як можливого інгібітору канцерогенезу.

Недавно виявлено канцерогенність заліза. Однією з його властивостей є здатність сприяти росту неопластичних клітин. Канцерогенність заліза може мати різні причини. По-перше, воно бере участь у реакції Фентона, в ході якої виникає утворення вільних радикалів. По-друге, надлишок заліза може сприяти росту неопластичних клітин через пригнічення клітинного імунітету. По-третє, залізо відносять до нутрієнтів, критично важливих для безперешкодного розмноження пухлинних клітин. Сироватковий феритин, очевидно, можна вважати зручним індикатором активності ряду онкологічних захворювань [8].

У районах США з недостатністю селена спостерігається підвищена захворюваність на злоякісні новоутворення, зокрема на рак молочної залози і товстої кишки.

Помічено, що переїдання і наявність надлишкової маси тіла призводить до почастіння злоякісних новоутворень тіла матки, товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози і жовчного міхура. Встановлено роль алкоголю в розвитку раку порожнини рота, стравоходу, гортані і печінки. Вжи-

вання овочів відіграє модифікаційну роль, знижуючи розвиток раку. Харчові волокна зернових продуктів збільшують об'єм випорожнення і знижують концентрацію канцерогенів та їхніх попередників в кишечнику.

Добове навантаження канцерогенними речовинами природного і антропогенного походження наведено в таблиці 9.

Крім канцерогенів, у харчовому раціоні містяться мутагенні речовини. Після відкриття мутагенної активності *Salm.typhi murium* здійснено значні зусилля щодо пошуку інших мутагенних сполук.

Пряме ізолювання, а також аналізи продуктів піролізу окремих амінокислот сприяли відкриттю нових класів сполук, більшість з яких були віднесені до гетероциклічних амінів. Тепер відомо понад десять таких сполук. Серед них є кілька сильних мутагенів, зокрема 2-аміно-3,8-диметилімідазо (4,5) хінолін. Їхня присутність у харчовому раціоні людини може бути пов'язана з розвитком у неї раку товстої кишки, молочної залози і простати. Ці мутагенні та канцерогенні сполуки утворюються залежно від способу приготування їжі, тому на часі розробка заходів щодо попередження їхнього утворення (рис.4). Хоча різні олії і тваринні жири, незалежно від ступеня їхньої насиченості, мають значний вплив на утворення мутагенів, добавки таких речовин як бутильований діоксианізол, етилендіамін тетраоцтової кислоти або хлорогенної кислоти до ялових сосисок значно знижують мутагенну активність готової їжі.

Основні профілактичні заходи щодо ризику захворюваності на рак наведено на рис. 4 [15].

Таблиця 9

Добове навантаження канцерогенними речовинами природного і антропогенного походження організму людини

Канцерогенні речовини	Добове навантаження
3,4-бензопірен, мг/добу	70,0
Нітрозозаміни, мкг/добу	2,0
Діоксини, пг токс.еквівалентів в 1 г жиру	0,18
Поліхлорбіфеніли, мкг/добу	0,03–2,6
Охратоксин А, нг/добу	360,0
Поліхлордезоксидіоксин та поліхлордезоксифуран, мг токсич.еквівалентів (КНР)	0,58
Поліфеноли, г/добу	0,2–0,3
Афлатоксини (пиво), нг/л	49,0
Діоксини	35,0–87,5ДДД
Трансізомери октадеценної кислоти, г	1,1–2,0
Гормони, мг	10,0
ПАВ (чай), мг/кг сух. речовини	115–155
Залізо, мг	10–60
Вітамін А, мг	0,2–2,0

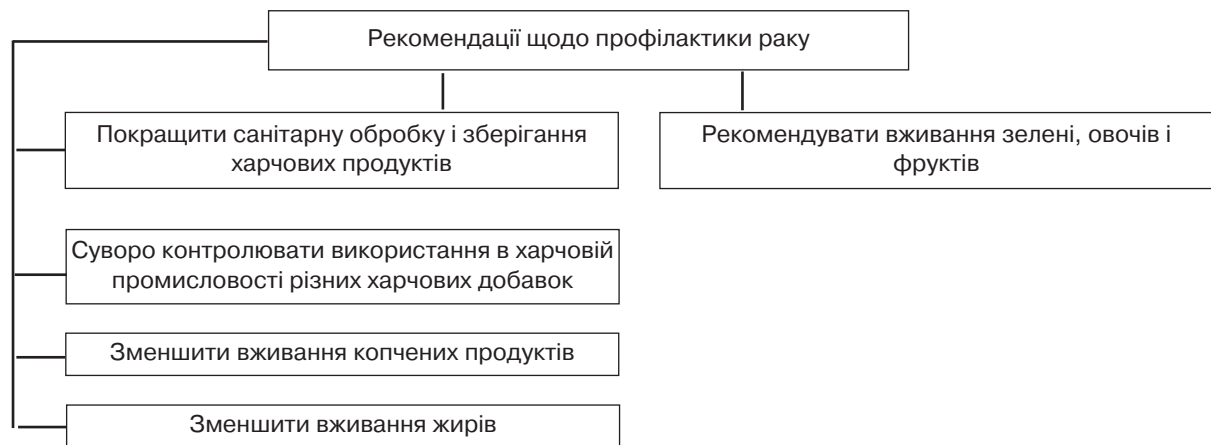


Рис. 4. Рекомендації з профілактики онкозахворювань

З рис. 4 видно, що в профілактиці раку мають значення такі заходи як покращення санітарної обробки і умов зберігання харчових продуктів, контроль за використанням харчових добавок, обмеження вживання копчених продуктів, жирів, а також збільшення вживання свіжих овочів і фруктів, зелені.

Підсумовуючи, слід зауважити, що в аспекті харчового канцерогенезу встановлено канцерогенність багатьох хімічних сполук різних груп — поверхневоактивних вуглеводнів, ароматичних амінів і азосполук, нітросполук, радіоактивних

ізотопів та ін., присутніх у харчовому раціоні людини, у воді, ґрунті, атмосферному повітрі. Кишкова мікрофлора може викликати ендогенний синтез нітросполук і сприяти метаболічній активації канцерогенів. Разом з тим антиканцерогенну роль різних харчових раціонів та їхніх інгредієнтів детально не досліджено, а вплив багатьох харчових нутрієнтів на процес канцерогенезу залишається не вивченим. У подальшому особливу увагу слід приділити дослідженню особливостей впливу стану харчування на геном людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Современные представления о механизмах канцерогенеза / Напалков Н.П. [и др.] // Обзорная информация. М., 1987. — в.5. —83 с.
2. Долл Р. Причины рака / Р. Долл, Р. Пито; [пер. с англ.] —К.: Наукова думка., 1984.
3. Willet W.C. Diet and cancer. — an overview. Part I / W.C. Willet, B. MacMahon // The New England j. of medicine, 1984. —v.310, N10. —P. 633–638.
4. Miller E.C. Mechanism of chemical carcinogenesis: nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules / E.C. Miller, J.A. Miller // Pharmacol. Rev. —1966. —v.18. —P. 805–838.
5. Penkov A. Diet and gastric cancer risk / A. Penkov // Acta med. Bulg. —2006. —33 N 1. —P. 20–26.
6. Рубенчик Б.Л. Образование канцерогенов из соединений азота / Б.Л. Рубенчик // К.: Наукова думка, 1990. —250 с.
7. Роль нитритов в канцерогенезе / Л.Л. Рубенчик [и др.] // Эксперим. онкология. —1990. —т. 12, №5. —С. 3–6.
8. Поляк-Влажи М. Роль железа в канцерогенезе, антиканцерогенный эффект соединений железа / М. Поляк-Влажи // Микроэлементы в медицине, 2002. —3, №1. —С. 20–28.
9. Беспалов В.Г. Диетическая профилактика рака / В.Г. Беспалов // Мат. научно-практ.конгресса III Всерос. форум "Здоровье нации — основа процветания России". М. 2007. —С. 29–31.
10. Ascorbic acid does not cure cancer // Nutr.Rev., 1985. —v.43, N5. —p. 146–147.
11. Waggell W.J. Analysis of thresholds for carcinogenicity / W.J. Waggell // J. Toxicol. Lett, 2004. —149, N1–3. —P. 415–419.
12. Activite anticarcinogenetique des carotenes / Nishino Hoyoku, Takayasu Junko, Washima Akio [et al.] // C.R. Soc. Boil., 1989. —183, N1. —P. 85–89.
13. Promoting effect of nicotinamide on the development of renal tubular cell tumors in rats initiated with diethyl nitrosamine // Cancer Res. —1985. —45, N2. —P. 809–814.
14. Effect of pyridoxal deficiency on pancreatic DNA damage and module induction by azaserine / J. Lurlo [et al.] // Carcinogenesis. —1984. —5, N5. —P. 555–558.
15. Беспалов В.Г. Диетическая профилактика рака / В.Г. Беспалов // Матер. н/практ. Конгресса III Всерос. Форума "Здоровье нации — основа процветания России". М., 2007. Астрахань, С. 29–31

Надійшла до редакції 16.03.2010