
А.В. ГИДРАНОВИЧ

**ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОТЕРАПИИ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Липидный обмен занимает существенное место в патогенезе многих заболеваний. Несмотря на большой фактический материал, полученный различными исследователями, не существует окончательного мнения о степени участия механизмов липидного обмена в канцерогенезе, в том числе в процессе возникновения и развития рака молочной железы. Рак молочной железы поражает женщин перименопаузального и постменопаузального возраста, для которых характерно повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Некоторые исследователи проводят параллели между метаболическим синдромом у постменопаузальных женщин (ожирение, снижение толерантности к глюкозе, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение триглицеридов в сыворотке крови, гипертензия) и раком молочной железы. Развитие рака молочной железы приводит к изменению показателей метаболизма. У больных раком молочной железы происходит появление или усугубление дислипидемии, заключающейся в повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, уменьшение содержания холестерина ЛПВП. Витамины прямо либо косвенно участвуют в липидном обмене, поэтому их применение приводит к определенным изменениям липидного обмена. Это влияние следует учитывать при разработке индивидуальных программ реабилитации.

Ключевые слова: рак молочной железы, липидный обмен, витамины.

The lipid metabolism plays a considerable role in the pathogenesis of many diseases. Though the greatest scientific material has been obtained by different investigators, there isn't the ultimate opinion concerning the degree of lipid metabolism mechanisms involvement in the carcinogenesis including the origin and progression of breast cancer. Breast cancer affects women at pre-menopausal age and women at postmenopausal age, who are characterized by the increased levels of LDL cholesterol and the reduced levels of HDL cholesterol. Some investigators draw parallels between metabolic syndrome in the postmenopausal women (obesity, low glucose tolerance, low serum HDL cholesterol, and high serum triglycerides hypertension) and breast cancer. Development of breast cancer results in the changes of metabolic indexes. In the breast cancer patients, dyslipidemia develops and becomes worse, and it leads to high levels of total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, low HDL cholesterol. Vitamins directly or indirectly participate in lipid metabolism, resulting in lipid metabolism changes during their consumption. One must take this fact into account in individual rehabilitation program development.

Keywords: breast cancer, lipid metabolism, vitamins.

Липидный обмен

Метаболизм липидов при раке молочной железы остается мало изученным по

сегодняшний день, несмотря на то что липиды, в том числе холестерол, прямо и опосредованно влияют на опухолевой рост, являясь компонентами клеточной стенки,

предшественниками стероидных гормонов и многих метаболитов [1, 2]. Исследования, проведенные в области влияния антиоксидантов на течение онкологических заболеваний, выявили некоторые особенности онкогенеза и липидного обмена, однако многие биохимические механизмы при онкологических заболеваниях, в том числе при раке молочной железы, подлежат дальнейшему изучению [3].

Содержание холестерина в мембранах клеток влияет на текучесть мембран, физические и пространственные взаимоотношения в мембранных структурах, активность мембранных ферментов и рецепторов [4]. Кроме структурной функции, холестерол участвует в синтезе стероидных гормонов, витамина D, желчных кислот.

Некоторые исследователи подчеркивают прогностическую значимость уровня липидов сыворотки крови при раке молочной железы. Содержание общих липидов сыворотки крови у больных раком молочной железы повышено как у пременопаузальных женщин, так и постменопаузальных. У больных раком молочной железы, не достигших менопаузы, уровень общего холестерина значительно повышен и не изменен существенно у постменопаузальных женщин. Уровень триглицеридов повышен у женщин в постменопаузе и не изменен существенно в пременопаузе [5].

Многие исследователи подчеркивают параллельное увеличение частоты встречаемости метаболического синдрома (ожирение, снижение толерантности к глюкозе, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение триглицеридов в сыворотке крови, гипертензия) и рака молочной железы во всем мире, отмечается возможность влияния одного или нескольких из этих факторов метаболического синдрома на патофизиологические изменения в организме, приводящие к развитию рака молочной железы [6].

Согласно данным некоторых авторов низкое содержание холестерина ЛПВП (повышенный индекс холестерол-ЛПНП/ холестерол-ЛПВП) является неблагоприятным фактором в прогнозе рака молочной железы, так как часто сочетается с измененным метаболизмом половых гормонов и повышенным содержанием эстрогенов [7].

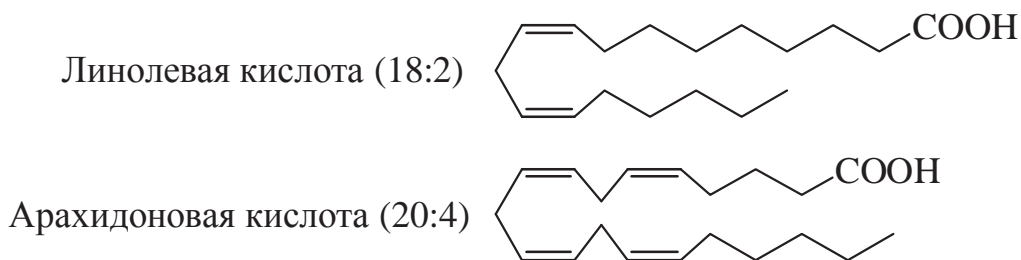
У больных раком молочной железы появляется или усугубляется дислипидемия, заключающаяся в повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеинов (ЛПНП), уменьшении содержания β -холестерола (холестерола ЛПВП) [8]. В ряде случаев эти изменения маскируются сопутствующей патологией, часто встречающейся при раке молочной железы: ожирением, атеросклерозом, гипертонической болезнью, сахарным диабетом [9].

Некоторые исследователи указывают, что липопротеины высокой плотности стимулируют рост многих видов опухолей, а их повышенное содержание связано с высоким риском развития рака молочной железы. Кроме того ЛПВП, вероятно, являются антагонистами процессов апоптоза в клетках [10]. В некоторых линиях раковых клеток наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к ЛПНП [11].

Рассматривается роль аполипопротеина E в качестве маркера многих заболеваний, в том числе рака молочной железы. Отмечается, что генетический полиморфизм аполипопротеина E и степень его экспрессии может варьировать, влияя тем самым на метаболизм липидов, транспорт холестерина, репарацию ткани, иммунный ответ и его регуляцию, рост и дифференцировку клеток [12].

Изменения липидного спектра (холестерола, триглицеридов, холестерина ЛПВП, фосфолипидов и свободных жирных кислот) коррелируют с возрастом до 70 лет [13].

Представители семейства ω -6 жирных кислот



Представители семейства ω -3 жирных кислот

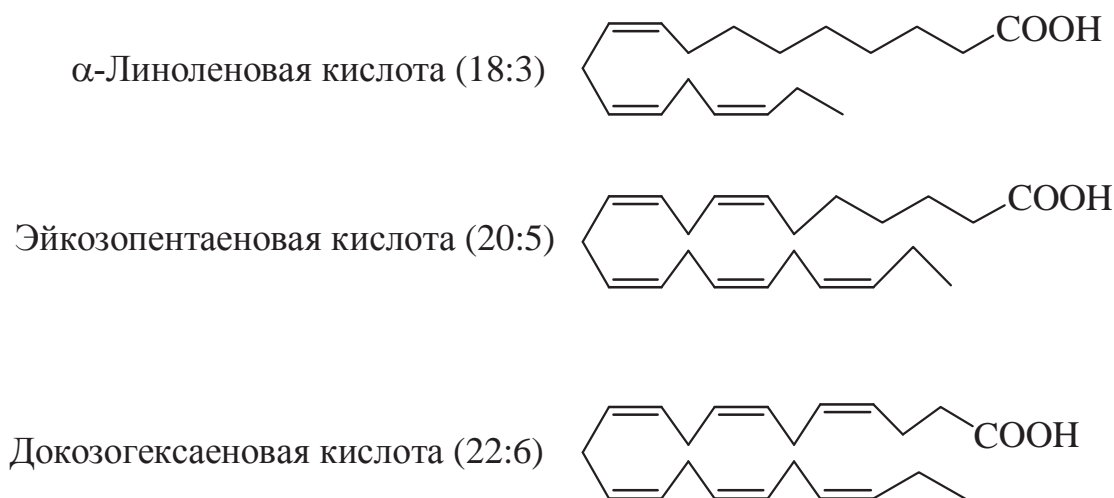


Рис. 1. Структура некоторых полиненасыщенных кислот.

Фосфолипиды

При доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы отмечается изменение фосфолипидного спектра мембран эритроцитов. При фиброаденоме в эритроцитах повышается содержание фосфотидилхолина, сфингомиелина и снижается содержание фосфатидилэтаноламина. При фиброзно-кистозной мастопатии снижается содержание фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина и значительно повышен уровень лизофосфатидилхолина в эритроцитах, а сфингомиелина – в эритроцитах и плазме крови по сравнению с контролем. При раке молочной железы при размере опухоли до 2 см значительно увеличивается содержание сфингомиелина, а содер-

жание фосфатидилсерина снижено по сравнению с контролем [14].

Состав жирных кислот фосфолипидов эритроцитов мембран у здоровых женщин и больных раком молочной железы имеет некоторые особенности. Содержание насыщенных жирных кислот одинаково у больных и здоровых женщин, содержание ненасыщенных жирных кислот ниже у больных раком молочной железы. Предполагается, что снижение уровня арахидоновой кислоты происходит из-за повышения перекисного окисления липидов либо в результате повышения синтеза простагландинов.[15]. Перекисное окисление липидов участвует в опосредованном повреждении ДНК и переходе проканцерогенов в канцерогены [16].

Жирные кислоты

Жирные кислоты являются компонентами фосфолипидов мембран. Состав фосфолипидов определяет структурные физико-химические особенности мембран, в том числе их текучесть, пространственные свойства, определяет активность ферментов, связанных с мембраной, мембранных каналов. Жирные кислоты являются также предшественниками многих биологически активных веществ, в частности простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов [17].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что потребление различного типа жиров влияет на риск развития некоторых видов рака, особенно это относится к раку молочной железы, простаты и колоректальному раку [18,19]. Некоторые исследования даже подтвердили факт наличия взаимосвязи между качественным составом потребляемых жиров и риском развития рака у человека [20,21].

Интересен тот факт, что жирные кислоты могут влиять на белковый состав мембран, так как ацилирование некоторых белков является необходимым компонентом их биосинтеза. Детергент-устойчивые мембраны, устойчивые к растворению неионными детергентами вовлечены во множество клеточных процессов, таких, как передача сигнала, эндоцитоз, транспорт холестерина, ацилирование белков. Примером может являться изменение активности аннексина мембран. Показано, что в ответ на воздействие стеариновой кислоты (насыщенной жирной кислоты) на мембранах клеток рака молочной железы Hs578T наблюдается повышение содержания аннексина II, который специфично отвечает на стимуляцию стеариновой и пальмитиновой кислотой с зависимостью от времени и концентрации насыщенных жирных кислот. Стимуляция ненасыщенными жирными кислотами не

приводит к изменению его экспрессии на клеточной мембране. Применение бромостерата не приводит к транслокации аннексина в мембрану [22].

В настоящее время имеется два подхода к изучению содержания полиненасыщенных жирных кислот у больных раком молочной железы. Одни исследователи изучают содержание ПЖК в мембранах эритроцитов, другие – в сыворотке крови, куда они попадают путем свободного обмена.

В зависимости от положения двойной связи от концевой метильной группы молекулы отличаются следующие типы ПЖК:

1. ω -3 – полиненасыщенные жирные кислоты,
2. ω -6 – полиненасыщенные жирные кислоты,
3. ω -9 – полиненасыщенные жирные кислоты.

Структура представлена на рисунке 1.

Полиненасыщенные жирные кислоты обладают способностью ингибировать развитие рака, однако это справедливо только для ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, ω -6 жирные кислоты, напротив, обладают свойством активировать опухолевой рост [23].

В экспериментальном исследовании на крысах Laurie A. Davidson et al. [24] показали, что потребление жирных кислот различных классов по-разному влияет на риск развития рака кишечника. Среди изучавшихся ω -3, ω -6 и ω -9 жирных кислот, назначавшихся per os, только ω -3 жирные кислоты проявили выраженный протективный эффект, воздействуя на стадиях инициации и промоции канцерогенеза [24]. Некоторыми авторами описана способность полиненасыщенных жирных кислот и их метаболитов уменьшать *in vitro* лекарственную устойчивость злокачественных клеток [25]. Клинические исследования случай-контроль показали, что риск развития метастазов у больных раком молочной

железы обратно пропорционален уровню линолевой кислоты [26].

Ключевыми ферментами, регулирующими процесс туморогенеза в данном случае принято считать липооксигеназы. Липооксигеназы 5-, 8-, 12-LOX обладают проопухолевым действием, 15- LOX-1 и, возможно, 15- LOX-2 обладают противоопухолевым действием [27].

Некоторые исследователи рассматривают свободные жирные кислоты в интестинии как иммуносупрессивные агенты, подавляющие у мышей Т-киллерную активность. В исследовании Kleinfeld А.М. это относится к олеиновой кислоте (ω -9) [28]. Некоторыми исследователями вводится термин метаболической иммуносупрессии, связанной с изменением активности иммунных систем организма под влиянием метаболических факторов, вызванных индивидуальными особенностями метаболизма, а также нарушениями, индуцированными опухолевым ростом и прогрессом [11, 29].

Мы исследовали пищевой профиль больных раком молочной железы как один из возможных показателей жирнокислотного состава. Все пациенты придерживались «западной» диеты, которая характеризуется высоким содержанием насыщенных жирных кислот, а также арахидоновой кислоты (ω -6), малым потреблением морепродуктов, натуральных волокон, и характеризуется повышенной энергетической ценностью.

Витамины

Несмотря на множество работ, изучающих взаимосвязь между приемом витаминов и риском развития в последующем рака молочной железы, вопрос о применении витаминов после радикального лечения остается малоизученным.

Отмечено, что сниженное потребление фолиевой кислоты, витамина В₆ и В₁₂ иг-

рает роль в развитии рака молочной железы. Сниженные уровни этих витаминов могут привести к нарушению метилирования урацила и его включению в ДНК, хромосомным ошибкам и нарушению репарации ДНК. Повышенное же содержание фолиевой кислоты и витамина В₆ снижают риск развития рака молочной железы [30].

Витамин А, каротины

В нескольких исследованиях по схеме случай-контроль показана отрицательная взаимосвязь между содержанием витамина А и риском развития рака молочной железы [31, 32]. В последнее время активно обсуждался вопрос применения синтетических аналогов витамина А (в частности Fenretinide) в клинической практике. Fenretinide показал положительный эффект на доклиническом этапе исследований [33], однако при клиническом исследовании он не показал изменений риска развития рака молочной железы при 5-летнем наблюдении [34].

Витамин С

Существуют данные о том, что длительный (более 3 лет) прием витаминов С и Е снижает количество рецидивов и смертность в группе больных с раком молочной железы. Рассматривается вопрос о применении витамина С в качестве хемотерапевтического агента при раке различной локализации [35].

Витамин С 200 mg/kg b.w. обладает способностью уменьшать нарушения метаболизма у крыс, вызванные лечением фибросаркомы SMF [36].

Витамин Е

В течение длительного времени множество исследований не показывали никакого противоопухолевого эффекта, более того, по

некоторым данным содержание витамина Е более 22 мкмоль/л в сыворотке крови более чем в 2 раза повышало риск неблагоприятного течения и исхода рака молочной железы. Вторым неблагоприятным показателем называют повышение содержания липопероксидов в плазме [37].

Другие данные свидетельствуют о снижении содержания в сыворотке больных раком молочной железы α -токоферола [38].

Обнадёживающие результаты были получены при исследовании эффекта синтетического витамина Е на рост трансплантированных мышам клеток рака молочной железы человека. Было отмечено снижение скорости роста опухоли, снижение перекисного окисления липидов, а также изменение жирнокислотного спектра микросомальных и митохондриальных мембран, в частности снижение содержания линолевой (ω -6) кислоты и увеличение содержания докозоексаеновой кислоты (ω -3) при неизменном уровне арахидоновой кислоты (ω -6) [39].

Антипролиферативный эффект показан для γ -токоферола, однако он отсутствует у α -токоферола [40]. Витамины С и Е облегчают побочные эффекты лечения, связанные со свободнорадикальным повреждением нормальных клеток, и снижают частоту рецидивов рака молочной железы [41].

Фолиевая кислота

Коферментные формы фолиевой кислоты принимают участие в биосинтезе ДНК и процессе ее репарации. 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота необходима для превращения дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, при дефиците которого происходит ошибочное включение урацила в ДНК и нарушение репарации. 5-метил-ТГФК участвует в ресинтезе метионина и участвует в экспрессии генома. Фолиевая кислота, назначаемая в сравнительно высоких дозах, подавляет супе-

рэкспрессию протоонкогена орнитиндекарбоксилазы [42].

Злокачественные клетки имеют тенденцию к экспрессии поверхностного рецептора к фолиевой кислоте, в то время как нормальные клетки этого поверхностного рецептора не имеют [43].

Витамин D

Отношение к роли витамина D в канцерогенезе в настоящее время неоднозначно.

В некоторых исследованиях отмечается, что высокое потребление жира и сниженное потребление кальция и витамина D имеют взаимосвязь с канцерогенезом в молочной железе [44, 45, 46, 47].

Диета с высоким содержанием жиров и сниженным приемом кальция и витамина D вызывает патологические изменения в ткани молочной железы и других тканях [48, 49], которые могут быть купированы назначением кальция и витамина D [50].

1,24-дигидроксивитамин D₂ обладает мощным антипролиферативным действием на клетки рака молочной железы MCF-7, содержащие рецептор к витамину D. Ввиду низкой токсичности и мощного антипролиферативного эффекта обсуждается возможность его применения в качестве компонента химиотерапии [51].

Витамин D оказывает защитный эффект против большинства типов рака, однако он не коррелирует с содержанием в плазме 1,25-дигидроксивитамин D₃, что свидетельствует о его активации непосредственно в тканях. Отмечено значительное повышение в клетках рака молочной железы экспрессии гена фермента 1- α -гидроксилазы – фермента, участвующего в активации витамина D [52].

Между антиоксидантными витаминами наблюдается тесная взаимосвязь (таблица 1). Изменение какого-либо из звеньев сказывается на остальных, однако степень

Взаимосвязь между витаминами и антиоксидантами

Антиоксидант	Взаимодействие
Витамин С	Регенерирует активный α -токоферол (витамин Е), восстанавливая его из радикальной формы.
Витамин Е	Транспорт и накопление витамина Е зависят от селена. Абсорбция снижается при высоких уровнях витамина А и β -каротина.
в-Каротин	Преобразование в витамин А требует участия витамина Е
Селен	Действует синергично с витамином Е

влияния и механизмы досконально в настоящее время не изучены [53].

Статины

При запущенном злокачественном процессе у ряда пациентов наблюдается снижение содержания холестерина, являющееся результатом его быстрой утилизации опухолевыми клетками.

Мевалонат обладает способностью активировать опухолевой рост. Ингибирование синтеза мевалоната, по мнению некоторых авторов, является одним из возможных способов угнетения роста опухолевых клеток при раке молочной железы. Некоторые пищевые компоненты с антиопухолевым действием обладают способностью ингибировать ГМГ-СоА-редуктазу [54].

Избыток мевалоната приводит к задержке клеток в G1 фазе клеточного цикла. Ингибирование синтеза мевалоната может быть одним из способов нарушения роста злокачественных клеток [55].

Ловастатин является ингибитором ГМГ-СоА-редуктазы, ключевого фермента биосинтеза холестерина. Он обладает противоопухолевыми свойствами, которые более выражены в культурах с экспрессией гена BRCA-1 [56].

Исследование pravastatine, включавшее в анализ более 112000 человеко-лет приема 40mg/сут pravastatine не выявило изменений в заболеваемости раком различной локализации в опытной группе по сравнению с контрольной [57].

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyd, N. F. Evidence of association between plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk factors for breast cancer / N. F. Boyd, V. McGuire // J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). – 1990. – Vol. 82. – P. 460–468.
2. Gospodarowicz, D. High-density lipoproteins and the proliferation of human tumor cells maintained on extracellular matrix-coated dishes and exposed to defined medium / D. Gospodarowicz, G. M. Lui, R. Gonzalez // Cancer Res. – 1982. – Vol. 42. – P. 3704–3713.
3. Суколинский, В. Н. Применение лекарственных препаратов антиоксидантного действия в лечении больных злокачественными опухолями / В. Н. Суколинский [и др.] // Здоровоохранение. – 2004. – №5. – С. 59–61.
4. Cai, C. Overexpression of caveolin-1 increases plasma membrane fluidity and reduces P-glycoprotein function in Hs578T/Dox / C. Cai, H. Zhu, J. Chen // Biochem Biophys Res Commun. – 2004. – Vol. 320, N 3. – P. 868–874.
5. Serum lipids and tissue DNA content in Egyptian female breast cancer patients / F. A. Abu-Bedair

- [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 33, N 6. – P. 278–282.
6. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk / A. S. Furberg [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96, N 15. – P. 1152–1160.
7. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study / A. S. Furberg [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, N 1. – P. 33–40.
8. Особенности дислипидемии у онкологических больных / М. Н. Остроумова [и др.] // *Вопр. Онкологии.* – 1986. – №1. – С. 34–43
9. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология / В. М. Дильман. – Л.: Медицина, 1983. – 193 с.
10. A Mutant High-Density Lipoprotein Receptor Inhibits Proliferation of Human Breast Cancer Cells / M. Cao Wen [et al.] // *Cancer research.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1515–1521.
11. Hussey, S. L. Efficient delivery of streptavidin to mammalian cells: clathrin-mediated endocytosis regulated by a synthetic ligand / S. L. Hussey, B. R. Peterson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, N 22. – P. 6265–6273.
12. Moore, R. J. Apolipoprotein E and the risk of breast cancer in African-American and non-Hispanic white women. A review / R. J. Moore, R. M. Chamberlain, F. R. Khuri // *Oncology.* – 2004. – Vol. 66, N 2. – P. 79–93.
13. Morimoto, K. Postoperative changes in serum lipid levels of breast cancer and adjuvant chemotherapy / K. Morimoto, M. Koh // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2004. – Vol. 31, N10. – P. 1517–1524.
14. Кальянова, Н. Ю. Взаимосвязь антиокислительной активности и состава липидов крови как показатель влияния опухоли на организм / Н. Ю. Кальянова // *Вопросы онкологии.* – 1989. – Т. 35, №7. – С. 796–801.
15. Состав жирных кислот фосфолипидов мембран эритроцитов и риск рака молочной железы / Д. Г. Заридзе [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 1990. – Т. 36, № 12. – С. 1442–1448.
16. Vacca, C. E. Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review / C. E. Vacca, J. Wilhelm, M. Harms-Ringdahl // *Mutation Res.* – 1988. – Vol. 195. – P. 137–149.
17. Zamaria, N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease / N. Zamaria // *Reprod. Nutr. Dev.* – 2004. – Vol. 44. – P. 273–282.
18. Diet in the aetiology of cancer: a review / A. Miller // *Eur. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 30. – P. 207–220.
19. Willet, W. C. Diet and health: what should we eat? / W. C. Willet // *Science.* – 1994. – Vol. 264. – P. 532–537.
20. Rose, D. P. Dietary fatty acids and cancer / D. P. Rose // *Am. J. Nutr.* – 1997. – Vol. 66. – P. 998–1003.
21. Byers, T. Issues in the design and interpretation of studies of fatty acids and cancer in humans / T. Byers, K. Gieseke // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 66. – P. 1541–1547.
22. Zhao, H. Long-chain saturated fatty acids induce annexin II translocation to detergent-resistant membranes / H. Zhao, R. W. Hardy // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 381. – Pt 2. – P. 463–469.
23. Carroll, K. The role of dietary in breast cancer / K. Carroll // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1997. – № 8. – P. 53–56.
24. Chemopreventive n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reprogram Genetic Signatures during Colon Cancer Initiation and Progression in the Rat / Laurie A. Davidson [et al.] // *Cancer Research.* – 2004. – Vol. 64. – P. 6797–6804.
25. Das, U. N. Reversal of tumor cell drug resistance by essential fatty acids / U. N. Das // *Lipids.* – 1999. – Vol. 34S. – P. 103.
26. Polyunsaturated fatty acids and breast cancer / P. Bougnoux [et al.] // *Lipids.* – 1999. – Vol. 34. – P. 99.
27. Shureiqi, I. Lipoxygenase Modulation to Reverse Carcinogenesis / I. Shureiqi, S. M. Lippman // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61. – P. 6307–6312.
28. Kleinfeld, A. M. Free fatty acid release from human breast cancer tissue inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated killing / Alan M. Kleinfeld, Clifford Okada // *Journal of Lipid Research.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1983–1990.

29. Стернюк, Ю. М. Коррекция метаболической иммунодепрессии у больных раком молочной железы / Ю. М. Стернюк, А. И. Гнатышак // Тез. Докл. Всесоюз. науч. конф. «Системный патогенетический подход к профилактике, ранней диагностике и лечению гормонзависимых опухолей у женщин». – Новгород, 1988. – С.57.
30. Plasma Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer / Shumin M. Zhang [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95, N 5. – P. 373–380.
31. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer / S. Zhang [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1999. – Vol. 91, N 6. – P. 547–556.
32. Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece / K. Bohlke. [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 79, N 1. – P. 23–29.
33. Prospects of chemoprevention of human cancers with the synthetic retinoid fenretinide / A. Costa [et al.] // *Cancer Res.* – 1994. – Vol 54. – Suppl. 7. – P. 2032–2037.
34. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer / U. Veronesi [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1999. – Vol. 91, N 21. – P. 1847–1856.
35. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases / H. D. Riordan [et al.] // *P.R. Health Sci. J.* – 2004. – Vol. 23, N 2. – P. 115–118.
36. Dual role of vitamin C on lipid profile and combined application of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil treatment in fibrosarcoma-bearing rats / G. Muralikrishnan [et al.] // *Cancer Lett.* – 2001. – Vol. 169, N 2. – P. 115–120.
37. Oxidant-antioxidant status in relation to survival among breast cancer patients / M. Saintot [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 97, N 5. – P. 574–579.
38. Serum antioxidant and cholesterol levels in patients with different types of cancer / C. Abiaka [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2001. – Vol. 15, N 6. – P. 324–330.
39. High dietary level of synthetic vitamin E on lipid peroxidation, membrane fatty acid composition and cytotoxicity in breast cancer xenograft and in mouse host tissue / Ivan L Cameron [et al.] // *Cancer Cell International*. – 2003. – № 3. – P. 3.
40. Qing Jiang α -Tocopherol or combinations of vitamin E forms induce cell death in human prostate cancer cells by interrupting sphingolipid synthesis / Qing Jiang [et al.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0408340102.
41. Borek, C. Dietary Antioxidants and Human Cancer / Carmia Borek // *Integrative Cancer Therapies*. – 2004. – Vol. 3, N 4. – P. 333–341
42. Подавление суперэкспрессии протоонкогена орнитиндекарбоксилазы в аденоматозных полипах толстой кишки при назначении больным высоких доз фолиевой кислоты / В. А. Драудин-Крыленко // *Современная онкология*. – 2004. – Т.6, №3.
43. Lu, Y. Immunotherapy of folate receptor-expressing tumors: review of recent advances and future prospects / Y. Lu, P. S. Low // *Journal of Controlled Release*. – 2003. – Vol. 91. – P. 18–29.
44. Draser, H. S. Environmental factors and cancer of the colon and breast / H. S. Draser, D. Irving // *Br. J. Cancer*. – 1973. – Vol. 27. – P. 167–172.
45. Zhang, L. Proliferative activity of murine mammary epithelium as affected by dietary fat and calcium / L. Zhang, R. P. Bird, W. R. Bruce // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 4905–4908.
46. Welsch, C.W. Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: Review of potential mechanisms / C. W. Welsch // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1987. – Vol. 45. – P. 192–202.
47. Vitamin D adequacy: A possible relationship to breast cancer. / U. Veronesi [et al.]; ed. E. K. Weisburger // “Conference on Diet and Cancer: Diet and Breast Cancer,” 4th Conference, Washington, DC, 1993. – New York: Plenum. – 1994. – P. 109–114.
48. Mammary ductal epithelial cell hyperproliferation and hyperplasia induced by four components of a Western-style diet / M. Khan [et al.] // *Carcinogenesis*. – 1994. – Vol. 15. – P. 2645–2648.

49. Model of mouse mammary gland hyperproliferation and hyperplasia induced by a Western-style diet / L. X. Xue [et al.] // *Nutr. Cancer.* – 1996. – Vol. 26. – P. 281–287.
50. Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice / L. Xue [et al.] // *J. Natl. Can. Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 176–181.
51. Inhibition of Western diet induced hyperproliferation and hyperplasia in mouse colon by two sources of calcium / F. Richter [et al.] // *Carcinogenesis.* – 1995. – Vol. 16. – P. 2685–2689.
52. 1,24(S)-dihydroxyvitamin D₂, an endogenous vitamin D₂ metabolite, inhibits growth of breast cancer cells and tumors / G. M. Zinser [et al.] // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 235–241.
53. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue / K. Townsend [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, N 9. – P. 3579–3586.
54. Duncan, R. E. Dietary factors and the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: implications for breast cancer and development / R. E. Duncan, A. El-Sohemy, M. C. Archer // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2005. – ol. 49, N 2. – P. 93–100.
55. Geraniol and beta-ionone inhibit proliferation, cell cycle progression, and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects on HMG-CoA reductase activity / R. E. Duncan [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68, N 9. – P. 1739–1747.
56. Effects of lovastatin on cell cycle distribution in MCF-7 cells transfected with BRCA1 / Y. Q. Luo [et al.] // *Ai Zheng.* – 2004. – Vol. 23, N 8. – P. 924–928.
57. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project / M. A. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, N 20. – P. 2341–2346.

Поступила 27.11.2006 г.