

ФАРМАКОКИНЕТИКА КАРОТИНОИДОВ И КАРОТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

А.В. Сергеев, В.С. Ананьев, А.Б. Капитанов, С.А. Коростылев, Ю.М. Букреев, Н.К. Власенкова,
И.Р. Просалкова, В.В. Решетникова, И.Ж. Шубина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Васильевич Сергеев savchadil@mail.ru

Введение. Некоторые природные каротиноиды (КР) обладают антиканцерогенной, антимутагенной, иммуномодулирующей активностью и могут рассматриваться как потенциальные средства химиопрофилактики рака.

Цель исследования — изучение фармакокинетики бета-каротина (БК), кантаксантина, ликопина и разработанных на их основе каротинсодержащих препаратов.

Материалы и методы. В работе использованы разработанные нами каротинсодержащие препараты Бетаск, Каскатол, Томатол, природный каротин-токофероловый комплекс из плодов шиповника. Исследования проведены на мышах, крысах, кроликах, собаках, поросятах, обезьянах (яванские макаки), а также на здоровых донорах-добровольцах и больных раком толстой кишки в предоперационном периоде. Определение КР и ретиноидов проводили в плазме крови и в ткани печени с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Сравнительный анализ фармакокинетики изученных нами КР свидетельствует об их относительно слабой абсорбции у животных. Биодоступность имеет существенные видовые различия и возрастает в следующем порядке: собаки, кролики, мыши, крысы, поросята, человек. Изучена фармакокинетика КР и каротинсодержащих препаратов при однократном и многократном пероральном введении. Кантаксантин и ликопин обладают лучшей биодоступностью по сравнению с синтетическим БК. Фармакокинетика синтетических КР и КР из каротинсодержащих препаратов существенно не различается. БК в составе природного каротин-токоферолового комплекса обладает более высокой биодоступностью (в 2–4 раза) по сравнению с синтетическим БК. Систематическое введение комплекса обезьянам приводит к повышению уровня БК в сыворотке крови животных и оказывает ингибирующее действие на химически индуцированный канцерогенез. Прием БК больными раком толстой кишки в предоперационном периоде сопровождается повышением уровня провитамина в сыворотке крови и стимуляцией ряда показателей клеточного иммунитета.

Выводы. Изученные нами КР и каротинсодержащие препараты могут использоваться в комплексной терапии злокачественных новообразований и как лечебно-профилактические средства в группах онкологического риска.

Ключевые слова: каротиноиды, ретиноиды, бета-каротин, ликопин, кантаксантин

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-92-101

PHARMACOKINETICS OF CAROTENOIDS AND CAROTENE CONTAINING COMPOUNDS

A.V. Sergeev, V.S. Anan'ev, A.B. Kapitanov, S.A. Korostelev, Yu.M. Bukreev, N.K. Vlasenkova,
I.R. Prosalkova, V.V. Reshetnikova, I.Zh. Shubina

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Some natural carotenoids have anti-carcinogenic, anti-mutagenic, and immunomodifying activity and may be considered as potential agents for chemoprevention of cancer.

Objective: to study pharmacokinetics of beta-carotene, cantaxantene, lycopene, and carotene-containing compounds created on the base of the mentioned substances.

Materials and methods. The study used carotene-containing drugs, which we previously created, such as Betask, Kaskatol, Tomatol, natural carotene-tocopherol complex derived from cankerberry. The research was conducted on mice, rats, rabbits, dogs, piglets, monkeys (Javanese macaque); the observations also involved healthy donors and patients with colorectal cancer before surgery. Carotenoid and retinoid detection was made by high performance liquid chromatography in blood plasma and liver tissue.

Results. Comparative analysis of pharmacokinetics of the studied carotenoids demonstrates their relatively low absorption in animals. Bioavailability varies significantly among species; and it increases in the following order: dogs, rabbits, mice, rat, piglets, humans. Pharmacokinetics of carotenoids and carotene-containing compounds was studied with single and multiple administration per os. Cantaxantene and lycopene have a better bioavailability as compared to synthetic beta-carotene. Pharmacokinetics of synthetic carotenes and carotenoids of carotene-containing compounds has no significant differences. Beta-carotene in natural carotene-tocopherol complex has higher bioavailability (2–4 fold higher) as compared to synthetic beta-carotene. Regular complex administration into monkeys

results in enhanced beta-carotene levels in blood serum of the animals and inhibits chemically induced carcinogenesis. The patients' intake of beta-carotene in the pre-operational period was associated with the enhanced pro-vitamin levels in blood serum and stimulation of a number of cellular immune parameters.

Conclusions. The studied carotenoids and carotene-containing compounds may be used in combined antitumor therapy and as treatment and prophylactics agents in cancer risk groups.

Key words: carotenoids, retinoids, beta-carotene, lycopene, cantaxantene

Введение

Каротиноиды (КР) принадлежат к большому классу природных полиеновых соединений. К настоящему времени установлена структура более 600 КР [1]. После хлорофилла КР являются наиболее распространенными химическими соединениями в растительном мире. Некоторые КР, например бета-каротин (БК), жизненно необходимы для млекопитающих, так как после превращения в ретиноиды обеспечивают функцию зрения, рост тканей, размножение [1, 2]. КР, как полиеновые соединения, обладают антиоксидантными свойствами и обеспечивают сохранение структуры клеточных мембран, особенно в условиях оксидантного стресса. Многие КР обладают антиканцерогенными [1–3], антимуtagenными [3–5], антитоксическими [3, 4], иммуномодулирующими [3, 6, 7] и другими свойствами. Это позволяет рассматривать КР в качестве потенциальных средств профилактики наиболее распространенных заболеваний человека: атеросклероза, злокачественных новообразований, хронических инфекционных процессов [3, 7]. Особое внимание в последнее время уделяется КР в качестве перспективных средств химиопрофилактики рака.

Теоретические предпосылки возможности создания средств химиопрофилактики рака основываются на многочисленных данных эпидемиологических наблюдений об обратной зависимости между потреблением некоторых биологически активных веществ (БАВ) и риском развития злокачественных новообразований, а также на экспериментальных исследованиях об антиканцерогенной активности ряда БАВ

[3, 4, 8, 9]. Антиканцерогенные свойства БАВ были изучены на моделях химически индуцированного канцерогенеза [2, 4, 10]. Показана возможность торможения роста химически индуцированных опухолей желудочно-кишечного тракта [10–12], молочной железы [2, 4, 7], предстательной железы [7, 13].

Из всех многочисленных КР наибольший интерес в настоящее время вызывают БК, кантаксантин (КАН) и ликопин (ЛП), на основе которых разрабатываются комплексные препараты. БК в организме млекопитающих превращается в ретиналь и другие ретиноиды (рис. 1). Ретиналь необходим для зрения, а ретинол (РОЛ) и ретиноевая кислота обеспечивают рост тканей и функцию размножения [1, 6]. КАН и ЛП в организме млекопитающих не превращаются в витамин А, однако обладают ярко выраженными антиканцерогенными, антимуtagenными, антитоксическими, иммуномодулирующими и другими свойствами [6, 7, 14]. КАН и ЛП (рис. 2) поступают в организм млекопитающих из растительных источников, однако в неблагоприятных условиях (повышенные физические нагрузки, оксидантный стресс, острые и хронические заболевания) требуется дополнительное введение КР [3, 9, 15].

Нами впервые в России совместно с НПО «Витамины» и Белгородским витаминным комбинатом был разработан препарат на основе синтетического БК. Лекарственная форма БК была разработана в виде драже и утверждена по временной фармакопейной статье (ВФС) (42-2669-96), осуществлен опытно-промышленный и промышленный выпуск препарата. Совместно с фирмой ЗАО «Холдинг “ЭДАС”» (Москва,

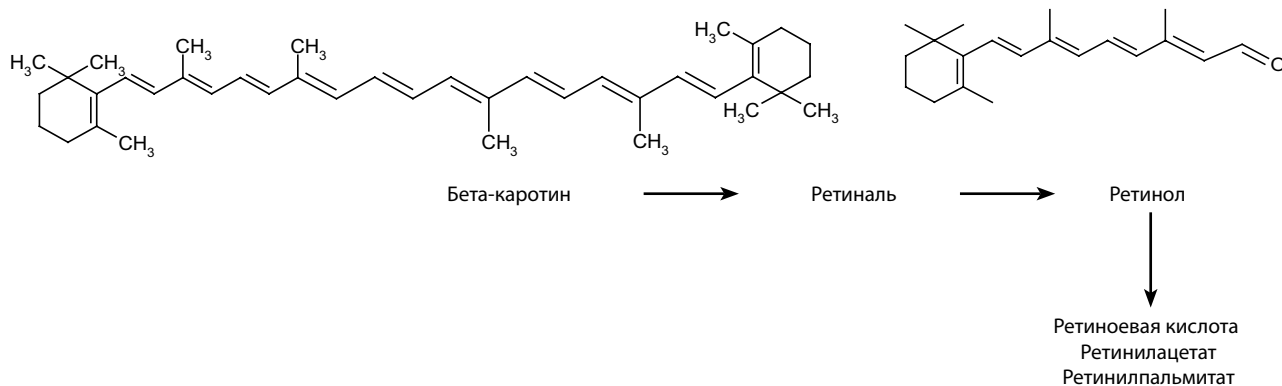


Рис. 1. Биотрансформация БК в организме млекопитающих

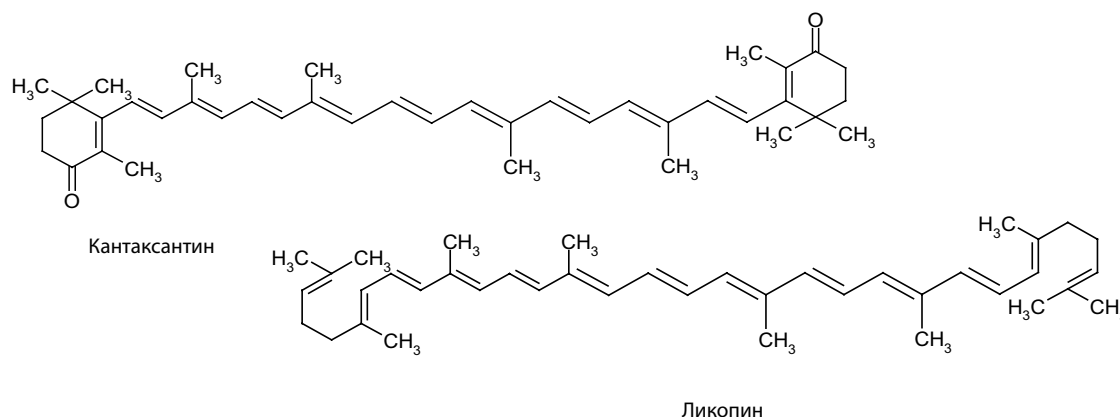


Рис. 2. Химические структуры КАН и ЛП

Россия) были разработаны комплексные препараты БК: Бетаск – препарат БК с аскорбиновой кислотой (АК), Каскатол (КС) – содержит АК и витамин Е, Каскорутол – кроме КС включает рутин. Совместно с ООО «Инвест» (Москва, Россия) разработан препарат Томатол на основе масляного экстракта томатов. Препарат природного каротин-токоферолового комплекса (КТК) получен нами путем углекислотной экстракции при повышенном давлении из плодов шиповника, а также при экстракции органическими растворителями в НИИ ХТЛС (Харьков, Украина).

В доклинических исследованиях нами была изучена антиканцерогенная [2, 10, 15], антимуtagenная [5, 16], антиоксидантная и иммуномодулирующая [3, 4, 17, 18] активность КР и созданных на их основе комплексных препаратов [13, 15]. Было показано, что все препараты эффективно тормозили химически индуцированный канцерогенез [7, 10, 12]. Были проведены наблюдения с целью выяснения возможности использования КР и комплексных препаратов в качестве лечебно-профилактических средств в группах онкологического риска («злостные» курильщики, женщины с мастопатиями, больные с хроническим простатитом и аденомой предстательной железы) [7, 14, 15].

Несмотря на большой интерес к БК, КАН, ЛП и КТК со стороны фармацевтических фирм, фармакокинетика этих соединений изучена недостаточно. Мы провели комплексное исследование фармакокинетики КР на различных лабораторных животных, а также у здоровых доноров-добровольцев и у онкологических больных.

Материалы и методы

В работе использовали кристаллический БК (96–97 % чистоты), синтезированный в НПО «Витамины» (Л.А. Вакулова и др.) и на Белгородском витаминном комбинате, а также БК фирмы «Хоффманн – Ля Рош» («Рош»), Швейцария. Для экспериментов на животных непосредственно перед применением

готовили на специальной мельнице 30 % суспензию БК в оливковом масле или специально очищенном растительном масле (Краснодар). КАН и ЛП получены от фирм «Рош» и ООО «Инвест», перед их использованием также готовили 30 % суспензию в растительном масле. Препарат синтетического БК в драже и капсулах разработан нами совместно с НПО «Витамины» и Белгородским витаминным комбинатом, утвержден по ВФС (42-2669-96) и произведен на Белгородском витаминном комбинате и на РУП «Белмедпрепараты» (Минск, Белоруссия). Комплексные препараты БК с АК (Бетаск), с АК и токоферилацетатом (КС) разработаны нами совместно с фирмой ЗАО «Холдинг «ЭДАС»». КТК получен нами с помощью углекислотной экстракции при высоком давлении из плодов шиповника, а также путем экстракции из плодов шиповника органическими растворителями в НИИ ХТЛС (Харьков, Украина). КТК содержит 160 мг% БК, 18 мг% альфа-каротина, 27 мг% КАН, 76 мг% ЛП, 56 мг% других КР, 85 мг% токоферола. Препарат Томатол разработан на основе масляной экстракции томатов фирмой ООО «Инвест» и содержит не менее 250 мг% ЛП, БК – 40 мг%. Препарат КС содержит 2,5 мг БК, 25 мг АК и 12,5 мг витамина Е в 1 капсуле.

Количественный анализ ЛП проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографической системы Perkin Elmer Nelson, Model 1020 (Perkin Elmer, Inc., США), состоящей из UV-VIS-детектора Perkin Elmer LC 290 и изократической помпы Perkin Elmer LC 250. Хроматографирование проводили на колонке Диасорб С16Т 6 мкм. В качестве подвижной фазы использовали смесь метанол–ацетонитрил–тетрагидрофуран (60:30:10). Скорость потока элюента составила 1,5 мл/мин при давлении на колонке около 2000 psi; температура элюента – 22 °С; детектирование ЛП проводили при длине волны 460 нм. Объем анализируемой пробы составил 20 мкл. Количество ЛП

определяли методом нормализации по данным прямой калибровки, используя площади хроматографических пиков. Время удерживания для ЛП составило 4,2 мин. Чувствительность разработанной методики составила 5 нг/мл. Для разработки метода экстракции использовали ЛП фирмы «Рош». В качестве экстрагента применяли свежеперегнанный диэтиловый эфир. Процент извлечения ЛП из плазмы крови составил $70 \pm 4,5$ %.

Содержание КР (КАН и БК) и ретиноидов в плазме, сыворотке крови, в ткани печени определяли после экстракции их органическими растворителями (диэтиловый эфир, гексан) по ранее описанному методу [2, 6]. Определение концентрации КР и ретиноидов в образцах проводили с помощью ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Spectra-Physics 8000 (Spectra-Physics, США). Условия хроматографии: режим изократический; состав подвижной фазы — 85 % ацетонитрила, изопропанол (93,5:6,5); скорость потока 2 мл/мин, использовали колонку, заполненную Separes C8 (Sigma, США/Канада) с диаметром частиц 5 мкм. Для идентификации ретиноидов и КР использовали стандартные растворы соединений в хлороформе. Количественное определение проводили с использованием калибровочных графиков.

Животные. Исследования выполняли на взрослых мышах-самцах линии СВА, полученных из питомника «Столбовая», белых беспородных крысах массой 180–220 г, на беспородных собаках массой 10–12 кг, 60-дневных поросятах массой 12–13 кг, кроликах породы шиншилла массой 3,5–4 кг,

обезьянах породы *Macaca fascicularis* (яванские макаки) массой 5–6 кг.

Онкологические больные и здоровые доноры. В группу предоперационной иммунокоррекции были включены 43 больных раком толстой кишки (РТК), которые находились на лечении в отделении проктологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Группа доноров состояла из 11 человек, не имеющих каких-либо заболеваний, в возрасте 27–50 лет.

Статистический анализ. При обработке результатов вычисляли значение средней величины и стандартную ошибку показателя средней величины. Для оценки степени достоверности полученных различий в сравниваемых группах при равномерном частотном распределении цифровых значений пользовались критерием Стьюдента, а при неравномерном — U-критерием Вилкоксона–Уайта.

Результаты

Фармакокинетика КАН и ЛП была изучена на мышах линии СВА при однократном и многократном пероральном введении препаратов. КАН или ЛП в минимальной использованной дозе 30 мг/кг приводили к незначительному повышению уровня каждого КР в плазме крови через 30–60 мин с последующим постепенным снижением до исходных значений. КАН и ЛП в дозе 300 мг/кг вызывали значительное повышение концентрации КР до 40–70 мкг/100 мл в течение 20–40 мин с резким снижением их уровня в течение 60–90 мин (рис. 3). Исходный уровень КР

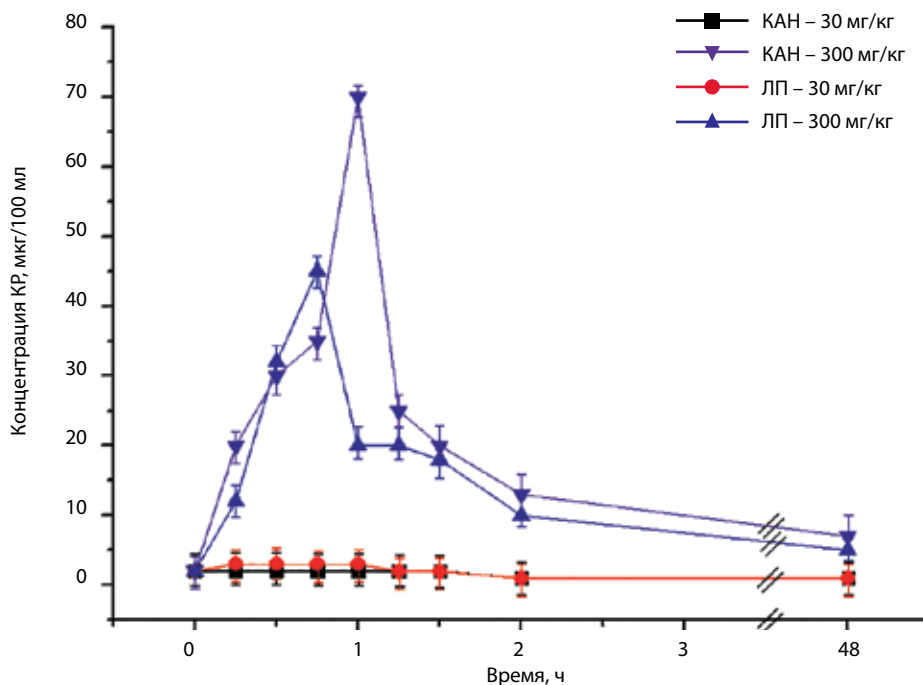


Рис. 3. Кинетика КАН и ЛП в плазме крови мышей СВА при однократном пероральном введении КР

восстанавливался через 48 ч после введения препаратов. Содержание КАН и ЛП в ткани печени после однократного введения препаратов в дозе 300 мг/кг приводило к некоторому повышению концентрации КР, которая возвращалась к исходным величинам в течение 48 ч. Курсовое ежедневное введение *per os* КАН и ЛП мышам СВА в течение 12 дней в дозе 30 мг/кг приводило через 4–6 дней к устойчивому повышению концентрации КР в плазме крови до 50–60 мкг/100 мл (рис. 4). После прекращения введения КР их уровень постепенно снижался до исходных величин в течение недели. Содержание КАН и ЛП в ткани печени после курсового введения препаратов в дозе 30 мг/кг приводило к 1,5–2-кратному повышению концентрации КР, которое сохранялось в течение последующих 2 нед после прекращения введения препаратов. Уровень БК и ретиноидов в ткани печени при этом не изменялся.

Однократное пероральное введение БК мышам СВА в дозе 30 мг/кг практически не влияло на уровень провитамина в сыворотке крови (рис. 5). Небольшое увеличение содержания этого КР наблюдалось после введения препарата в дозе 100 мг/кг. И только увеличение дозы до 300 мг/кг сопровождалось значительным повышением уровня БК в крови. Кинетическая кривая концентрация–время характеризовалась наличием 2 максимумов концентрации (36 и 65 мкг/100 мл плазмы крови), наблюдавшихся через 20 и 40 мин после введения препарата (см. рис. 5). Через 1,5 ч от начала эксперимента уровень БК в крови снижался до фоновых значений. Содержание БК и ретиноидов (РОЛ и ретинилпальмитат) в ткани

печени после однократного введения в дозе 300 мг/кг существенно не изменялось. Из КТК БК всасывался у мышей значительно лучше, чем при введении синтетического провитамина (см. рис. 5). Результаты определения концентрации БК в плазме крови после введения КТК в дозе 30 мг/кг сопоставимы с таковыми, полученными после введения БК в дозе 100 мг/кг. Появление БК в плазме крови мышей отмечалось через 15–20 мин после введения БК или КТК. Кинетическая кривая при введении КТК также характеризовалась наличием 2 максимумов концентрации (см. рис. 5). КТК несколько уступал БК по абсолютным значениям (C_{max}), а также по величине площади под фармакокинетической кривой концентрация–время. Однако полученные результаты позволяют утверждать, что природный КТК обладает более высокой степенью биологической доступности по сравнению с синтетическим БК. Курсовое ежедневное введение БК и КТК в дозах 10 и 30 мг/кг мышам СВА *per os* в течение 12 дней приводило к устойчивому повышению уровня БК в плазме крови начиная с 4–5-го дня эксперимента (рис. 6), которое сохранялось в течение недели после прекращения введения препаратов. Уровень ретиноидов в плазме крови повышался к 6–8-му дню эксперимента на 40–50 %. Концентрация БК и ретиноидов (РОЛ, ретинилпальмитат и ретинилацетат) в ткани печени мышей повышалась на 60–90 % и сохранялась на повышенных значениях в течение 2 нед после прекращения введения препаратов.

Сравнительное исследование фармакокинетики БК при курсовом введении мышам *per os* препаратов

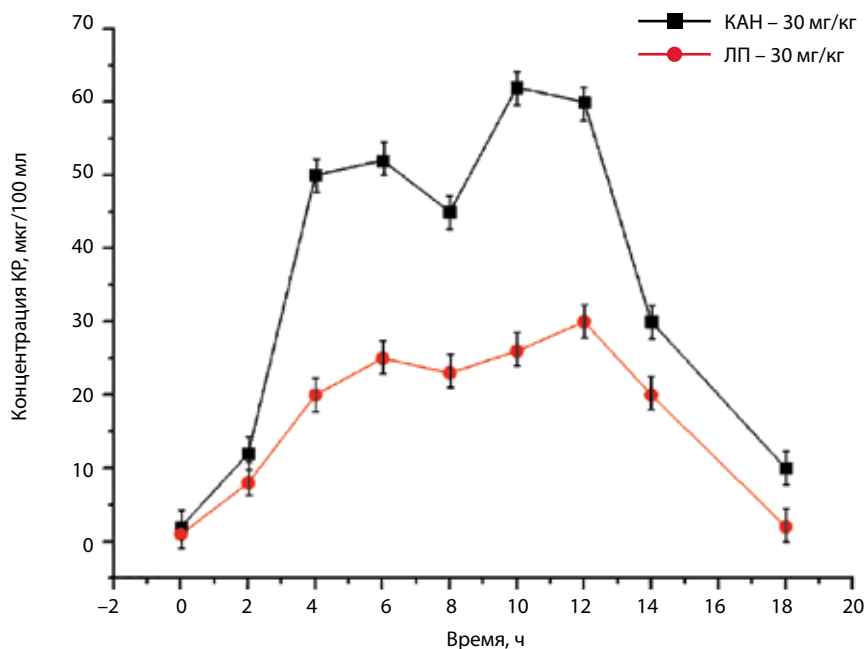


Рис. 4. Кинетика КАН и ЛП в плазме крови мышей СВА при курсовом пероральном введении КР

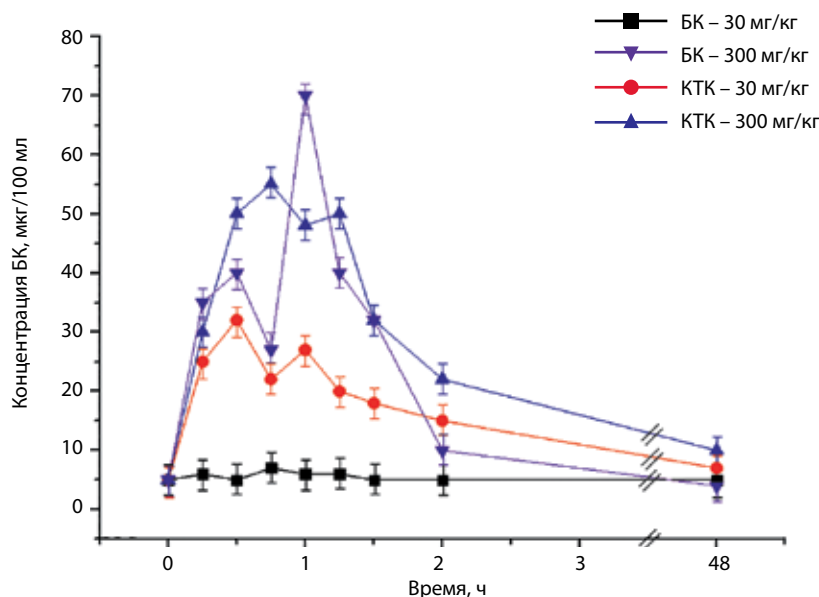


Рис. 5. Кинетика БК и КТК в плазме крови мышей СВА при однократном пероральном введении

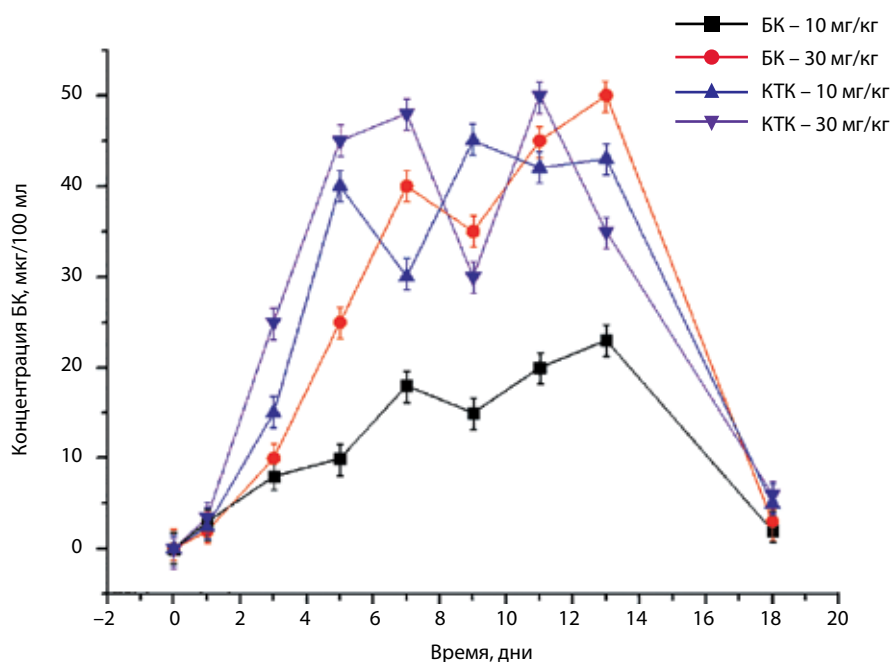


Рис. 6. Кинетика БК и КТК в плазме крови мышей СВА при курсовом пероральном введении

БК и КС показало, что биодоступность провитамина при использовании БК и каротинсодержащего препарата практически не отличалась. Аналогичные результаты были получены при сравнительном изучении фармакокинетики ЛП и ЛП-содержащего препарата Томатол.

Изучение фармакокинетики на крысах показало, что биодоступность БК, ЛП, КАН и КТК принципиально не отличается от биодоступности у мышей. При однократном внутрижелудочном введении БК и КТК в дозе 100 мг/кг было обнаружено повышение

концентрации провитамина в плазме крови через 45 и 80 мин соответственно. Однако повышенный уровень БК в плазме крови после достижения максимума быстро снижался, и через 1,5 ч его показатели были близки к исходным значениям, тогда как уровень провитамина при введении КТК удерживался на повышенных значениях до 48 ч. Содержание КР в печени у крыс повышалось при систематическом введении БК, КТК или КС.

Была изучена фармакокинетика ЛП у 7 кроликов при однократном введении в желудок препарата

в дозе 500 мг/кг (рис. 7). Невысокие концентрации ЛП регистрировались в плазме крови только через 2 ч после введения препарата, что указывает на значительный латентный период перед началом всасывания КР. В предварительных экспериментах в пробах крови, взятых через 30, 60 и 80 мин, ЛП в плазме крови не определялся. Препарат достаточно медленно всасывался, достигая максимума (T_{max}) к 8 ч, при этом отмечен значительный индивидуальный разброс в сроках достижения максимальной концентрации (C_{max}) — от 8 до 18 ч и величинах содержания ЛП — от 10 до 50 нг/мл. Через 36 ч после начала опыта ЛП в плазме крови не регистрировался. Среднее

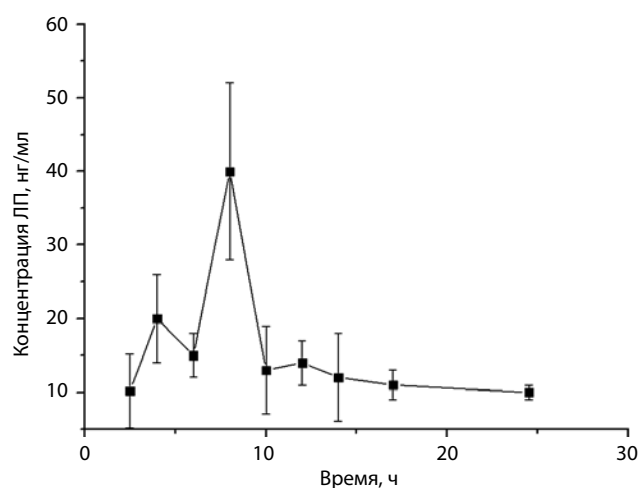


Рис. 7. Усредненный фармакокинетический профиль ЛП в плазме крови кроликов ($n = 7$) после однократного перорального введения

время удерживания ЛП в организме составило $13,5 \pm 0,85$ ч, а $T_{1/2} = 6,2 \pm 0,9$ ч.

Однократное пероральное введение БК собакам в дозе 250 мг/кг приводило к повышению его уровня в плазме крови до 5–6 мкг/100 мл. Максимальная концентрация БК в плазме наблюдалась через 30 мин после введения и удерживалась в течение 1,5–2 ч. Курсовое введение этой же дозы препарата приводило к увеличению его содержания в плазме крови до 25 мкг/100 мл уже через 4 дня от начала введения.

В опытах на поросятах мы определили содержание БК в сыворотке крови после введения животным препарата в дозах 1 и 10 мг/кг (рис. 8). Животных опытной группы предварительно содержали на дефицитной по витамину А диете, чтобы определить биодоступность синтетического БК для этих животных и его способность замещать витамин А в рационе. Известно, что в нормальных условиях БК в слизистой оболочке кишечника свиней не абсорбируется даже после длительного скормливания с пищей [2, 19]. Следовательно, наблюдаемый нами феномен абсорбции БК без массивной нагрузки мог быть связан с длительным содержанием этих животных на дефицитном по витамину А рационе. Одновременно была доказана возможность замены в рационе витамина А провитамином.

Была изучена фармакокинетика природного КТК в опытах на обезьянах (яванские макаки) при индукции экспериментального рака желудка. Животные получали препарат КТК в дозе 10 мг/кг в пересчете на БК, который вводили ежедневно перорально в течение 36 нед (рис. 9). Исходный уровень

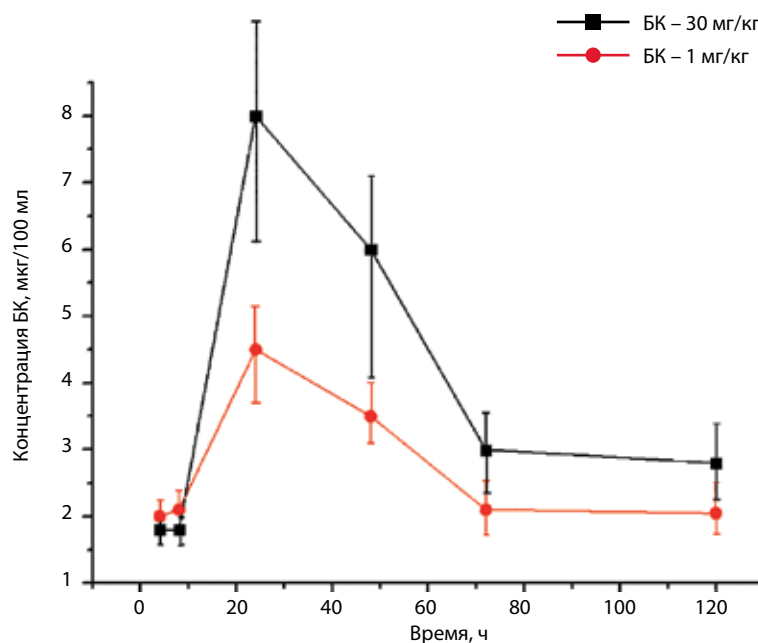


Рис. 8. Кинетика БК в сыворотке крови поросят после однократного перорального введения

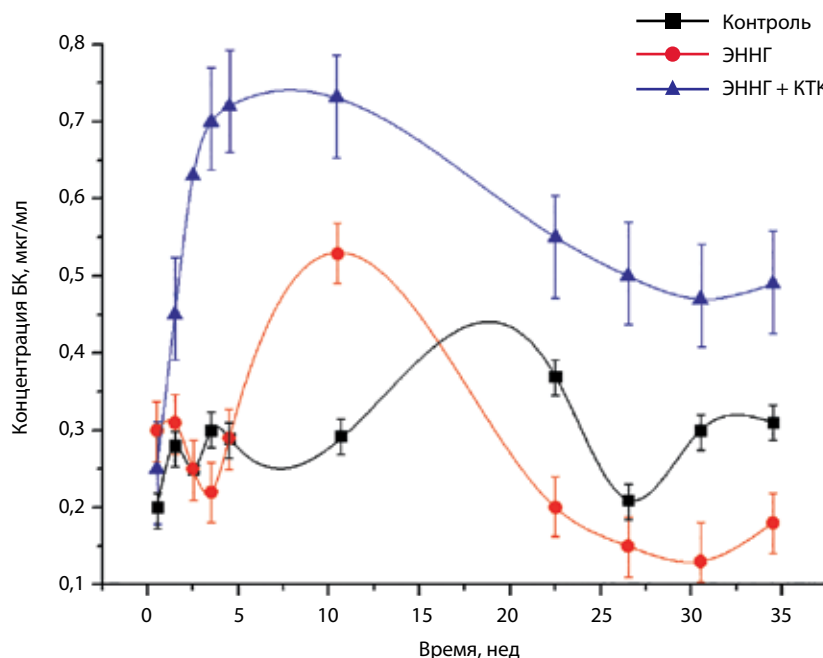


Рис. 9. Фармакокинетика БК при курсовом введении КТК обезьянам. ЭННГ — *N'*-этил-*N'*-нитро-*N'*-нитрозогуанидин

БК составлял 20–30 мкг/100 мл. Уровень БК в опытной группе (КТК + канцероген *N'*-этил-*N'*-нитро-*N'*-нитрозогуанидин) начал повышаться с 1-й недели опыта и вышел на плато (55–65 мкг/100 мл) к 3–4-й неделе эксперимента. Через 5–6 нед от начала введения препарата концентрация БК в сыворотке крови снизилась до 45–55 мкг/100 мл и оставалась на этом уровне до конца эксперимента. Введение КТК предотвращало резкое снижение уровня БК в сыворотке крови животных, получавших канцероген. Наблюдение проводили в течение 2 лет. Выживаемость в группе животных, получавших КТК вместе с канцерогеном, была выше, чем у животных, получавших только канцероген. Количество опухолей, обнаруженных при гастроскопии, было меньше в группе обезьян, получавших КТК. Наиболее ярко защитный эффект природного КТК проявлялся при исследовании такого показателя, как средний латентный период появления опухоли. КТК практически в 2 раза увеличивал этот период. Основной причиной гибели обезьян были опухоли желудка, гистологически определяемые как аденокарциномы.

Фармакокинетика БК была изучена также у здоровых добровольцев и онкологических больных. При однократном пероральном приеме синтетического БК в дозах 650, 250, 100 и 30 мг отмечено повышение его концентрации в сыворотке крови через 8–10 ч до 100–150 мкг/100 мл с последующим снижением в течение 2–3 сут. Уровень РОЛ в сыворотке крови после приема 650 и 250 мг БК несколько повышался и быстро восстанавливался до исходных величин.

С целью исследования возможности использования БК в качестве вспомогательного препарата при комплексном лечении РТК была изучена его фармакокинетика у онкологических больных. В предоперационном периоде все пациенты получали препарат БК в дозе 30 мг/день в течение 5–9 дней, а затем дистанционную гамма-терапию на фоне продолжающегося приема провитамина. Контрольная группа включала 11 здоровых лиц, а опытная — 43 больных РТК II, III или IV клинической стадии заболевания, которые, в свою очередь, делились на 20 человек, не получавших БК, и 23 пациента, которые принимали БК в предоперационном периоде. В результате выявлено некоторое снижение концентрации БК у больных РТК (рис. 10). В процессе дистанционного гамма-облучения во время предоперационной подготовки обнаружено 2-кратное уменьшение содержания БК в сыворотке крови у пациентов, не получавших БК (см. рис. 10). Это позволяет сделать вывод о форсированном использовании БК при радиационном воздействии, вероятно, для нейтрализации супероксидных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. Прием БК пациентами, получавшими гамма-терапию, сопровождался повышением в 1,6 раза концентрации провитамина в сыворотке крови по сравнению с исходным значением и в 3,1 раза по сравнению с группой больных, предоперационная подготовка которых не включала введение препарата (см. рис. 10).

При систематическом приеме БК или препарата КС пациентами в группах онкологического риска («злостные» курильщики, женщины с мастопатиями

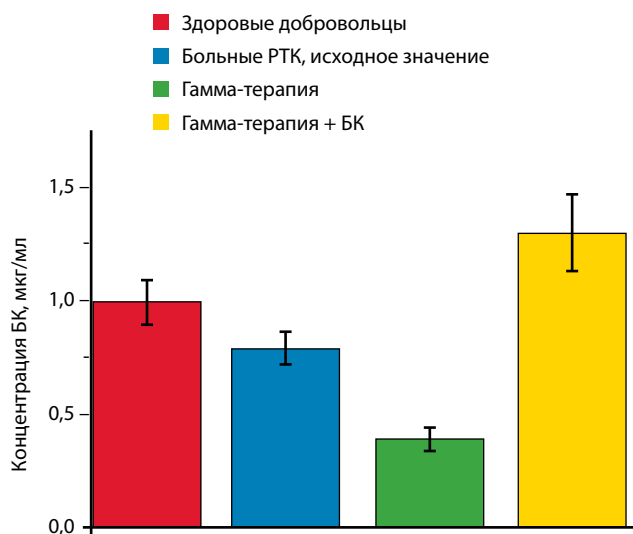


Рис. 10. Концентрация БК в сыворотке крови больных РТК в ходе комбинированной терапии

и др.) в течение 1,5–3 мес уровень БК в сыворотке крови повышался в 1,5–2 раза, а у ряда пациентов отмечено некоторое повышение уровня РОЛ. Биодоступность БК и КС при систематическом приеме была одинаковой.

Заключение

Долгое время считалось, что так называемые беложировые животные не способны абсорбировать и накапливать в организме БК в неизменном виде, а лишь после трансформации его в витамин А [1, 19]. В последние годы, с развитием более точных методов анализа, в частности ВЭЖХ, стал возможен пересмотр этой точки зрения. Так, возможность исследования биодоступности КР послужила основой для разработки ряда новых экспериментальных моделей для изучения биологических свойств этих полиеновых соединений.

Сравнительный анализ фармакокинетики изученных КР свидетельствует, что данные полиеновые соединения слабо абсорбируются животными, их биодоступность имеет существенные видовые разли-

чия и возрастает в следующем порядке: собаки, кролики, мыши, крысы, поросята, человек. Поэтому их изучение в биологических моделях с использованием животных возможно при применении высоких доз изучаемых препаратов либо путем длительного скармливания с пищей. Минимальную биодоступность при однократном пероральном введении мышам линии СВА демонстрирует БК; КАН и ЛП обладают лучшей биодоступностью. БК в составе природного КТК превосходит по биодоступности (в 2–4 раза) синтетический БК.

КТК обладает антиканцерогенными свойствами при гастроканцерогенезе, индуцированном N'-этил-N'-нитро-N'-нитрозогуанидином у обезьян. Длительное введение КТК приводит к нарастанию содержания БК в крови обезьян в 2–3 раза в течение 3 нед введения препарата.

Дистанционная гамма-терапия (суммарная очаговая доза 25 Гр) вызывает 2-кратное падение концентрации БК в сыворотке крови больных РТК. Пероральное введение БК в дозе 30 мг/кг в период предоперационного облучения приводит к увеличению в крови концентрации препарата в 1,6–2,7 раза, что сопровождается стимуляцией показателей клеточного иммунитета, снижением эндогенной супрессии, повышением активности НК-клеток и увеличением активности клеток, экспрессирующих дифференцировочные маркеры CD7, CD25, CD45, CD50, HLA-1.

Результаты проведенных исследований позволяют пересмотреть установившиеся представления о БК и других КР как веществах с провитаминной активностью и классифицировать их как лекарственные средства, обладающие антиканцерогенными, антиоксидантными, иммуномодулирующими и другими свойствами. С учетом этих фактов можно рекомендовать их применение в клинике для иммунокоррекции при комбинированном лечении злокачественных новообразований, в терапии заболеваний, сопровождающихся проявлением вторичного иммунодефицита, среди здоровых людей, по роду своей деятельности регулярно подвергающихся вредным воздействиям, и в группах онкологического риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сергеев А.В., Вакулова Л.А., Шашкина М.Я., Жидкова Т.А. Медико-биологические аспекты каротиноидов. Вопросы медицинской химии 1992;38(6):8–12. PMID: 1298137.
2. Коростелев С.А. Фармакология и механизм антиканцерогенного действия каротиноидов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 311 с.
3. Сергеев А.В., Коростелев С.А., Шашкина М.Я., Болиева Л.З. Проблемы и перспективы создания средств химиопрофилактики рака. В кн.: Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под ред. М.И. Давыдова, А.Ю. Барышникова. М., 2003. С. 377–98.
4. Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний. Российский биотерапевтический журнал 2010;9(2):77–86.
5. Шлянкевич М.А., Дризе О.Б., Хабибулина В.М. и др. Антимутagenные свойства препаратов,

- содержащих бета-каротин. Вопросы медицинской химии 1992;38(6):23–5. PMID: 1298121.
6. Сергеев А.В. Иммунофармакология и механизм действия неспецифических противоопухолевых иммуномодуляторов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986. 360 с.
7. Шашкина М.Я., Шашкин П.К., Сергеев А.В. Каротиноиды как основа для создания лечебно-профилактических средств. Российский биотерапевтический журнал 2009;8(4):91–8.
8. Krisky N.I. Effects of carotenoids in cellular and animal system. Am J Clin Nutr 1991;53(1 Suppl): 238–46. PMID: 1985393.
9. Kim M.J., Kim H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis. J Cancer Prev 2015;20(2):92–6. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.2.92. PMID: 26151041.
10. Болиева Л.З. Экспериментально-клиническое обоснование применения микронутриентов и нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике новообразований. Дис. ... д-ра мед. наук. Владикавказ, 2004. 275 с.
11. Azuine M.A., Goswami U.C., Kayal J.S., Bhide S.V. Antimutagenic and anticarcinogenic effects of carotenoids and dietary palm oil. Nutr Cancer 1992;17(3):287–95. DOI: 10.1080/01635589209514198. PMID: 1437647.
12. Басиева И.И., Болиева Л.З., Сергеев А.В. Изучение химиопрофилактической активности ликопина на модели рака пищевода, индуцированного у крыс N-метил-N-бензилнитрозамином. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(2):32–5.
13. Барышников А.Ю., Сергеев А.В., Шашкина М.Я., Горяинова А.К. Каскатол и каскорутол в лечебно-профилактической практике. М., 2007. 84 с.
14. Шашкина М.Я., Болиева Л.З., Кабацкая С.В., Сергеев А.В. Роль каротинсодержащих препаратов в химиопрофилактике рака. Российский биотерапевтический журнал 2009;8(2):57.
15. Болиева Л.З., Букреев Ю.М., Власенкова Н.К. и др. Антиканцерогенная и иммуномодулирующая активность новых лечебно-профилактических препаратов. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(1):66.
16. Хубулова А.Е. Возможности химиопрофилактики рака органов желудочно-кишечного тракта в эксперименте. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 221 с.
17. Буюклинская О.В. Влияние каротинсодержащих препаратов на иммунный статус практически здоровых лиц и при патологии. Дис. ... д-ра мед. наук. Архангельск, 2001. 310 с.
18. Хубулова А.Е., Джигоев Ф.К., Шашкина М.Я., Сергеев А.В. Антимутагенные и антиоксидантные свойства каскорутала и чаговита. Российский биотерапевтический журнал 2009;8(2):57.
19. Шелепова В.М., Шашкин П.Н., Шашкина М.Я. и др. К вопросу о биологической доступности бета-каротина. Вопросы медицинской химии 1992;38(6):25–7. PMID: 1298122.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



