

УДК 616.006.441-084:612.392.7

Бушкевич Наталия Анатольевна

Студент

Лемешевский Виктор Олегович

доцент кафедры экологической химии и биохимии

МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск

Каленчук Татьяна Владимировна

ассистент кафедры биотехнологии

Полесский государственный университет, г. Пинск

## **ВЛИЯНИЕ КАРОТИНОИДОВ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ**

**Аннотация:** Изучение влияния каротиноидов на риск возникновения неходжкинской лимфомы посредством проведения метаанализа исследований и экспериментов в этой области.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, каротиноиды, каротин, лютеин, канцерогенез, метаанализ.

Неходжкинская лимфома (НХЛ), гетерогенная группа злокачественных новообразований, является наиболее распространенной гематологической злокачественной опухолью [13]. На развитие НХЛ оказывают влияние такие факторы риска, как курение сигарет, употребление алкоголя, ожирение и семейная история заболевания НХЛ [1, 3, 4, 9]. Диетические факторы также играют определенную роль в развитии НХЛ. Недавний метаанализ показал, что потребление овощей и фруктов значительно снижает риск НХЛ [3]. Это биологически возможно благодаря антиоксидантным и антиканцерогенным свойствам овощей и фруктов, тем не менее, ключевые элементы, которые играют защитную роль, остаются неизвестными.

Каротиноиды – это жирорастворимые пигменты, присутствующие в красных, желтых, оранжевых и темно-зеленых фруктах и овощах. В природе встречается более 700 каротиноидов, причем наиболее часто изучаемыми

каротиноидами являются альфа-каротин, бета-каротин, дельта-криптоксантин, лютеин, зеаксантин и ликопен [8].

Предполагается, что каротиноиды защищают от канцерогенеза, подавляя способность активных форм кислорода вызывать повреждение ДНК – важный этап в канцерогенезе и неопластической трансформации [8]. Кроме того, каротиноиды провитамина А (включая альфа-каротин, бета-каротин и дельта-криптоксантин) могут метаболизироваться до ретинола, который важен для контроля клеточной дифференцировки и пролиферации и иммунологических функций [5].

В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось о взаимосвязи потребления каротиноидов и риском возникновения НХЛ [7, 12, 15], однако, результаты противоречивы. Часть экспериментов показала значительную защитную роль каротиноидов в отношении НХЛ, но остальные исследования не выявили взаимосвязи [7, 12, 15]. Поэтому был проведён систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований, чтобы рассмотреть связь между потреблением определенных каротиноидов и риском НХЛ в целом.

В метаанализ были включены 4 946 случаев, в которых обнаружилось, что увеличение потребления альфа-каротина, бета-каротина и лютеина / зеаксантина связано со сниженным риском возникновения НХЛ. В анализе подгрупп по гистологическому подтипу результаты показали, что увеличение потребления альфа-каротина и бета-каротина связано со снижением риска развития диффузной большой В-клеточной лимфомы. Предложены несколько механизмов для объяснения защитного действия каротиноидов на возникновение НХЛ. Во-первых, каротиноиды могут выступать в качестве сильных антиоксидантов и, следовательно, могут ограничивать повреждение ДНК и злокачественную трансформацию путем ингибирования радикальных частиц [5]. Кроме того, активация конститутивного ядерного фактора κВ (NF-κВ) недавно была признана критическим патогенетическим фактором при лимфоме, и исследования показали, что каротиноиды могут подавлять

активацию NF-κB за счёт снижения его ДНК-связывающей активности [6]. Метаанализ показал, что некоторые специфические каротиноиды (альфа-каротин, бета-каротин и лютеин / зеаксантин) проявляют защитную роль в отношении НХЛ, а другие (ликопен и дельта-криптоксантин) – таковой не проявляют. Защитный эффект каротиноидов был также исследован при других злокачественных новообразованиях. По-видимому, защитная роль специфического каротиноида зависит от злокачественных новообразований. Так, например, альфа-каротин, бета-каротин и лютеин / зеаксантин защищают от рака молочной железы, бета-криптоксантин – от рака легкого, альфа-каротин и ликопен – от рака простаты, а также альфа- и бета-каротин – при раке желудка [6, 14]. Несмотря на то, что лежащие в основе механизмы расхождения эффектов на риск возникновения НХЛ среди конкретных каротиноидов неясны, были проведены некоторые исследования американскими и китайскими учёными в поддержку защитной роли отдельных специфических каротиноидов [11, 13, 15]. Например, в когортном исследовании с 301 пациентом НХЛ более высокое потребление альфа-каротина было связано с лучшей общей выживаемостью среди курящих лиц [13]. Исследование *in vivo* показало, что мыши с лимфомой, питающиеся добавкой бета-каротина, имели повышенную выживаемость, сниженное перекисное окисление липидов и увеличение статуса глутатиона [10].

При интерпретации выводов следует учитывать несколько ограничительных факторов. Прежде всего, все исследования проводились в западных странах, что ограничило способность изучать потенциальное влияние потребления каротиноидов на риск возникновения НХЛ в других этнических группах, таких как азиатские группы населения, диета которых, как правило, отличается от западной группы населения [9]. Во-вторых, все участники исследований были женщинами [7, 15]. В-третьих, в некоторые из анализов подгруппы было включено ограниченное количество исследований. Например, некоторые изучения не отличали потребление каротиноидов с пищей от получения их из дополнительных источников [15]. Отдельные исследования не

учитывали курение, алкоголь и индекс массы тела, которые считаются важными факторами в этой области изучения [1, 3, 4]. Наконец, при оценке риска НХЛ, связанного с приемом определенного каротиноида, ни одно из исследований не учитывало влияние других каротиноидов.

Таким образом, более высокое потребление альфа-каротина, бета-каротина и лютеина / зеаксантина, но не ликопена или дельта-криптоксантина, связано со снижением рисков возникновения НХЛ. Для подтверждения этой связи необходимы дальнейшие когортные исследования.

### **Список литературы:**

1. Besson H., Brennan P., Becker N., Nieters A., De Sanjose S., Font R., Maynadie M., Foretova L., Cocco P. L, Staines A., Vornanen M., Boffetta P. (2006). Tobacco smoking, alcohol drinking and non-Hodgkin's lymphoma: a European multicenter case-control study (EpiLymph). *J Cancer J Int du cancer* 119(4):901–908. doi:10.1002/ijc.21913.
2. Chen G.-C., Lv D.-B., Pang Z., Liu Q.-F. (2013). Fruits and vegetables consumption and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer J Int du Cancer* 133(1):190–200. doi:10.1002/ijc.27992.
3. Fallah M., Kharazmi E., Pukkala E., Tretli S., Olsen J. H, Tryggvadottir L., Sundquist K., Hemminki K. (2015). Familial risk of non-Hodgkin lymphoma by sex, relationship, age at diagnosis and histology: a joint study from five Nordic countries. *Leukemia* 30(2):373–378. doi:10.1038/leu.2015.272.
4. Gapstur S. M, Diver W. R., McCullough M. L, Teras L. R, Thun M. J, Patel A. V. (2012). Alcohol intake and the incidence of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Am J Epidemiol* 176(1):60–69. doi:10.1093/aje/kwr497.
5. Hughes DA. (2001). Dietary carotenoids and human immune function. *Nutrition* 17(10):823–827.
6. Jost P. J., Ruland J. (2007). Aberrant NF-kappaB signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 109(7):2700–2707. doi:10.1182/blood-2006-07-025809.

7. Kabat G. C, Kim M. Y, Wactawski-Wende J., Shikany J. M, Vitolins M. Z, Rohan T. E. (2012). Intake of antioxidant nutrients and risk of non-Hodgkin's lymphoma in the Women's Health Initiative. *Nutr Cancer-an Int J* 64(2):245–254.
8. Krinsky N. I., Johnson E. J. (2005). Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Asp Med* 26(6):459–516.doi:10.1016/j.mam.2005.10.001.
9. Larsson S. C, Wolk A. (2011). Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47(16):2422–2430. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.029.
10. Molnar J., Gyemant N., Mucsi I., Molnar A., Szabo M., Kortvelyesi T., Varga A., Molnar P., Toth G. (2004). Modulation of multidrug resistance and apoptosis of cancer cells by selected carotenoids. *In vivo* 18(2):237–244.
11. Ollberding N. J, Aschebrook-Kilfoy B., Caces D.B., Smith S. M, Weisenburger D. D, Chiu B. C. (2013). Dietary intake of fruits and vegetables and overall survival in non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 54(12):2613–2619. doi:10.3109/10428194.2013.784968.
12. Polesel J., Talamini R., Montella M., Parpinel M., Dal Maso L., Crispo A., Crovatto M., Spina M., La Vecchia C., Franceschi S. (2006). Linoleic acid, vitamin D and other nutrient intakes in the risk of non-Hodgkin lymphoma: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 17(4):713–718.
13. Siegel R. L, Miller K. D, Jemal A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1):7–30. doi:10.3322/caac.21332.
14. Wang Y., Cui R., Xiao Y., Fang J., Xu Q. (2015). Effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(9):e0137427.
15. Zhang S. M, Hunter D. J, Rosner B. A, Giovannucci E. L, Colditz G. A, Speizer F/ E, Willett W. C. (2000). Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 9(5):477–485.