

Эффект ликопина как иммунотерапевтического и иммуномодулирующего средства при лечении и профилактике рака легких, а также других видов опухолей и аутоиммунных заболеваний

Доктор Зелалем Кирос Битсуэ, Эмнет Ашалью Фекеде, доктор Зелалем Кирос Битсуэ,
Организация здравоохранения Соединенных Штатов Африки «АОЗ»,
Отделение иммунологии, Международный кампус,
Тегеранский университет медицинских наук, Общая больница Теклехайманот

Аннотация: Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ликопин может подавлять рост некоторых культивируемых клеток рака легких и предотвращать онкогенез в легких на животных моделях с помощью различных механизмов, включая модуляцию окислительно-восстановительного статуса, остановку клеточного цикла и/или индукцию апоптоза, регуляцию передачи сигналов фактора роста, изменения в ферментах, связанных с клеточным ростом, усиления коммуникации щелевых контактов и предотвращения воспаления, вызванного курением. Кроме того, ликопин также ингибировал клеточную инвазию, ангиогенез и метастазирование.

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что ликопин не только усиливает антиоксидантный ответ клеток предстательной железы, но даже способен подавлять пролиферацию, индуцировать апоптоз и уменьшать метастатическую способность клеток рака предстательной железы.

Накапливаются данные, позволяющие предположить, что могут быть задействованы также другие механизмы, такие как модуляция межклеточной коммуникации щелевых контактов, гормональная и иммунная системы и метаболические пути.

В этой статье обсуждается взаимодействие ликопина с другими антиоксидантами, механизмы действия ликопина, противоопухолевые эффекты ликопина в раковых клетках легких, антиканцерогенные свойства ликопина, антиатерогенные свойства ликопина, на моделях *in vivo* и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: ликопин, иммунотерапия и иммуномодуляторы, животная модель, рак, опухоль и аутоиммунитет.

Содержание

- 1. Введение**
- 2. Взаимодействие ликопина с другими антиоксидантами**
- 3. Механизмы действия ликопина**
- 4. Противоопухолевое действие ликопина на клетки рака легкого**
- 5. Антиканцерогенное действие ликопина**
- 6. Антиатерогенное действие ликопина**
- 7. Модели in vivo**
- 8. Важные клинические исследования**
- 9. Выводы**
- 10. Литература**

1. Введение

Рак и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) - две основные причины смертности в мире. По результатам многих эпидемиологических исследований были сделаны выводы, что диета, богатая фруктами и овощами, снижает частоту сердечных заболеваний и рака у людей (1), (2), (3). Ликопин принадлежит к группе пигментов природного происхождения, известных как каротиноиды. Каротиноиды - это цветные соединения, содержащиеся в фотосинтетических пигментах фруктов и овощей, которые придают им яркий цвет и приносят пользу здоровью человека, играя важную роль в функции клеток. Ликопин имеет уникальные структурные и химические особенности, которые могут способствовать определенным биологическим свойствам. В отличие от многих других природных соединений, ликопин, как правило, устойчив к переработке, когда присутствует в матрице ткани растения (4).

Это вещество красного цвета, липофильное и встречается в природе во многих фруктах и овощах. Томаты и продукты на основе томатов содержат самые высокие концентрации биодоступного ликопина. Несколько эпидемиологических исследований связали повышенное потребление ликопина со снижением риска развития рака предстательной железы (3), (5). Недавно ликопин также был изучен на предмет его потенциального воздействия на здоровье. Считается, что полезное действие ликопина в первую очередь обусловлено его антиоксидантными свойствами.

Данных о химиопрофилактическом эффекте ликопина или каротиноидов томатов в отношении рака легких, подтвержденных на животных моделях, относительно мало. Большое количество, однако не все из этих исследований, указывают на защитный эффект в отношении онкогенеза легких (6), (7), (8). К ним относятся следующие: оптимальная доза

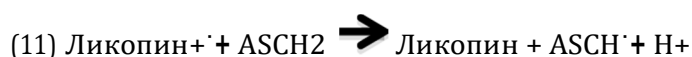
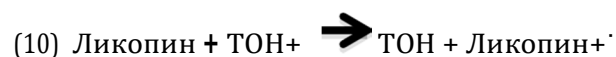
и форма ликопина, взаимодействие между ликопином и другими каротиноидами и жирорастворимыми витаминами, роль жиров, поступающих с пищей, в регулировании поглощения и распределения ликопина, специфичность органов и тканей и проблема экстраполяции с животных моделей на человеческие популяции (6), (9), (10), (11).

Значительные данные, полученные в результате нескольких эпидемиологических исследований, свидетельствуют о том, что ликопин обладает антиканцерогенным и антиатерогенным потенциалом, который объясняется в первую очередь его антиоксидантными свойствами (ликопин подавляет синглетный кислород почти в два раза лучше, чем β -каротин). Эти эпидемиологические данные стимулировали ряд исследований на животных моделях и клеточных культурах, направленных на проверку этой гипотезы и установление ее положительных эффектов (5), (12), (13).

2. Взаимодействие ликопина с другими антиоксидантами

Ожидается, что в липидном бислое клеточной мембраны ликопин будет обладать слабыми антиоксидантными свойствами из-за меньшего взаимодействия с радикалами водной фазы. Однако нельзя пренебрегать ролью ликопина как антиоксидантом липидной фазы. Комбинации ликопина и других антиоксидантов, таких как витамин С, витамин Е и β -каротин, демонстрируют более высокую поглощающую способность в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), в сравнении с индивидуальной антиоксидантной активностью (14).

Кроме того, в сочетании с другими антиоксидантами ликопин также обладает более высоким ингибирующим эффектом по отношению к диенгидропероксидам, полученным из метилового эфира линолевой кислоты при 2,2'-азобис (2,4-диметил валеронитрил)-индуцированном окислении (AMVN). (15). Также существуют данные, что ликопин помогает в восстановлении радикала витамина Е (реакция 10), а продукты этой реакции катион-радикалы восстанавливаются витамином С (реакции 11 и 12) (16).



* ТОН = токоферол, ASCH₂ = аскорбиновая кислота (прим. пер.)

Ранее сообщалось, что ликопин эффективно реагирует с радикалом витамина Е в липофильном компартменте (17). И наоборот, ожидалось, что их реакция с гидрофильным витамином С будет менее эффективной (18). В одном исследовании автор предположил модель синергетического взаимодействия между антиоксидантами, расположенными в гидрофильном и липофильном компартментах плазмы. Кроме того, в биологической системе может происходить ликопин-каротиноидное взаимодействие (реакция 13). Исследование, проведенное с использованием многослойных липосом, показало, что ликопин и лютеин – лучшая комбинация против AMVN-индуцированного окисления (19). Ликопин является сильнейшим восстанавливающим агентом и способен восстанавливать катион-радикалы лютеина и зеаксантина, но не β -каротина (20), (21).

(13) Каротиноид⁺ + ликопин \rightarrow Каротиноид + ликопин⁺ Также сообщается о различных интерпретациях реакций между ликопином и витамином Е и витамином С (22), (23), (24). Предполагается, что ликопин защищает токоферол посредством переноса электрона с образованием α -токофероксильного радикала (α -ТО[•]) (реакция 14) (25).

(14) α -ТО[•] + ликопин \rightarrow α -ТОН + Ликопин⁺ С другой стороны, некоторые исследователи предположили, что альфа-токоферол (α -ТОН) может снижать ликопин⁺ чтобы регенерировать интактный ликопин (реакция 15). (26).

(15) α -ТОН + ликопин⁺ \rightarrow α -ТО[•] + Ликопин Однако сообщалась также другая реакция катион-радикала ликопина (ликопин⁺) и альфа-токоферола (α -ТОН) или радикала бета-токофероксила (δ -ТО[•]) в виде следующих реакций (реакции 16 и 17).

(16) α -ТОН + ликопин⁺ \rightarrow α -ТО[•] + ликопин

(17) δ -ТО[•] + ликопин \rightarrow δ -ТОН + ликопин⁺

В неполярных растворителях каротиноиды, вероятно, будут реагировать с катион-радикалом α -токоферола (α -ТОН⁺), а не с анионом α -токоферола (α -ТОН⁻), как указано в реакции 18 (26).

(18) α -ТОН⁺ + ликопин \rightarrow α -ТОН + Ликопин⁺

Однако реакция между ликопином и аскорбиновой кислотой увеличивает скорость распада Ликопин⁺ вследствие следующей реакции (реакция 19). (26), (22), (27).

(19) Ликопин + AscH⁻ \rightarrow Ликопин + Asc^{-•} + H + Ликопин в сочетании с другими антиоксидантами, такими как витамины Е и С, полифенолы и другие каротиноиды, обладают широким потенциалом полезного действия для здоровья человека (28). Последние рецептуры смесей антиоксидантов в разработке пищевых продуктов показали их пользу для здоровья. (29).

3. Механизмы действия ликопина

Клеточные и молекулярные исследования показали, что ликопин является одним из самых мощных антиоксидантов и, как предполагается, предотвращает атерогенез, защищая важные бимолекулы, такие как ДНК, белки, липиды и липопротеины низкой плотности (30). Ликопин из-за большого количества конъюгированных двойных связей проявляет более высокую способность гасить синглетный кислород по сравнению с β -каротином или α -токоферолом (31). Было отмечено, что *cis*-ликопин преобладает как в доброкачественных, так и в злокачественных тканях предстательной железы, что свидетельствует о возможном положительном эффекте высоких концентраций *cis*-изомера, а также об участии тканевых изомераз в изомеризации всех *trans*-форм в *cis*-форму *in vivo* (32), (33). Были получены данные, что 9-*cis*- β -каротин является лучшим антиоксидантом, чем его полностью *trans*-аналог, схожих механистических данных не сообщалось в случае отдельных изомеров ликопина (34). Также сообщалось о значительном увеличении концентраций 5-*cis*-ликопина после 1-недельной диеты с ограничением ликопина и последующее снижение 5-*cis* и сопутствующее повышение *cis*- β , *cis*-D и *cis*-E изомеров ликопина во время соблюдения 15-дневной диеты с применением томатных продуктов у здоровых людей. Хотя в этом исследовании сообщалось о снижении окисляемости ЛПНП из-за диеты, включающей томатный ликопин, индивидуальная антиоксидантная роль изомеров ликопина и их интерконверсии остаются неясными. Были получены данные, что при физиологической концентрации 0,3 мкм/л ликопин подавляет рост клеток неопухолового эпителия предстательной железы человека *in vitro* посредством остановки клеточного цикла, что

может иметь важное значение для предотвращения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, являющейся фактором риска развития рака предстательной железы (35). Также было отмечено, что ликопин значительно снижает выживаемость клеток рака предстательной железы человека LNCaP дозозависимым образом, и это противоопухолевое действие можно объяснить повышенным повреждением ДНК при высоких концентрациях ликопина (> 5 мкм), тогда как более низкие уровни ликопина снижают образование малонового диальдегида, не влияя на ДНК (36). Было отмечено, что физиологически достижимые концентрации ликопина вызывают митохондриальный апоптоз в клетках рака предстательной железы человека LNCaP, хотя не наблюдалось никаких эффектов на пролиферацию или некроз клеток (37). Ликопин также влияет на метаболизм липидов, окисление липидов и соответствующее развитие атеросклероза. Было отмечено, что применение ликопина вызывает подавление клеточного синтеза холестерина в линии макрофагальных клеток J-774A.1 на 37% и увеличивает активность рецепторов макрофагов ЛПНП (38). Окисленные ЛПНП очень атерогены, поскольку они стимулируют накопление холестерина и образование пенных клеток, инициируя липидные полосы атеросклероза (39). Восприимчивость ЛПНП к окислительным модификациям снижается ацильным аналогом фактора активации тромбоцитов (PAF), ацил-PAF, что доказывает его полезную роль во время инициации и прогрессирования атеросклероза. Было отмечено, что очищенный ликопин в сочетании с альфа-токоферолом или липофильными экстрактами томатов усиливает биосинтез ацил-PAF в эндотелиальных клетках во время окислительного стресса, а также сообщается о сравнительных данных, в которых олеорезин томатов демонстрирует до пяти раз большую способность ингибировать *in vitro* окисление ЛПНП по сравнению с чистым ликопином. Комбинация очищенного ликопина (5 мкм/л) с α -токоферолом в диапазоне концентраций 1-10 мкм/л приводила к значительно большему ингибированию окисления ЛПНП *in vitro*, чем ожидаемое аддитивное индивидуальное ингибирование. В этом исследовании очищенный ликопин также показал синергетическое действие с другими природными антиоксидантами, такими как флавоноид глабридин, феноликросмариновая кислота и карнозиновая кислота, а также чесночная кислота в ингибировании окисления ЛПНП *in vitro*.

Эти наблюдения показали, что олеорезин томатов обладает более высокими антиатерогенными свойствами по сравнению с чистым ликопином. Комбинация ликопина с другими природными антиоксидантами, как в томатах, может быть более сильной в подавлении перекисного окисления липидов, чем ликопин сам по себе. Считается, что антиатерогенные эффекты ликопина связаны с его антиоксидантными свойствами. Ликопин в пище увеличивает уровни ликопина в крови и тканях и действует как антиоксидант, ликопин улавливает активные формы кислорода и снижает окислительное повреждение толипидов (липопротеинов и мембранных липидов), белков, включая важные ферменты, и ДНК, снижая окислительный стресс. Это снижение окислительного стресса приводит к снижению связанного с ним риска хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (40). И наоборот, некоторые неокислительные механизмы могут быть ответственны за благотворный эффект ликопина. Повышенный статус ликопина в организме может регулировать функции генов, улучшать межклеточную коммуникацию, модулировать гормональный и иммунный ответ или регулировать метаболизм, тем самым снижая риск хронических заболеваний (41). Возможный механизм защитной роли ликопина при сердечных заболеваниях происходит через ингибирование клеточной ГМГ-КоА редуктазы, фермента, ограничивающего синтез холестерина (38).

4. Противоопухолевое действие ликопина на клетки рака легкого

Активные формы кислорода (АФК) и связанное с ними окислительное повреждение вовлечены в патогенез различных хронических заболеваний человека (42), (43), (44). Ликопин является одним из самых мощных антиоксидантов (45) и, как предполагается, предотвращает канцерогенез, защищая важные биомолекулы, включая липиды, белки и ДНК (45), (30). Несколько исследований показали, что ликопин является эффективным антиоксидантом и поглотителем свободных радикалов. Ликопин из-за большого количества сопряженных двойных связей проявляет более высокую способность гасить синглетный кислород по сравнению с β -каротином или α -токоферолом(31). На клеточных культурах ликопин ингибирует нитрование белков и разрыв цепи ДНК, вызванный обработкой пероксинитритом фибробластов легких китайского хомячка (46). Окислительное повреждение ДНК, вызванное окислительно-восстановительным циклом катехол-эстрогенов в плазмидной ДНК и фибробластах легких китайского хомячка, также уменьшалось благодаря действию ликопина (47). Было обнаружено, что в клетках НерЗВ, обработанных H₂O₂, ликопин снижает повреждение ДНК дозозависимым образом, как показывает метод ДНК-комет (48). Ряд исследований показал, что ликопин подавляет рост раковых клеток человека, выращенных в контролируемых условиях. Способность ликопина подавлять рост клеток наблюдалась не только в клетках рака легких, но и в других типах клеток, включая раковые клетки предстательной железы, груди, гепатомы, желудка, толстой кишки и полости рта (49), (48), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59). В некоторых исследованиях сообщалось, что ликопин более эффективен как противораковое средство, чем β - или α -каротин (49). Большинство исследований пролиферации клеток при применении ликопина показывают, что каротиноид вызывал остановку клеточного цикла в фазе G1 и что такой эффект усиливался при повышении дозы ликопина (50, 51, 52, 53, 54).), (55), (56), (57), (58), (59). Очень немногие сообщали об отсутствии ингибирующего эффекта на пролиферацию клеток, но о наличии эффекта индукции апоптоза при применении ликопина (58), (59), (37), (60).

Кроме того, было отмечено, что ликопин ингибирует метастазирование опухоли *in vitro* (61, 62, 63). Ограничением является чрезвычайно гидрофобность ликопина, которая является препятствием для проведения исследований на клеточных культурах. Поскольку ликопин нерастворим в воде, необходимо принять меры для повышения его растворимости в средах для культивирования клеток или буферах, прежде, чем станет возможно проведение исследования *in vitro*. Подходы, которые были реализованы для доставки ликопина в клеточные культуры, включали использование органических растворителей, таких как тетрагидрофуран, липосомы, эмульгаторы, липопотеины в фетальной бычьей сыворотке и диспергируемых в воде гранул. Добавление ликопина такими разными способами может вызвать значительные расхождения между данными лабораторий с точки зрения эффективности концентраций ликопина и инкорпорации в клетки.

5. Антиканцерогенное действие ликопина

Доступен ряд эпидемиологических данных о взаимосвязи между риском рака и потреблением ликопина из томатов и томатных продуктов. В эпидемиологическом исследовании (7) обнаружили, что потребление ликопина с пищей коррелирует со снижением риска рака предстательной железы. Это исследование отслеживало пищевые привычки и уровень заболеваемости раком предстательной железы примерно у 48 000 мужчин в течение 4 лет и оценивало более 46 различных фруктов, овощей

и сопутствующих продуктов по частоте их потребления. Из 46 проанализированных фруктов и овощей или продуктов из них, только четыре были существенно связаны с более низким риском рака предстательной железы. Из четырех, томатный соус, помидоры и соус для пиццы, но не клубника, были основными источниками ликопина. Они обнаружили, что у мужчин, которые ели 10 или более порций томатных продуктов в неделю, включая помидоры, томатный соус и соус для пиццы, на 34% меньше вероятность развития рака предстательной железы, а у тех, кто ел 4-7 порций в неделю, вероятность развития рака была снижена на 20%. Томатный соус был самым сильным пищевым прогностическим фактором снижения риска рака предстательной железы (66%) и главным прогностическим фактором, связанным с уровнем ликопина в сыворотке крови. Эта взаимосвязь между потреблением ликопина и более низким риском развития рака предстательной железы не зависела от других факторов и была сильнее для более сложных случаев рака. Потребление других каротиноидов, таких как β -каротин, α -каротин, лютеин и β -криптоксантин, не было связано со снижением риска рака предстательной железы; только ликопин был связан с меньшим риском. Эти результаты показывают, что продукты на основе томатов могут быть особенно полезны для снижения риска развития рака предстательной железы.

Более убедительные доказательства взаимосвязи между потреблением ликопина и более низким риском развития рака предстательной железы получены из исследования «Здоровье врачей», в котором преддиагностические уровни ликопина в плазме у 578 пациентов сравнивались с таковыми в контрольной группе (1294 человека). У мужчин с более высоким уровнем ликопина в плазме общий риск рака предстательной железы снизился примерно на 25%, а риск агрессивного рака предстательной железы - на 44% (64). Взаимосвязь между ликопином и профилактикой развития рака предстательной железы также подтверждается исследованиями, в которых изучались уровни ликопина в плазме человека. В исследовании случай-контроль (5), проведенном с целью изучения ликопина в сыворотке и тканях предстательной железы, а также других основных концентраций каротиноидов у пациентов с раком предстательной железы, значительно более низкие уровни ликопина в сыворотке и тканях (44 и 78% соответственно) наблюдались у пациентов с раком предстательной железы, чем в контрольной группе того же возраста. Концентрации сывороточного и тканевого β -каротина и других каротиноидов не различались в двух группах. Аналогично, в исследовании (65) обнаружили, что ликопин был единственным антиоксидантом, уровень которого был значительно ниже у мужчин, у которых развился рак предстательной железы, по сравнению с контрольной группой соответствующего статуса. Однако другие исследования не обнаружили защитного действия ликопина в сыворотке и потребляемого с пищей ликопина на риск развития рака предстательной железы (66), (67). Таким образом, необходимы дополнительные исследования для выяснения возможных защитных эффектов ликопина против рака предстательной железы. Результаты исследования случай-контроль в Италии (2706 случаев рака полости рта, глотки, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки по сравнению с 2879 случаями контроля) показали, что высокое потребление томатов и продуктов на основе томатов было связано со снижением риска развития рака пищеварительного тракта (особенно желудка, толстой кишки и прямой кишки) (68). Помимо этих эпидемиологических данных о возможном защитном эффекте ликопина против рака, несколько исследований на животных и тканях/ клеточных культурах продемонстрировали антиканцерогенный потенциал ликопина. В исследовании клеточных культур (49) изучали

антипролиферативные свойства ликопина по сравнению с таковыми α - и β -каротина с использованием клеток рака эндометрия, молочной железы и легких человека. Их результаты показывают, что ликопин подавляет рост клеток рака эндометрия, груди и легких, и что α - и β -каротин являлись гораздо менее эффективными ингибиторами роста, чем ликопин. Помимо своего ингибирующего действия на рост клеток рака эндометрия, ликопин также подавлял рост, стимулированный инсулиноподобным фактором роста I. Инсулиноподобные факторы роста являются основными аутокринными/паракринными регуляторами роста клеток рака молочной железы и эндометрия; Таким образом, исследование роли ликопина в этой основной аутокринной/паракринной системе может способствовать пониманию механизма, посредством которого ликопин подавляет рак эндометрия и другие опухоли. В другом исследовании (53), чтобы измерить влияние ликопина на пролиферацию клеточных культур рака предстательной железы человека LNCaP, ликопин был добавлен к клеткам в концентрациях 10K6, 10K5 и 10K4 M и далее им было позволено расти в течение 24, 48, 72 и 96 ч. Концентрации ликопина 10K6 и 10K5 M значительно снижали рост клеток LNCaP через 48, 72 и 96 часов инкубации на 24,4–42,8%. Для дальнейшего определения наличия эффекта «доза-ответ» в последующем эксперименте использовался более низкий диапазон концентраций ликопина (10K9–10K7 M). Ликопин значительно снижал рост клеток, инкубированных в течение 24, 48, 72 или 96 ч. дозозависимым образом. Исследователи (69) изучали влияние длительного приема ликопина на рост и развитие опухоли молочной железы у нерожавших мышей SHN (мышей, генетически предрасположенных к развитию опухолей молочной железы). Они обнаружили, что у мышей, получавших ликопин, отмечалось отсроченное начало и снижение спонтанного роста и развития опухолей молочной железы. Это подавление было связано со снижением активности тимидилатсинтетазы молочной железы, фермента, необходимого для синтеза ДНК, снижения уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови и пролактина, гормона, который, как известно, участвует в развитии рака груди, стимулируя деление клеток. В другом исследовании (70) изучали химиопрофилактический потенциал ликопина в отношении рака на модели мышей, предрасположенных к мульти-органному канцерогенезу (мыши B6C3F1) после инициации. Заболеваемость и множественность аденом легких плюс карцином у мышей-самцов, получавших 50 ч/млн ликопина с питьевой водой, были значительно снижены по сравнению с группой, получавшей 25 ч/млн ликопина, и контрольной группой. Результаты предполагают, что ликопин обладает химиопрофилактическим действием, ограниченным канцерогенезом в легких самцов, при введении мышам B6C3F1 после инициации. У самок эффекта не наблюдалось. В исследовании (71) также изучалось влияние ликопина на вызванный железом окислительный стресс в клетках (подвергшихся воздействию нитрилтриацетата железа). Клетки с добавлением ликопина показали снижение уровней веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) на 86% и снижение уровней 8-оксо-7,8-дигидро-20-дезоксигуанозина (8-oxodGuo) на 77%, что указывает на снижение перекисного окисления липидов и ДНК окисления соответственно. Эти результаты показывают, что ликопин оказывает защитное действие на перекисное окисление липидов и окислительное повреждение ДНК в культуре клеток, демонстрируя защитную роль против образования опухолей, связанных с окислительным повреждением.

Ликопин также может быть полезен в качестве лечебного средства при раке предстательной железы. Это было продемонстрировано результатами рандомизированного клинического исследования (72), оценивающего эффективность добавок ликопина у пациентов с раком предстательной железы. Пациенты получали 15 мг ликопина два раза в день в течение 3 недель перед радикальной простатэктомией. После 3 недель приема добавок у 80% субъектов в группе ликопина были опухоли меньшего размера по сравнению с таковыми

в контрольной группе (45% субъектов), которые не получали добавок. Результаты также показывают, что уровень простат-специфического антигена в плазме снизился на 18% в группе ликопина, тогда как в контрольной группе он увеличился на 14%. Эти результаты предполагают, что ежедневного приема 30 мг ликопина может быть достаточно для модуляции клинических маркеров рака предстательной железы, и он может быть полезен при лечении заболевания. Однако необходимы более масштабные клинические испытания для дальнейшего изучения потенциала ликопина в качестве терапевтического агента при раке предстательной железы.

6. Антиатерогенное действие ликопина

Научные данные показывают, что окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые переносят холестерин в кровоток, играет важную роль в развитии атеросклероза, основного заболевания, приводящего к сердечным приступам и ишемическим инсультам (73). Несколько исследований показывают, что употребление антиоксиданта ликопина, содержащегося в помидорах и томатных продуктах, может снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данные, полученные в результате исследования фактора риска ишемической болезни сердца Куопио (KIND) предполагают, что толщина внутренней стенки кровеносных сосудов и риск инфаркта миокарда были снижены у людей с более высокими концентрациями ликопина в сыворотке и жировой ткани (74). Это открытие предполагает, что концентрация ликопина в сыворотке может играть роль на ранних стадиях атеросклероза. Толстая стенка артерии является признаком раннего атеросклероза, и было отмечено, что повышение толщины интима-медиа позволяет прогнозировать коронарный синдром. Аналогичным образом, взаимосвязь между концентрацией ликопина в плазме и толщиной интима-медиа стенки общей сонной артерии (ССА-ИМТ) была исследована у 520 мужчин и женщин среднего возраста в возрасте 45–69 лет в рамках исследования антиоксидантной добавки для профилактики атеросклероза (ASAP) (75). Низкие уровни ликопина в плазме были связаны с увеличением ССА-ИМТ на 17,8% у мужчин, в то время как у женщин не было значительных различий. Эти данные также предполагают, что низкие концентрации ликопина в плазме связаны с ранним атеросклерозом, о чем свидетельствует повышение ССА-ИМТ у мужчин среднего возраста. Результаты Роттердамского исследования (76) показали умеренную обратную связь между уровнями ликопина в сыворотке крови и атеросклерозом, оцениваемую по наличию кальцифицированных бляшек в брюшной аорте. В исследуемую популяцию вошли 108 пациентов с атеросклерозом аорты и 109 человек из контрольной группы в возрасте 55 лет и старше. Связь между уровнем ликопина в сыворотке крови и атеросклерозом была наиболее выражена среди субъектов, которые курили в настоящее время и в прошлом. Не наблюдалось никакой связи с риском кальцификации аорты для каротиноидов сыворотки α -каротина, β -каротина, лютеина и зеаксантина.

Эти результаты предполагают, что ликопин может играть защитную роль в развитии атеросклероза. Результаты Европейского исследования антиоксидантов, инфаркта миокарда и рака груди (исследование EURAMIC) также показывают, что у мужчин с самыми высокими концентрациями ликопина в биопсии жировой ткани риск инфаркта миокарда снизился на 48% по сравнению с мужчинами с самыми низкими концентрациями ликопина в жировой ткани (77). Известно, что увеличение окисления ЛПНП связано с повышенным риском атеросклероза и ишемической болезни сердца.

В ходе исследований (78), (23) изучали влияние пищевых добавок ликопина на окисление ЛПНП у 19 здоровых людей. Ликопин получали с пищей в виде томатного сока, соуса для спагетти и томатного олеорезина в течение 1 недели каждый. Образцы крови собирали в конце каждого этапа и измеряли TBARS и конъюгированные диены (CD) для оценки окисления ЛПНП. Помимо значительного увеличения уровня ликопина в сыворотке, по крайней мере, в два раза, добавление ликопина значительно снизило перекисное окисление липидов в сыворотке и окисление ЛПНП. Среднее снижение ЛПНП – TBARS и ЛПНП – CD для группы получающей томатные продукты привело к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами с низким потреблением этих продуктов (79).

Результаты показали, что у женщин, потребляющих семь или более порций продуктов на основе томатов, таких как томатный соус и пицца, каждую неделю, почти на 30% был снижен риск общих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой, потребляющей менее одной порции в неделю. Исследователи также обнаружили, что женщины, которые ели более 10 порций в неделю, имели еще более выраженное снижение риска (65%) некоторых исходов ССЗ, таких как сердечный приступ или инсульт. Хотя это и не является статистически значимым, самая сильная связь пищевого ликопина с защитой от сердечно-сосудистых заболеваний была замечена среди женщин со средним потреблением ликопина с пищей 20,2 мг/день, у которых наблюдалось снижение риска заболевания на 33% по сравнению с женщинами с самым низким содержанием ликопина в рационе (3,3 мг/сут). Было также отмечено, что ликопин обладает гипохолестеринемическим действием как *in vivo*, так и *in vitro*. В небольшом исследовании пищевых добавок шесть здоровых мужчин получали ликопин в дозе 60 мг/день в течение 3 месяцев. В конце периода лечения *in vivo* наблюдалось значительное снижение уровня холестерина ЛПНП на 14% без влияния на концентрацию холестерина ЛПВП (38). В том же исследовании авторы изучали гипохолестеринемический эффект ликопина на макрофагах *in vitro*. Инкубация клеток макрофагов с ликопином *in vitro* привела к снижению синтеза холестерина на 73%. Эти результаты предполагают, что ликопин подавляет синтез холестерина у макрофагов, ингибируя клеточную ГМГ-КоА редуктазу, фермент, ограничивающий скорость синтеза холестерина *in vitro*. Окислительный стресс и экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках сосудов считаются важными особенностями патогенеза атеросклероза, и некоторые питательные вещества, обладающие антиоксидантными свойствами, могут защищать эндотелиальные клетки, вмешиваясь в вызванную цитокинами дисфункцию эндотелиальных клеток; (80), (81) исследовали *in vitro* влияние пяти наиболее распространенных каротиноидов плазмы — α -каротина, β -каротина, лютеина, зеаксантина и ликопина - на экспрессию ключевых молекул адгезии, участвующих в процессе атеросклероза, и определили последующее связывание моноцитарных клеток U937, когда каротиноиды инкубировали с эндотелиальными клетками аорты человека (НАЕС). В то время как другие каротиноиды были неэффективны, ликопин ослаблял стимулированную интерлейкином-1b и спонтанную адгезию эндотелиальных клеток аорты человека к моноцитарным клеткам U937 на 20 и 25% соответственно. Таким образом, среди всех протестированных каротиноидов ликопин оказался наиболее эффективным в снижении как адгезии эндотелиальных клеток аорты человека к моноцитам, так и экспрессии адгезивных молекул на поверхности клетки. Эти результаты предполагают важную роль ликопина в ослаблении атерогенеза и согласуются с результатами исследований, связывающих ликопин с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

7. Модели *in vivo*

О действии ликопина *in vivo* впервые сообщили Линдберг коллеги в 1959 году. Группа показала, что употребление ликопина привело к увеличению выживаемости мышей, ранее подвергавшихся радиации, и снижению частоты радиационно-индуцированных опухолей брюшины (82, 83). Тем не менее, исследования на животных, посвященные влиянию ликопина на рак предстательной железы, не проводились до тех пор, пока не были опубликованы первые исследования, связывающие ликопин или продукты из томатов с противоопухолевым действием у пациентов с раком предстательной железы. Хотя до сих пор было проведено множество клинических исследований, опубликовано лишь несколько доклинических исследований *in vivo*. В августе 2011 г. Ilic и соавт. идентифицировали 64 клинических исследования (84), тогда как в то же время было опубликовано только 12 исследований, изучающих влияние ликопина на рак предстательной железы на животных моделях (85), (86), (87), (88), (89), (90).), (91), (92), (93), (94). В начале 2000-х годов использовались в основном изогенные и химически индуцированные модели рака предстательной железы. Imaida и соавт. были первыми, кто протестировал химиопрофилактическую эффективность ликопина на модели химически индуцированного рака предстательной железы у крыс (шестинедельные самцы крыс F344) (89). После воздействия канцерогена 3,2'-диметил-4-аминобифенола в течение 20 недель, в базальную диету (Oriental MF; Oriental Yeast co. Ltd, Токио, Япония) был включен ликопин, очищенный из экстрактов томатов (99,9%, LycoRed™, Беэр-Шева, Израиль) в дозировке 15–45 ч./млн. в течение 40 недель. Авторы обнаружили значительное снижение частоты интраэпителиальной неоплазии предстательной железы и карциномы вентральной предстательной железы у животных, получавших ликопин. Однако эти результаты не были воспроизводимы в последующих экспериментах (89). Guttenplan с соавторами изучили влияние богатого ликопином олеорезина томатов на бензо[а]пирен-индуцированный мутагенез у шестинедельных самцов мышей *lac Z* (88). Добавка состояла в основном из 3,7% суспензии ликопина (69 мМ) в триглицеридах со средней длиной цепи (Cognis Corporation, ЛаГранж, Иллинойс, США). Суспензия содержала различные другие природные каротиноиды, извлеченные из томатов (0,3% фитофлуена, 0,44% Z- каротина, 0,47% 2,6-циклоликопин-1,5-диола и 1,2% β-каротина), и была включена в корм AIN-76A в концентрации 7 и 14 г/кг пищи в течение восьми недель параллельно с воздействием канцерогенов. Канцероген-индуцированный туморогенез в предстательной железе групп, получавших ликопин, был снижен по сравнению с контрольной группой, не получавшей ликопин. Однако различия не были значительными (88). В 2003 году Voileau и соавт. показали, что добавление вододиспергируемых шариков синтетического ликопина (Hoffman-La Roche, Базель, Швейцария) в концентрации 2,5 г шариков/кг корма AIN-93G не оказывало влияния на выживаемость самцов крыс Wistar, для которых специфичен рак предстательной железы. Для того, чтобы индуцировать канцерогенез, они предварительно получали ципротерон, тестостерон и N-метил-N-нитрозомочевину (86). Однако авторы обнаружили, что порошок, полученный из термически обработанной томатной пасты (Armor/Del Monte Foods, Сан-Франциско, Калифорния, США), включенный в рацион в той же концентрации, что и синтетический ликопин, способен увеличивать выживаемость (86). Siler и соавторы использовали линию клеток MatLyLu для выявления опухолей предстательной железы у самцов крыс Copenhagen в возрасте 8–10 недель (91). Включенное синтетического

ликопина в дозе 200 ч/млн (ликопин 5% TG, DSM Nutritional Products, Базель, Швейцария) в стандартную базальную диету (Kliba #2019, ProvimiKliba AG, Kaiseraugst, Швейцария) в течение четырех недель, привело к значительному увеличению некротической области в опухолях по сравнению с животными, не получавшими ликопин. Таким образом, авторы предположили, что ликопин может приводить к уменьшению массы опухоли предстательной железы (91). Эта же группа обнаружила, что синтетический ликопин вызывает антиандрогенные и противовоспалительные эффекты как в раковых, так и в здоровых тканях предстательной железы (92). Venkateswaran и соавт. были первыми, кто использовал модель трансгенных мышей для исследования воздействия ликопина на рак предстательной железы (93). Они включили смесь антиоксидантов, содержащую 800 МЕ витамина Е, 200 мкг селена и 50 мг ликопина, в стандартный корм (Purina Mills Test Diet, Ричмонд, Индиана, США). Через 25 недель они подвергли животных эвтаназии и наблюдали четырехкратное снижение заболеваемости раком предстательной железы по сравнению с мышами, не получавшими добавку. К сожалению, авторы не предоставили никакой информации о лекарственной форме используемых антиоксидантов. Вклад различных микроэлементов также не оценивался (93). В 2005 году Tang и соавт. (58) проанализировали влияние природного ликопина на рост андроген независимых клеток рака предстательной железы человека DU145 после подкожной инъекции (1×10^7 клеток/ 100 мкл Matrigel™) в бок самцов бестимусных мышей BALB/c в возрасте 4–6 недель. Используемая рецептура состояла из >95% чистого ликопина с 6% олеорезина ликопина, экстрагированного из томатов. После инъекции опухолевых клеток мышам вводили через желудочный зонд пять дней в неделю различные дозы ликопина (0, 10, 100 и 300 мг/кг веса тела) в течение восьми недель. Авторы показали снижение роста опухоли на 55,6% и 75,8% у мышей, получавших 100 мг и 300 мг ликопина. У мышей, которым вводили клетки DU145, предварительно обработанные 20 мкм/л ликопина, не было обнаружено никакого опухолевого образования через один месяц (58). Canene-Adams и соавт. имплантировали опухолевую ткань Dunning R3327-H с Matrigel™ (100 мг опухолевой ткани/мл Matrigel™) в бок четырехнедельных самцов крыс Copenhagen (87). Гранулы синтетического ликопина (ликопин 5% TG, DSM Nutritional Products, Базель, Швейцария) или порошок, полученный из томатов (Gilroy Foods, Gilroy, CA, USA), были включены в диету на основе AIN 93G, и прием добавок начали за месяц до трансплантации опухолевой ткани. Анализ опухоли через 18 недель после трансплантации опухоли показал, что 23 нмоль или 224 нмоль синтетических гранул ликопина на 1 грамм корма незначительно снижали массу опухоли, тогда как томатный порошок в дозировке 13 нмоль на 1 грамм корма был способен значительно снизить массу опухолей по сравнению с контрольной группой (87). В 2010 году Konijeti и соавт. (95) использовали модель TRAMP для сравнения действия гранул ликопина (ликопин 10%, DSM Nutritional Products, Парсиппани, Нью-Джерси, США) и томатной пасты (Campbell's Soup Company, Камден, Нью-Джерси, США) на частоту развития рака предстательной железы. Обе добавки были включены в базовую диету AIN 93 в дозировке 100 мг ликопина/кг корма с момента отъема. В отличие от ранее опубликованных исследований (86), (96), авторы обнаружили значительное снижение заболеваемости раком предстательной железы у животных, получавших синтетический ликопин, но не у животных, получавших томатную пасту (95). В 2011 году Тан и соавторы (85) исследовали влияние синтетического ликопина и доцетаксела на выживаемость и скорость роста ксенотрансплантатов опухолей. Клетки рака предстательной железы DU145 инъецировали в концентрации 1×10^6

клеток/100 мкл фосфатно-солевого буфера в правый бок безтимусных мышей *NCR-ni/ni*. После того, как опухоли достигли размера примерно 200 мм³, мыши получали либо 15 мг/кг массы тела синтетического микрокапсулированного ликопина (Lycovit™ 10% CWD, BASF Corporation, Шривпорт, Луизиана, США) через желудочный зонд, либо внутривнутрибрюшинные инъекции доцетаксела или их комбинацию. Доцетаксел плюс ликопин приводил к значительно более высокой регрессии опухолей и увеличению выживаемости по сравнению с одним доцетакселом. Синтетический ликопин был способен увеличивать противоопухолевую способность доцетаксела, даже когда он давался в субоптимальных дозах. Однако один ликопин не влиял на регресс опухолей или выживаемость (85). Yang и его коллеги имплантировали клетки рака предстательной железы человека PC3 (1 × 10⁷ клеток/100 мкл фосфатно-солевого буфера) в бок бестимусных мышей в возрасте 6–8 недель (94). Затем мышам вводили через зонд 4 или 16 мг/кг массы тела ликопина (97%, Wako Pure Chemical Industries, Япония; получен из томатов) или 16 мг/кг β-каротина, суспендированного в кукурузном масле, дважды в день в течение семи недель. Авторы показали, что как ликопин, так и β-каротин способны значительно уменьшить объем и вес опухоли по сравнению с контрольной группой, не получавшей добавок. Было отмечено, что эффект ликопина зависит от дозировки (94). Результаты ранее опубликованных исследований на животных в значительной степени противоречивы. Это в основном связано с неоднородностью используемых рецептур ликопина и моделей животных. Рецептуры ликопина варьируются от синтетического ликопина до очищенного ликопина природного происхождения и неочищенного томатного порошка или смесей различных веществ. Необходимо рассмотреть несколько других важных вопросов, таких как дозировка, форма и биодоступность активного компонента, а также время лечения. Тем не менее, доклинические данные убедительно свидетельствуют о противоопухолевой активности ликопина и его различных составов, как отдельно, так и в сочетании с другими веществами.

8. Клинические исследования

Интерес к ликопину и его потенциальной защитной роли в предотвращении хронических заболеваний во многом проистекает из эпидемиологических наблюдений за здоровыми и подверженными риску группами населения. В настоящее время знания в большей степени базируются на данных, полученных на основе оценок питания или показателях плазмы крови в отношении хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования по изучению роли ликопина в отношении хронических заболеваний были сосредоточены в первую очередь на раковых заболеваниях. Было высказано предположение, что средиземноморская диета, богатая фруктами и овощами, включая томаты, связана с более низкой заболеваемостью раком в этом регионе (97). В ряде эпидемиологических исследований было обнаружено, что потребление томатов и томатных продуктов с пищей связано с более низким риском развития различных видов рака (98). В проспективном когортном исследовании Colditz и соавт. (99) исследовали частоту употребления различных видов овощей и смертность от рака у 1271 пожилого человека из штата Массачусетс. Высокое потребление томатов было связано с 50% снижением смертности от рака всех локализаций. Морковь и другие богатые каротиноидами овощи не оказали никакого эффекта (99). Наиболее впечатляющие результаты были получены в ходе когортного исследования специалистов здравоохранения в США, в ходе которого оценивалось влияние различных каротиноидов и ретинола в отношении риска развития рака предстательной железы

при помощи опросника о частоте приема пищи (7). Оценочное потребление ликопина из различных томатных продуктов, а не других каротиноидов, было обратно пропорционально риску развития рака предстательной железы.

Снижение риска почти на 35% наблюдалось при частоте потребления 10 или более порций томатных продуктов в неделю, а защитные эффекты были еще сильнее при более запущенном или агрессивном раке предстательной железы (7). Аналогичным образом уровни ликопина в сыворотке и тканях были обратно связаны с риском развития рака предстательной железы в недавних исследованиях случай-контроль и когортных исследованиях (5), (65). Примечательно, что в этих исследованиях не наблюдалось значительной связи с другими основными каротиноидами, включая β -каротин (5), (65). Высокое потребление томатов было устойчиво связано со снижением риска рака пищеварительного тракта (особенно рака желудка, толстой и прямой кишки) в исследовании случай-контроль, проведенном в Италии, где в группе случая были пациенты с гистологически подтвержденным раком полости рта, глотки, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, а в контрольной группе были пациенты с состояниями, не связанными с данными заболеваниями (68). Аналогичным образом, некоторые исследователи в ходе эпидемиологических наблюдений сообщили об обратной связи между ликопином (предполагаемое потребление или уровни в сыворотке) и риском развития рака груди. Однако эти наблюдения не были подтверждены другими исследователями (100),(101),(102). В недавнем исследовании «случай-контроль», проведенном Банком сыворотки рака молочной железы в Колумбии, штат Миссури, только ликопин в сыворотке показал значимую обратную взаимосвязь с риском развития рака молочной железы. Ни один другой антиоксидант не показал такого результата (103). В другом исследовании «случай-контроль» потребление ликопина с пищей, а также уровни ликопина в сыворотке крови показали обратную связь с риском цервикальной интраэпителиальной неоплазии (104). В когортном исследовании было обнаружено, что уровни ликопина в сыворотке обратно пропорциональны риску развития рака мочевого пузыря (105). По всей видимости, риск развития рака обратно пропорционален ликопиновому статусу, который можно повысить с помощью источников пищи, богатых этим каротиноидом, а также с помощью пищевых добавок. Giovannucci (98) недавно проанализировал 72 эпидемиологических исследования, включая экологические, случай-контроль, исследования рациона питания и исследования образцов крови, посвященные томатам, продуктам на основе томатов, ликопину и онкологическим заболеваниям. Значительное количество проанализированных исследований продемонстрировало обратную зависимость между потреблением томатов или уровнем ликопина в плазме и раком. Наиболее сильные ассоциации наблюдались для рака предстательной железы, легких и желудка. Однако в отношении рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, пищевода, слизистой оболочки полости рта, груди и шейки матки ассоциации были только предполагаемыми. Эти результаты были устойчивы во многих различных популяциях и с использованием нескольких различных дизайнов исследований. Ни одно из проанализированных исследований не показало повышенного риска рака (98). Было высказано предположение, что окисление ЛПНП, переносящего холестерин в кровотоки, играет важную роль в возникновении атеросклероза, основного заболевания, приводящего к сердечному приступу и ишемическим инсультам (106, 107). Считается, что антиоксидантные питательные вещества замедляют прогрессирование атеросклероза из-за их способности ингибировать разрушительные окислительные процессы (78), (107), (108). Несколько эпидемиологических исследований предоставили доказательства защитного действия витамина Е, которое было приписано его

антиоксидантным свойствам (108), (109), (110), (111). Однако многие исследования диетических вмешательств с участием альфа-токоферола или β -каротина не дали окончательных результатов.

Подобные исследования с ликопином не проводились. В недавнем многоцентровом исследовании «случай-контроль» (EURAMIC) оценивалась взаимосвязь между антиоксидантным статусом жировой ткани (α - и β -каротин и ликопин) и острым инфарктом миокарда (77). Испытуемые были набраны из 10 европейских стран, чтобы максимизировать вариабельность воздействия в рамках исследования. После корректировки с учетом ряда диетических переменных было обнаружено, что защитным действием обладает только ликопин, а не β -каротин (77). Защитный потенциал ликопина был максимальным среди людей с наибольшим накоплением полиненасыщенных жиров, что подтверждает антиоксидантную теорию (77). Аналогичным образом более низкие уровни ликопина в крови были также связаны с повышенным риском и смертностью от ишемической болезни сердца в перекрестном исследовании сопутствующих заболеваний, сравнивающем популяции Литвы и Швеции, показывающее различные уровни смертности от ишемической болезни сердца (112).

Ограничения эпидемиологических исследований, проведенных на сегодняшний день, включают гетерогенную популяцию, уровни каротиноидов в сыворотке крови, продолжительность исследования и биомаркеры заболевания. В дальнейших исследованиях следует рассмотреть эти переменные, чтобы более точно определить роль ликопина в профилактике заболеваний. Хотя существуют убедительные эпидемиологические данные в поддержку роли ликопина в профилактике рака и сердечно-сосудистых заболеваний, они представляют собой лишь наводящие на размышления, а не экспериментальные доказательства. На сегодняшний день было проведено очень ограниченное количество интервенционных исследований на людях, где изучалась эффективность применения ликопина для снижения риска развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Было высказано предположение, что окислительное повреждение липидов, белков и ДНК участвует в возникновении и прогрессировании рака и сердечно-сосудистых заболеваний (42), (113). У людей, соблюдающих диету без ликопина в течение двух недель, наблюдалась потеря 50% ликопина в сыворотке с увеличением окисления липидов (TBARS) на 25% (114). Было отмечено, что потребление овощных и томатных соков, содержащих ликопин, снижает разрывы ДНК у здоровых людей (30). Исследования с участием здоровых людей в нашей лаборатории показали, что ликопин из традиционных томатных продуктов легко усваивается, повышает уровень ликопина в сыворотке и снижает окислительное повреждение липидов, липопротеинов, белков и ДНК (23), (45). Уровень потребления томатных продуктов, используемых в этом исследовании, составлял от одной до двух порций в день (126 г соуса для спагетти или 500 мл томатного сока в день); это было легко достижимо и соответствовало текущим диетическим рекомендациям, касающимся здорового питания. Есть предположения, что добавка томатного экстракта в форме капсул снижала уровень ПСА у пациентов с раком предстательной железы (115). В небольшом клиническом исследовании с участием шести мужчин, пищевая добавка ликопина (60 мг/сут в течение трех месяцев) вызвала 14% снижение уровня ЛПНП в плазме и, таким образом, действовала как умеренный гипохолестеринемический агент (38).

9. Выводы

Существует большая потребность в хорошо спланированных интервенционных исследованиях на людях, которые учитывали бы дизайн исследований, включая выбор субъектов, конкретные маркеры анализа, уровни тестируемых каротиноидов, метаболизм и изомеризацию ликопина и их биологическое значение.

Только благодаря таким исследованиям наше понимание противоопухолевой роли, которую играет ликопин томатов, будет улучшено и поможет нам разработать дополнительные стратегии для профилактики, лечения и ведения пациентов с раком легких.

Попытки повторить противоопухолевую активность ликопина на животных моделях были в некоторых случаях весьма значительными и показали интересные данные, предполагающие способность ликопина снижать скорость роста опухоли и увеличивать выживаемость животных. Последние систематические обзоры могут показать, что ликопин способен снижать уровни ПСА в сыворотке у пациентов с гиперплазией или раком предстательной железы, демонстрируя его влияние на пролиферирующие клетки предстательной железы [81,99].

Рекомендуемая суточная доза ликопина составляет 35 мг. Ее можно получить, выпив два стакана томатного сока или сочетая томатные продукты (Rao and Agarwal, 2000). Эти продукты могут иметь как химиопрофилактическую, так и химиотерапевтическую ценность. Ликопин продемонстрировал явные антиоксидантные и антиканцерогенные эффекты на клеточном уровне, и определенно способствует благотворному влиянию на здоровья при потреблении томатных продуктов.

Он легко всасывается из разных источников пищи, распределяется по разным тканям и сохраняет свои антиоксидантные свойства в организме. Предполагается, что он обладает антипролиферативным, антиканцерогенным и антиатерогенным действием.

Недавний метаанализ эпидемиологической литературы показал, что более высокие уровни потребления ликопина в сыворотке крови связаны со снижением риска некоторых видов рака у человека. Хотя считается, что биологические эффекты ликопина в первую очередь связаны с его антиоксидантными свойствами, выявляются и другие механизмы.

Необходимы дополнительные механистические исследования, а также контролируемые клинические интервенционные испытания с участием здоровых субъектов, субъектов с высоким риском рака и сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациентов с хроническими заболеваниями, чтобы полностью понять его влияние на укрепление здоровья и установить четкие диетические рекомендации.

10. Литература

1. Dewanto V, Wu X, Adom KK, Liu RH. Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(10):3010-4.
2. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao D-Y, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Experimental Biology and Medicine*. 2002;227(10):845-51.
3. Sharoni Y, Danilenko M, Levy J. Molecular mechanisms for the anticancer activity of the carotenoid lycopene. *Drug development research*. 2000;50(3-4):448-56.
4. Khan N, Adhami VM, Mukhtar H. Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of cancer. *Biochemical pharmacology*. 2008;76(11):1333-9.
5. Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study. *Nutrition and cancer*. 1999;33(2):159-64.
6. Baysal T, Ersus S, Starmans D. Supercritical CO₂ extraction of β -carotene and lycopene from tomato paste waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000;48(11):5507-11.
7. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retino in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the national cancer institute*. 1995;87(23):1767-76.
8. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Archives of Biochemistry and biophysics*. 1996;336(1):1-9.
9. Boileau AC, Merchen NR, Wasson K, Atkinson CA, Erdman JW. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *The Journal of nutrition*. 1999;129(6):1176-81.
10. Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(4):712-8.
11. Shi J, Maguer ML. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2000;40(1):1-42.
12. Weisburger JH. Lycopene and tomato products in health promotion. *Experimental Biology and Medicine*. 2002;227(10):924-7.
13. Wu K, Schwartz SJ, Platz EA, Clinton SK, Erdman JW, Ferruzzi MG, et al. Variations in plasma lycopene and specific isomers over time in a cohort of US men. *The Journal of nutrition*. 2003;133(6):1930-6.
14. Liu D, Shi J, Ibarra AC, Kakuda Y, Xue SJ. The scavenging capacity and synergistic effects of lycopene, vitamin E, vitamin C, and β -carotene mixtures on the DPPH free radical. *LWT-Food Science and Technology*. 2008;41(7):1344-9.

15. Shi J, Qu Q, Kakuda Y, Xue SJ, Jiang Y, Koide S, et al. Investigation of the antioxidant and synergistic activity of lycopene and other natural antioxidants using LAME and AMVN model systems. *Journal of food composition and analysis*. 2007;20(7):603-8.
16. Truscott T. β -Carotene and disease: a suggested pro-oxidant and anti-oxidant mechanism and speculations concerning its role in cigarette smoking. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1996;35(3):233-5.
17. Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Archives of Biochemistry and biophysics*. 2001;385(1):20-7.
18. Yeum K-J, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2004;430(1):97-103.
19. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS letters*. 1998;427(2):305-8.
20. Edge R, Land EJ, McGarvey D, Mulroy L, Truscott TG. Relative one-electron reduction potentials of carotenoid radical cations and the interactions of carotenoids with the vitamin E radical cation. *Journal of the American Chemical Society*. 1998;120(17):4087-90.
21. Scheer H. The pigments. *Light-harvesting antennas in photosynthesis*: Springer; 2003. p. 29-81.
22. Krinsky NI, Yeum K-J. Carotenoid-radical interactions. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;305(3):754-60.
23. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids*. 1998;33(10):981-4.
24. Kiokias S, Gordon MH. Antioxidant properties of carotenoids in vitro and in vivo. *Food Reviews International*. 2004;20(2):99-121.
25. Böhm F, Edge R, Land EJ, McGarvey DJ, Truscott TG. Carotenoids enhance vitamin E antioxidant efficiency. *Journal of the American Chemical Society*. 1997;119(3):621-2.
26. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(6):459-516.
27. Walter P, Hornig D, Moser U. *Functions of vitamins beyond recommended dietary allowances*: Karger Medical and Scientific Publishers; 2001.
28. Shixian Q, Dai Y, Kakuda Y, Shi J, Mittal G, Yeung D, et al. Synergistic anti-oxidative effects of lycopene with other bioactive compounds. *Food Reviews International*. 2005;21(3):295-311.
29. Castro I, Barros SM, Marquez UL, Motizuki M, Sawada TH. Optimization of the antioxidant capacity of a mixture of carotenoids and α -tocopherol in the development of a nutritional supplement. *Food research international*. 2005;38(8):861-6.
30. Pool-Zobel B, Bub A, Müller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods.

- Carcinogenesis. 1997;18(9):1847-50.
31. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1989;274(2):532-8.
 32. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore BJ, et al. cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1996;5(10):823-33.
 33. Levin G, Yeshurun M, Mokady S. In vivo antiperoxidative effect of 9-cis β -carotene compared with that of the all-trans isomer. 1997.
 34. Hadley CW, Clinton SK, Schwartz SJ. The consumption of processed tomato products enhances plasma lycopene concentrations in association with a reduced lipoprotein sensitivity to oxidative damage. *The Journal of nutrition*. 2003;133(3):727-32.
 35. Obermüller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, Van der Vliet A, Valacchi G, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *The Journal of nutrition*. 2003;133(11):3356-60.
 36. Hwang ES, Bowen PE. Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. *Biofactors*. 2005;23(2):97-105.
 37. Hantz HL, Young LF, Martin KR. Physiologically attainable concentrations of lycopene induce mitochondrial apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Experimental Biology and Medicine*. 2005;230(3):171-9.
 38. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and β -carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;233(3):658-62.
 39. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(2):456S-60S.
 40. Omoni AO, Aluko RE. The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review. *Trends in Food Science & Technology*. 2005;16(8):344-50.
 41. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Canadian Medical Association Journal*. 2000;163(6):739-44.
 42. Pincemail J. Free radicals and antioxidants in human diseases. *Analysis of free radicals in biological systems*: Springer; 1995. p. 83-98.
 43. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(12):5258-65.
 44. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS letters*. 1996;384(3):240-2.
 45. Rao A, Agarwal S. Bioavailability and in vivo antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer. 1998.

46. Muzandu K, Ishizuka M, Sakamoto KQ, Shaban Z, El Bohi K, Kazusaka A, et al. Effect of lycopene and β -carotene on peroxy-nitrite-mediated cellular modifications. *Toxicology and applied pharmacology*. 2006;215(3):330-40.
47. Muzandu K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Lycopene and beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage. *Japanese Journal of Veterinary Research*. 2005;52(4):173-84.
48. Park YO, Hwang ES, Moon TW. The effect of lycopene on cell growth and oxidative DNA damage of Hep3B human hepatoma cells. *Biofactors*. 2005;23(3):129-39.
49. Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either α -carotene or β -carotene. 1995.
50. Chalabi N, Le Corre L, Maurizis JC, Bignon Y, Bernard-Gallon D. The effects of lycopene on the proliferation of human breast cells and BRCA1 and BRCA2 gene expression. *European Journal of Cancer*. 2004;40(11):1768-75.
51. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, Minervini F, Zacheo G. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). *Toxicology in vitro*. 2007;21(2):217-23.
52. Hwang E-S, Bowen PE. Cell cycle arrest and induction of apoptosis by lycopene in LNCaP human prostate cancer cells. *Journal of medicinal food*. 2004;7(3):284-9.
53. Kim L, Rao AV, Rao LG. Effect of lycopene on prostate LNCaP cancer cells in culture. *Journal of medicinal food*. 2002;5(4):181-7.
54. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *The Journal of nutrition*. 2002;132(12):3754-9.
55. Pastori M, Pfander H, Boscoboinik D, Azzi A. Lycopene in association with α -tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;250(3):582-5.
56. Reddy MK, Alexander-Lindo RL, Nair MG. Relative inhibition of lipid peroxidation, cyclooxygenase enzymes, and human tumor cell proliferation by natural food colors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53(23):9268-73.
57. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H. Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2007;61(6):366-9.
58. Tang L, Jin T, Zeng X, Wang J-S. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):287-90.
59. Palozza P, Colangelo M, Simone R, Catalano A, Boninsegna A, Lanza P, et al. Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines. *Carcinogenesis*. 2010;31(10):1813-21.
60. Burgess LC, Rice E, Fischer T, Seekins JR, Burgess TP, Sticka SJ, et al. Lycopene has limited effect

- on cell proliferation in only two of seven human cell lines (both cancerous and noncancerous) in an in vitro system with doses across the physiological range. *Toxicology in vitro*. 2008;22(5):1297-300.
61. Huang C-S, Shih M-K, Chuang C-H, Hu M-L. Lycopene inhibits cell migration and invasion and upregulates Nm23-H1 in a highly invasive hepatocarcinoma, SK-Hep-1 cells. *The Journal of nutrition*. 2005;135(9):2119-23.
 62. Hwang E-S, Lee HJ. Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Experimental Biology and Medicine*. 2006;231(3):322-7.
 63. Huang C-S, Fan Y-E, Lin C-Y, Hu M-L. Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2007;18(7):449-56.
 64. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci EL, editors. *What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology*. Seminars in cancer biology; 1998: Elsevier.
 65. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels results of a prospective analysis. *Cancer research*. 1999;59(6):1225-30.
 66. Key T, Silcocks P, Davey G, Appleby P, Bishop D. A case-control study of diet and prostate cancer. *British journal of cancer*. 1997;76(5):678.
 67. Nomura A, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE. Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1997;6(7):487-91.
 68. Franceschi S, Bidoli E, Vecchia CL, Talamini R, D'Avanzo B, Negri E. Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. *International Journal of Cancer*. 1994;59(2):181-4.
 69. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumour development in SHN virgin mice. *Anticancer research*. 1994;15(4):1173-8.
 70. Kim DJ, Takasuka N, Kim JM, Sekine K, Ota T, Asamoto M, et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU and DMH. *Cancer letters*. 1997;120(1):15-22.
 71. Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000;383(1):56-9.
 72. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001;10(8):861-8.
 73. Rao A. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2002;227(10):908-13.
 74. Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssönen K, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Serum lycopene

- concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):133-8.
75. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Salonen R, Salonen JT. Low plasma lycopene concentration is associated with increased intima-media thickness of the carotid artery wall. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(12):2677-81.
76. Klipstein-Grobusch K, Launer L, Geleijnse J, Boeing H, Hofman A, Witteman J. Serum carotenoids and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):49-56.
77. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AF, et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(8):618-26.
78. PARTHASARATHY S. Mechanisms by which dietary antioxidants may prevent cardiovascular diseases. *Journal of Medicinal Food*. 1998;1(1):45-51.
79. Sesso HD, Liu S, Gaziano JM, Buring JE. Dietary lycopene, tomato-based food products and cardiovascular disease in women. *The Journal of nutrition*. 2003;133(7):2336-41.
80. Hennig B, Toborek M, McClain CJ, Diana JN. Nutritional implications in vascular endothelial cell metabolism. *Journal of the American College of Nutrition*. 1996;15(4):345-58.
81. Martin K, Wu D, Meydani M. The effect of carotenoids on the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):265-74.
82. Forssberg A, Lingen C, Ernster L, Lindberg O. Modification of the X-irradiation syndrome by lycopene. *Experimental Cell Research*. 1959;16(1):7-14.
83. Lingen C, Ernster L, Lindberg O. The promoting effect of lycopene on the non-specific resistance of animals. *Experimental cell research*. 1959;16(2):384-93.
84. Hadiani MR, Farhangi R, Soleimani H, Rastegar H, Cheraghali AM. Evaluation of heavy metals contamination in Iranian foodstuffs: canned tomato paste and tomato sauce (ketchup). *Food Additives & Contaminants: Part B*. 2014;7(1):74-8.
85. Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau AR, Xie J, Fruehauf J, Lilly M, et al. Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels. *Neoplasia*. 2011;13(2):108-19.
86. Boileau TW-M, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman Jr JW, Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(21):1578-86.
87. Canene-Adams K, Lindshield BL, Wang S, Jeffery EH, Clinton SK, Erdman JW. Combinations of tomato and broccoli enhance antitumor activity in dunning r3327-h prostate adenocarcinomas. *Cancer research*. 2007;67(2):836-43.
88. Guttenplan JB, Chen M, Kosinska W, Thompson S, Zhao Z, Cohen LA. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo [a] pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of

- the lacZ mouse. *Cancer letters*. 2001;164(1):1-6.
89. Imaida K, Tamano S, Kato K, Ikeda Y, Asamoto M, Takahashi S, et al. Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2001;22(3):467-72.
90. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The US Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(14):1074-85.
91. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *The FASEB journal*. 2004;18(9):1019-21.
92. Siler U, Herzog A, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, Hunziker PB, et al. Lycopene effects on rat normal prostate and prostate tumor tissue. *The Journal of nutrition*. 2005;135(8):2050S-2S.
93. Venkateswaran V, Fleshner NE, Sugar LM, Klotz LH. Antioxidants block prostate cancer in lady transgenic mice. *Cancer research*. 2004;64(16):5891-6.
94. Yang CM, Yen YT, Huang CS, Hu ML. Growth inhibitory efficacy of lycopene and β -carotene against androgen-independent prostate tumor cells xenografted in nude mice. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(4):606-12.
95. Konijeti R, Henning S, Moro A, Sheikh A, Elashoff D, Shapiro A, et al. Chemoprevention of prostate cancer with lycopene in the TRAMP model. *The Prostate*. 2010;70(14):1547-54.
96. Canene-Adams K. Review: The tomato as a functional food. *J Nutr*. 2005;134:1226-30.
97. La Vecchia C. Mediterranean epidemiological evidence on tomatoes and the prevention of digestive-tract cancers. *Experimental Biology and Medicine*. 1998;218(2):125-8.
98. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *Journal of the national cancer institute*. 1999;91(4):317-31.
99. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett W, Rosner B, Posner B, et al. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *The American journal of clinical nutrition*. 1985;41(1):32-6.
100. Potischman N, McCulloch CE, Byers T, Nemoto T, Stubbe N, Milch R, et al. Breast cancer and dietary and plasma concentrations of carotenoids and vitamin A. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(5):909-15.
101. Järvinen R, Knekt P, Seppänen R, Teppo L. Diet and breast cancer risk in a cohort of Finnish women. *Cancer letters*. 1997;114(1):251-3.
102. Zhang S, Tang G, Russell RM, Mayzel KA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Measurement of retinoids and carotenoids in breast adipose tissue and a comparison of concentrations in breast cancer cases and control subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;66(3):626-32.
103. Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, Potischman N, Miller R, Schussler N, et al. Relationships of

- serum carotenoids, retinol, α -tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). *Cancer Causes & Control*. 1998;9(1):89-97.
104. Van Eenwyk J, Davis FG, Bowen PE. Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*. 1991;48(1):34-8.
105. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, α -tocopherol, β -carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Research*. 1989;49(21):6144-8.
106. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *The Lancet*. 1994;344(8925):793-5.
107. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum J. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annual review of medicine*. 1992;43(1):219-25.
108. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *Jama*. 1995;273(23):1849-54.
109. Morris DL, Kritchevsky SB, Davis C. Serum carotenoids and coronary heart disease: The lipid research clinics coronary primary prevention trial and follow-up study. *Jama*. 1994;272(18):1439-41.
110. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(20):1450-6.
111. Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(4):559-65.
112. Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z, Abaravicius A, Razinkovienė L, Elinder LS, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *Bmj*. 1997;314(7081):629.
113. Haliwell B. Free radicals antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet*. 1994;344(7):21-724.
114. Rao A, Agarwal S. Effect of diet and smoking on serum lycopene and lipid peroxidation. *Nutrition research*. 1998;18(4):713-21.
115. Kucuk O, Sakr W, Sarkar F, Djuric Z, Li Y, Velazquez F, et al. Lycopene supplementation in men with prostate cancer (PCa) reduces grade and volume of preneoplasia (PIN) and tumor, decreases serum PSA and modulates biomarkers of growth and differentiation. Karmano Cancer Institute, Wayne State University, Detroit, MI. 1999.