

В.Г. Беспалов^{1,2}, И.А. Туманян², В.А. Романов^{1,2}, Н.В. Баракова², А.В. Федоров²

КАРОТИНОИД ЛИКОПИН: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ И ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ

¹ ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, Санкт-Петербург

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург

В обзорной статье рассмотрены механизмы и биологическая активность пищевого каротиноида ликопина, его содержание в продуктах питания, возможности применения для профилактики и лечения онкологических и неонкологических заболеваний. Показано лечебно-профилактическое действие ликопина на рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы (РПЖ) и злокачественные опухоли других локализаций. Рассматриваются возможности применения ликопина для патогенетического лечения мастопатии и профилактики РМЖ, патогенетического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и профилактики РПЖ. Описано лечебно-профилактическое действие ликопина на сердечно-сосудистые и другие заболевания. Сделано заключение об эффективности и безопасности ликопина, перспективности его применения для профилактики и в комплексном лечении онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Ключевые слова: ликопин, злокачественные опухоли, рак молочной железы, мастопатия, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, безалкогольная жировая болезнь печени.

Ликопин – пищевое вещество, содержание в продуктах питания, механизмы действия

В настоящее время в мире растет интерес к каротиноиду ликопину как средству для профилактики онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ликопин (lycopene) – каротиноидный пигмент, является тетратерпеном, состоящим из восьми изопреновых единиц, по строению представляет собой прямую углеводородную цепь с 13 двойными связями, из которых 11 конъюгированы (рис. 1) [Singh A. et al., 2017].

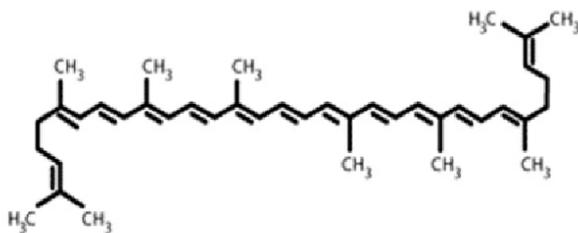


Рис. 1. Структурная формула ликопина

Ликопин содержится в ярких красных овощах и фруктах, его содержание обычно коррелирует с интенсивностью красной окраски плода [Беспалов В.Г., 2015]. Рекомендуемый адекватный уровень потребления ликопина в сутки составляет 5 мг, а верхний допустимый уровень – 10 мг. Основным пищевым источником ликопина являются томаты – до 80% от общего потребления в западных странах. В зависимости от сорта томатов, содержание ликопина в них составляет от 5 до 50 мг/кг. Содержание ликопина в мкг/г в овощах и фруктах, являющихся наиболее значимыми источниками данного каротиноида, представлено в табл. 1 [Gupta S. et al., 2015].

Таблица 1. Содержание ликопина в овощах и фруктах

Продукт	Ликопин в мкг/г продукта
Сырой томат	8,8–42
Томатный сок	86–100
Томатный соус	63–131
Томатный кетчуп	124
Арбуз	23–72
Розовый грейпфрут	3,6–34
Розовая гуава	54
Папайя	20–53
Ежевика	7,8
Абрикос	< 0,1

Содержание ликопина в мг на порцию продукта по данным USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Муразов Я.Г., Беспалов В.Г., 2018] представлено в табл. 2.

Таблица 2. Содержание ликопина в различных продуктах

Продукт	Размер порции	Ликопин в мг
Томатный сок	250 мл (1 чашка)	22,0
Томатный соус	125 мл (1/2 чашки)	21,5
Томатная паста консервированная	30 мл (2 столовых ложки)	12,6
Томатный суп на воде	250 мл (1 чашка)	9,0
Консервированные томаты	125 г (1/2 чашки)	6,5
Свежие томаты	1 средний томат	3,2
Кетчуп	15 мл (1 столовая ложка)	2,6
Арбуз	250 г (1 чашка)	6,9
Розовый или красный грейпфрут	125 г (1/2 чашки)	1,7

Термическая обработка незначительно влияет на содержание ликопина. Зато упаривание и уваривание приводит к концентрированию ликопина в конечном продукте. Так, если в свежих томатах ликопина содержится до 50 мг/кг, то в кетчупе уже до 140 мг/кг, а в томатной пасте – до 1500 мг/кг [Беспалов В.Г., 2015]. Биодоступность ликопина обычно составляет около 40%. Биологическая доступность для человека ликопина из томатной пасты в 2,5 раза выше, чем из свежих томатов [Оводов Ю.С. 2010]. Всасывание ликопина в желудочно-кишечном тракте зависит от наличия в пище жиров. Оптимальная абсорбция достигается при тепловой обработке ликопинсодержащих продуктов с жирами [Беспалов В.Г. 2015]. Ликопин из пищи обнаруживается в крови в первые сутки. Максимум концентрации наблюдается через 24 часа после однократного приема [Visioli F. et al., 2003]. В крови ликопин транспортируется вместе с липопротеинами, причем ликопин связывается с липопротеинами низкой плотности в отличие от многих других полярных липофильных антиоксидантов, которые связываются с липопротеинами высокой плотности. Это, во многом, объясняет значение ликопина в защите от окислительного стресса, поскольку именно окисленные липопротеины низкой плотности

играют основную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. В тканях ликопин начинает обнаруживаться позднее, приблизительно через месяц регулярного приема. Зависимость между принимаемой дозой ликопина и увеличением концентрации в крови является нелинейной. Содержание ликопина в плазме крови обычно колеблется в широких пределах от 50 до 900 нМ/л и коррелирует с традициями потребления томатов в стране или конкретной семье. Ликопин также обнаруживается в печени (1,3 нМ/г), надпочечниках (1,9 нМ/г), яичках (4,3 нМ/г) [Devaraj S. et al., 2008].

Ликопин является самым мощным антиоксидантом среди всех каротиноидов за счет присутствия в нем большого числа конъюгированных двойных связей; его антиоксидантная активность в 2 раза выше β -каротина, и в 10 раз – α -токоферола; разные изомеры определяют различные антиоксидантные способности ликопина, 9-цис-ликопин является самым сильным из всех [Ono M. et al., 2015]. Антиканцерогенное действие ликопина определяет не только свойство улавливать активные формы кислорода и другие свободные радикалы, но и способность ослаблять индуцированный канцерогенами окислительный стресс путем повышения активности глутатионового редокс-цикла клетки [Bhuvaneshwari V. et al., 2004]. Ликопин в большей степени, чем другие каротиноиды, индуцирует экспрессию белка и мРНК хинонредуктазы и β -глутамилцистеинсинтетазы в культурах опухолевых клеток MCF-7 и HepG2 [Ben-Dor A. et al., 2005]. Ликопин способен индуцировать апоптоз опухолевых клеток, например, при канцерогенезе желудка [Velmurugan V. et al., 2005]. Усиливать апоптоз может не только исходный каротиноид, но и продукты его окислительной трансформации, прежде всего содержащие активированную карбонильную группу; образующиеся при окислительном превращении ликопина кетоальдегиды 2-метил-6-оксо-2,4-гептадиеналь и 1-метил-8-оксо-2,4,6-нонатриеналь индуцировали апоптоз опухолевых клеток линии HL-60 [Zhang H. et al., 2003]. Ликопин активирует антиоксидантные ферменты в дозо-зависимой манере: при введении крысам ликопина в дозах от 0,001 до 0,05 г/кг в печени росла активность хинонредуктазы, а в дозе 0,1 г/кг – и активность глутатионтрансферазы [Breinholt V. et al., 2000]. Важным механизмом действия ликопина является иммуномодулирующая активность. Ликопин усиливает индуцированную митогеном пролиферацию Т- и В-лимфоцитов *in vitro* и *ex vivo*, повышает число Т-хелперов, макрофагов, натуральных киллеров, цитотоксических Т-клеток, усиливает продукцию TNF- α , что может приводить к гибели раковых клеток, подавлению роста опухоли и ее регрессии [Chew B.P. et al., 2004; Palozza P. et al., 2011].

Ликопин и рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) в большинстве стран мира занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин и является основной причиной смерти от рака у женщин [GLOBOCAN 2018]. В России РМЖ занимает первое место в структуре как онкологической заболеваемости, так и смертности женщин, заболеваемость РМЖ неуклонно растет. В 2017 году в России зарегистрировано 70569 новых случаев РМЖ, что составило 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женщин, за 10 лет данный показатель вырос на 22,68%, рост на 2,02% в год [Злокачественные новообразования в России в 2017 году]. Профилактика РМЖ является актуальной проблемой, и ликопин здесь может занять важное место. У женщин с более высоким уровнем каротиноидов в крови, в том числе ликопина, снижается риск РМЖ вообще и ER-отрицательного РМЖ в особенности [Ono M. et al., 2015]. В эпидемиологическом исследовании у китайских женщин повышенное потребление ликопина с пищей ассоциировалось со снижением риска РМЖ [Huang J.P. et al., 2007]. В проспективном эпидемиологическом исследовании, в котором наблюдали более 20 лет за более чем 32 тысячами женщин, высокий уровень ликопина в крови ассоциировался с достоверным снижением риска РМЖ, особенно его агрессивных биологических типов [Eliassen A.H. et al., 2015].

В ряде исследований показана способность ликопина тормозить пролиферацию и оказывать противоопухолевое действие на клетки РМЖ различных биологических типов. При добавлении в культуру клеток ER-положительного РМЖ MCF-7 ликопин значительно уменьшал численность клеток, изменял их морфологию, вызывал апоптоз; наилучший эффект наблюдался при наибольшей концентрации ликопина (16 μM) и максимальном времени воздействия (72 часа) [Peng S.J. et al., 2017]. При обработке клеток MCF-7 ликопином в течение 48 и 96 часов в концентрациях 1, 3 и 5 μM их число снизилось соответственно на 10 и 30% при наибольшей концентрации каротиноида [Teodoro A.J. et al., 2012]. Ликопин при концентрации $10,9 \pm 0,6$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ в культуре клеток MCF-7 проявил выраженную цитотоксичность, тормозил пролиферацию и вызывал апоптоз [Petchsak P., Sripanidkulchai B., 2015]. Культуру клеток трижды негативного РМЖ MDA-MB-231 обрабатывали ликопином в концентрациях от 0,5 до 5 μM в течение 48 часов, при концентрации 0,5 μM эффектов не наблюдали, при повышении концентрации ликопина количество клеток уменьшалось, особенно существенно при 1,25 μM [Assar E.A. et al., 2016]. При добавлении ликопина в культуру клеток MDA-MB-231 концентрациях 5, 10, 20 и 50 μM количество оставшихся жизнеспособных клеток составляло соответственно 90, 70, 45 и 44% [Singh A. et al., 2017]. Обработка ликопином культур клеток ER-позитивного РМЖ MCF-7 и ER-негативного РМЖ MDA-MB-231 в течение 96 часов уменьшало количество клеток обоих типов РМЖ соответственно на 53 и 62% [Wang A.H., Zhang L.S., 2007]. Культуры клеток РМЖ, различающихся по рецепторам гормонов и статусу HER2, MCF-7, SK-BR-3 и MDA-MB-468, обрабатывали ликопином в различных концентрациях в течение 168 часов; число клеток уменьшалось, и противоопухолевое действие коррелировало с увеличением концентрации ликопина и времени его воздействия; наиболее чувствительными к ликопину были клетки MDA-MB-468 [Takeshima M. et al., 2014]. Ликопин подавлял пролиферацию агрессивных клеток РМЖ MCF-10A и MDA-MB-231 [Ko E. Y., Moon A., 2015].

Выявлены ряд механизмов противоопухолевого действия ликопина на клетки РМЖ различных биологических типов. В клетках ER-положительного РМЖ MCF-7 ликопин увеличивает уровни иРНК генов p53 и Вах [Peng S.J. et al., 2017], ингибирует прогрессию клеточного цикла через сокращение уровня циклина D и удержание p27 в комплексе циклина E/CDK2, что приводит к уменьшению фосфорилирования Rb и, следовательно, уменьшению фаз G1/S; увеличивает активность детоксифицирующих и антиоксидантных ферментов фазы II путем активации Nrf2 [Ono M. et al., 2015]; уменьшает уровень IGF-1 и увеличивает уровень IGF2; повышает уровни иРНК и белков NQO1, GCL и GSH через активацию Nrf2 [Trejo-Solis C. et al., 2013]. Механизмы противоопухолевого действия ликопина на клетки трижды негативного РМЖ MDA-MB-231 связаны с блокировкой клеточного цикла, благодаря уменьшению S-фазового киназного ассоциированного белка 2 (Skp2) [Huang H.C. et al., 2011, Ono M. et al., 2015], уменьшением фосфорилирования внутриклеточного фермента Akt и mTOR после последующего регулирования Вах [Ono M. et al., 2015]. Ликопин останавливает клеточный цикл в G₀/G₁ фазах через уменьшение экспрессии циклина D1 и регуляции p21 в клетках РМЖ MCF-7, SK-BR-3 и MDA-MB-468 [Takeshima M. et al., 2014]. Ликопин останавливает клеточный цикл в фазе G1 в культуре клеток ER-позитивного РМЖ MCF-7 и ER-негативного РМЖ MDA-MB-231, а в культуре MDA-MB-231 еще и индуцирует апоптоз [Wang A.H., Zhang L.S., 2007]. Ликопин уменьшает внутриклеточные уровни пероксида водорода, что способствует деметилированию ДНК в клетках MCF-7 и MDA-MB-468 [King-Batoon A. et al., 2008]. Ликопин увеличивает уровень иРНК генов BRCA1 и BRCA2, ингибирует рост IGF-1 и останавливает клеточный цикл в фазах G1/S в клетках ER-позитивного РМЖ MDA-MB-231 и MCF-10A [Khan N. et al., 2008]. Ликопин осуществляет свою антипролиферативную и антимиграционную функции через ERKs и Akt сигнальные пути, индуцирует апоптоз через белок Вах путем уменьшения фосфорилирования Akt в клетках РМЖ MCF-10A и

MDA-MB-231; подавляет Skp2, что особенно важно для противоопухолевого действия в отношении трижды негативного РМЖ [КоЕ. Y., Moon A., 2015].

Таким образом, ликопин тормозит пролиферацию и снижает жизнеспособность клеток РМЖ различных биологических типов: ER-позитивного, ER-негативного, HER2-позитивного, трижды негативного. Противоопухолевое действие на клетки РМЖ ликопин оказывает путем подавления клеточного цикла через различные сигнальные пути, влияния на гены BRCA, индукции апоптоза.

Ликопин в лечении мастопатии

Мастопатия – наиболее частое женское заболевание. По данным отечественных и зарубежных авторов распространенность мастопатии в женской популяции во многих странах, в том числе в России, составляет 50–60% [Доброкачественные заболевания молочной железы, 2018, Onstad M., Stuckey A., 2013]. Хотя до настоящего времени отсутствует общепринятая терминология, единые принципы диагностики и лечения данной патологии, обычно к мастопатии относят все доброкачественные заболевания молочных желез. В Национальном руководстве по маммологии выделяют диффузную мастопатию в виде 4 типов – с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента и смешанную; диффузно-узловую мастопатию; узловую мастопатию; доброкачественные узловатые образования – фиброаденомы, кисты, липомы, листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле [Маммология: национальное руководство, 2016]. Мастопатия сама по себе является самостоятельным фактором риска РМЖ [Маммология: национальное руководство, 2016]. Мастопатия и рак МЖ имеют общие факторы риска; патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет гиперпролиферация протокового и долькового эпителия в результате гиперэстрогении [Беспалов В.Г., Травина М.Л., 2015]. Был проведен мета-анализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи мастопатии с риском РМЖ, в котором показано, что пролиферативные формы мастопатии как без предраковых изменений, так и с предраковыми изменениями, значимо повышают риск РМЖ [Dyrstad S.W. et al., 2015].

Общепринятых стандартов лечения мастопатии на сегодняшний день нет. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [Доброкачественные заболевания молочной железы, 2018]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ.

Ликопин – перспективный агент для патогенетического лечения мастопатии и снижения риска РМЖ. Высокое потребление ликопина с пищей девочками в подростковом возрасте, когда идет формирование молочных желез, в последующем снижало риск развития мастопатии [Boeke C.E. et al., 2014]. Каротиноиды, в том числе ликопин, в ткани молочных желез оказывают антипролиферативное действие, ингибируют рост клеток и ангиогенез, вызывают дифференцировку клеток и апоптоз; через антиоксидантные механизмы снижают окислительное повреждение, снижая вероятность ненормального роста клеток [Boeke C.E. et al., 2014]. Показано, что диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризуется дефицитом глутатиона на протяжении всего менструального цикла, периодическим снижением уровня токоферола, недостаточностью ретинола; снижение содержания компонентов системы антиоксидантной защиты, которые наиболее выражены в лютеиновой фазе менструального цикла, свидетельствует об истощении антиоксидантных

ресурсов, что является обоснованием применения медикаментозной антиоксидантной терапии у пациенток с мастопатией [Колесникова Л.И. и др., 2007].

Ликопин способствует устранению факторов, которые приводят к дисбалансу в женском организме, в результате чего он регулирует уровень эстрогенов. Эстрадиол в культуре РМЖ увеличивал количество клеток в S фазе, добавление в культуру ликопина полностью подавляло пролиферативное действие гормона [Hirsch K. et al., 2007]. В эпидемиологическом исследовании установлено, что у больных РМЖ каротиноиды, потребляемые с пищей, накапливаются в ткани молочных желез, где регулируют экспрессию белка ER в клетках и оказывают антиэстрогенное действие [Rock C.L. et al., 1996]. Таким образом, ликопин влияет на два основных патогенетических механизма мастопатии: уменьшает гиперпролиферацию клеток молочных желез и нормализует баланс эстрогенов, что делает его перспективным для патогенетического лечения мастопатии. Патогенетическое лечение мастопатии направлено на первичную профилактику РМЖ [Рожкова Н.И. и др., 2008]. Как было сказано выше, ликопин тормозит пролиферацию и вызывает апоптоз клеток ER-позитивного, ER-негативного, HER2- позитивного и трижды негативного РМЖ, поэтому можно ожидать, что длительное лечение ликопином пациенток с мастопатией может снижать риск РМЖ различных биологических типов.

Разработано комплексное антиоксидантное средство Ликомаст, содержащее в 1 капсуле 5 мг ликопина, 2500 МЕ ретинола, 10 МЕ α -токоферола, 50 мг аскорбиновой кислоты, 27 мг цинка сульфата моногидрата, 70 мкг селена диоксида моногидрата. Накопленный клинический опыт показал, что Ликомаст, принимаемый по 1 капсуле в день в течение 3 месяцев у пациенток с диффузной мастопатией приводит к регрессии масталгии и предменструального напряжения молочных желез, по данным пальпации вызывает регрессию уплотнений, а по данным УЗИ – регрессию кист в ткани молочных желез.

Ликопин и рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день представляет собой одну из основных проблем здравоохранения. В мире в 2018 году РПЖ занимает 4-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов и 2-е – среди мужчин; 5-е ранговое место в структуре онкологической смертности мужского населения [GLOBOCAN 2018]. В России в 2017 году РПЖ занял 2-е и 3-место в структуре соответственно онкологической заболеваемости и смертности мужчин; зарегистрировано 40785 новых случаев РПЖ, за 10 лет стандартизованный показатель заболеваемости вырос на 100,50%, по 6,47% в год; умерло от РПЖ 12565 мужчин, за 10 лет стандартизованный показатель вырос на 13,85%, по 1,29% в год [Злокачественные новообразования в России в 2017 году]. Поэтому профилактика РПЖ является особо актуальной проблемой, и ликопин здесь также может занять важное место.

В многочисленных исследованиях было изучено влияние потребления ликопина и томатов на риск развития РПЖ. В мета-анализе 2003 года, включавшего 11 исследований по типу «случай-контроль» и 10 когортных исследований или вложенных исследований по типу «случай-контроль», было установлено, что потребление ликопина, томатов и продуктов их содержащих снижает риск развития РПЖ; в другом мета-анализе, проведенном в 2014 году и включавшем 26 исследований (17517 случаев РПЖ среди 563299 участников), был сделан вывод, что более высокое потребление ликопина и его циркулирующие концентрации в крови ассоциированы со снижением риска РПЖ [Муразов Я.Г., Беспалов В.Г., 2018]. В проспективном когортном исследовании The Health Professionals Follow-up Study, включавшем данные о питании 49898 мужчин, большее употребление ликопина ассоциировалось с меньшей частотой РПЖ в общем и особенно с летальным РПЖ [Zu K. et al., 2014]. Ряд исследований был посвящен изучению ликопина в качестве средства вторичной профилактики РПЖ у мужчин с очагами простатической

интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени. В исследование Mohanty N.K. с соавторами было включено 40 мужчин с ПИН высокой степени после трансуретральной резекции простаты. Первая группа (N=20) получала ликопин в дозе 8 мг/сутки, вторая группа (N=20) не получала каких-либо воздействий. Период наблюдения составил 1 год. В группе, находившейся только под наблюдением, при повторной биопсии было выявлено большее количество РПЖ [Mohanty N.K. et al., 2005]. Mariani S. с соавторами провели исследование с участием 32 мужчин с ПИН высокой степени, получавших ликопин в составе рациона питания в дозе 20–25 мг/кг в течение 6 месяцев. У мужчин с выявленным на повторной биопсии РПЖ внутрипростатическая концентрация ликопина была достоверно ниже, чем у мужчин без РПЖ [Mariani S. et al., 2014]. Ликопин подавлял жизнеспособность клеток РПЖ человека РС-3 в культуре, при увеличении концентрации ликопина и времени воздействия подавляющий эффект возрастал, максимальное снижение жизнеспособности было достигнуто при концентрации ликопина 60 μM после 48, 72 и 96 часов [Kanagaraj P. et al., 2007]. В результате обработки клеток РПЖ 5 мг/мл экстрактом ликопина (из разных томатосодержащих продуктов) в течение 96 часов были ликопин из томатной пасты снизил жизнеспособность клеток на 54%, из экстракта томатов – на 40%, из томатного соуса – на 44%, из кетчупа – на 51% [Soares N.D. et al., 2017].

Кроме вышеназванных общих механизмов, оказывающих противоопухолевое действие на РПЖ, ликопин имеет и простат-специфические механизмы. Ликопин аккумулируется в высоких концентрациях в тканях простаты; в опухолевой ткани у мужчин, употреблявших ликопин в большом количестве, был снижен ангиогенез [Pernar S.H. et al., 2018]. У больных РПЖ уровень свободного тестостерона уменьшался после приема ликопина [Li Y. et al., 2014]. Была найдена связь между простат-специфическим антигеном (ПСА) и ликопином. 32 мужчинам с РПЖ и высоким уровнем ПСА перед простатэктомией назначили диету с томатным соусом, содержащую 30 мг ликопина в день в течение 3 недель, в результате наблюдали значительное уменьшение уровня ПСА в крови и снижение маркеров окислительного повреждения ДНК в лейкоцитах и ткани простаты [Antwi S.O. et al., 2015]. Прием 200 г томатного соуса в течение 3 недель перед простатэктомией у мужчин с РПЖ существенно снижал уровень ПСА в крови и увеличивал содержание ликопина в тканях простаты [Kim H.S. et al., 2003]. Ликопин защищает ДНК от повреждения свободными радикалами, модулирует экспрессию генов, связанных с развитием РПЖ, уменьшает пролиферацию клеток РПЖ через PPAR- γ -LXR α -ABCA1, препятствует прогрессии РПЖ через индукцию апоптоза и подавление ангиогенеза [Van Hoang D. et al., 2018]. Ликопин усиливал апоптоз в андроген-зависимых клетках РПЖ LNCaP при его концентрациях в культуре 0,8 μM и даже в физиологических концентрациях (0,3–3,0 μM) путем уменьшения митохондриального трансмембранного потенциала и высвобождения митохондриального цитохрома C, высвобождением аннексина V, уменьшением фосфорилирования Akt и увеличением апоптического Bax и апоптического Bcl-2 [Ono M. et al., 2015]. Ликопин имеет противомиграционные способности [Ono M. et al., 2015].

В клетках РПЖ ликопин ингибирует клеточный цикл, увеличивает разрывное соединение клеток, уменьшает инсулиноподобный фактор роста-1 и экспрессию интерлейкина-6, подавляет активацию андрогенов в клетках [Edinger M.S., Koff W.J., 2006]; снижает экспрессию генов COX-2, 5-LOX и iNOS, уменьшает I κ B α и NF- κ B связующие активности [Yarla N.S. et al., 2016]; уменьшает NF- κ B, который регулирует гены, вовлеченные в воспалительные реакции и связан с противоапоптотическими процессами, ростом клеток и их дифференцировкой [Kolberg M. et al., 2015]. У больных РПЖ, принимавших 30 мг/день ликопина в течение 21 дня, в тканях простаты снижался уровень 8-охо-dG, который вызывает повреждение ДНК [van Breemen R.V. et al., 2011]. Ликопин способен предупреждать канцерогенез, защищая биомолекулы клеток; больные РПЖ имеют низкое содержание ликопина в крови и высокий уровень окисления липидов

и белков; прием ликопина в течение 1 недели повышал уровень ликопина в крови и уменьшал эндогенный уровень окисления липидов, белков, липопротеинов и ДНК [Agarwal S., Rao A.V., 2000].

Ликопин в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее частая патологией мужская патология, которая возникает обычно у мужчин старше 40 лет и характеризуется, как правило, наличием симптомами нижних мочевых путей (СНМП), увеличением простаты или ее части и нарушением оттока мочи из мочевого пузыря. Объем простаты у пожилых мужчин увеличивается на 2,0–2,5% в год; в исследованиях по аутопсии простаты у мужчин 4-й, 6-й и 9-й декады жизни гистологически ДГПЖ обнаруживали соответственно у 8, 50 и 80% [Lim K.V., 2017]. Мета-анализ 31 исследования по распространенности ДГПЖ в 25 странах показал, что примерно 1 из 4 мужчин в течение жизни страдает от СНМП, обусловленных ДГПЖ [Lee S.W.H. et al., 2017]. ДГПЖ повышает риск РПЖ [Беспалов В.Г. и др., 2016]. В двух крупномасштабных эпидемиологических исследованиях выявлена связь между ДГПЖ и риском РПЖ. В Швеции оценили риск РПЖ у 86626 больных ДГПЖ в течение 26 лет после постановки диагноза по сравнению с общей популяцией; у больных ДГПЖ, не подвергавшихся лечению, в первые пять лет риск РПЖ повышался в 1,4 раза, а риск смертности от РПЖ при наблюдении в течение 15 лет – в 1,7 раза, в целом риск РПЖ у больных ДГПЖ повышался в 1,2 раза за 10 лет [Chokkalingam A.P. et al., 2003]. В Дании проанализировали болезни простаты у всей мужской популяции (3009258 мужчин) за 27 лет и пришли к выводу, что наличие ДГПЖ повышает риск возникновения РПЖ в 2–3 раза, а риск смерти от РПЖ – в 2–8 раз [Orsted D.D. et al., 2011]. Мета-анализ 26 эпидемиологических наблюдательных исследований доказал, что ДГПЖ статистически значительно повышает риск РПЖ: средний относительный риск РПЖ при наличии ДГПЖ по результатам 16 исследований по методу случай-контроль составил 3,93 и по результатам 10 когортных исследований – 1,41 [Dai X. et al., 2016]. В целом, к настоящему времени накоплен ряд сведений об общих факторах риска и общем патогенезе ДГПЖ и РПЖ, получены также прямые эпидемиологические доказательства, что у больных ДГПЖ повышается риск РПЖ. ДГПЖ является не только патологическим фоном, но и фактором риска РПЖ, а, возможно, и предопухолевым заболеванием. Мужчины, страдающие ДГПЖ, должны относиться в группу повышенного риска возникновения РПЖ с проведением необходимых мероприятий по профилактике, мониторингу и ранней диагностике. В связи с этим, актуальным является поиск средств одновременно для патогенетического лечения ДГПЖ и первичной химиопрофилактики РПЖ [Беспалов В.Г. и др., 2016].

Ликопин является перспективным агентом для химиопрофилактики РПЖ, и может оказывать лечебное действие у пациентов с ДГПЖ [Van Poppel H., Tombal V.H., 2011]. В рандомизированном клиническом исследовании 40 пациентов с ДГПЖ были разделены на 2 группы, одна из которых в течение 6 месяцев принимала ликопин по 15 мг/день, а другая – плацебо. У пациентов, принимавших ликопин, регрессировали СНМП, снижалось количество ПСА на 0,74 мг/л, в то время как в группе плацебо не наблюдались такие эффекты; также было отмечено увеличение размеров простаты у мужчин из группы плацебо, но не из группы с ликопином [Schwarz S. et al., 2008]. Механизмы лечебного действия ликопина на ДГПЖ связаны с его антиоксидантными свойствами; ликопин также уменьшает экспрессию изоформ 5 α -редуктазы, оказывая тем самым антиандрогенный эффект на простату [Zou Y. et al., 2017].

Ликопин и рак различных локализаций

Проведено множество эпидемиологических исследований о связи ликопина с риском злокачественных опухолей, в которых установлено, что ликопин снижает риск рака различных локализаций. В 57 мета-анализах эпидемиологических исследований из 72

выявлена обратная ассоциация между приемом ликопина и риском различных видов рака, при этом ни в одном исследовании не выявлены какие-нибудь побочные эффекты, связанные с повышенным приемом ликопина и повышенным уровнем циркулирующего ликопина в крови [Trejo-Solis C. et al., 2013].

Ежедневное употребление овощей, включая томаты, на 20% снижает риск развития колоректального рака [Farinetti A. et al., 2017]. Ликопин в дозах 3 и 6 мг/кг массы тела тормозил рост ксенографтов рака толстой кишки человека у иммунодефицитных мышей, такое количество ликопина соответствует 1,7 и 3,4 мг ликопина в день для взрослого человека весом 70 кг [Tang F.Y. et al., 2012]. В исследованиях *in vitro* установлено, что ликопин тормозит рост клеток колоректального рака человека HT-29 и HCT за счет нарушения клеточного цикла и стимуляции апоптоза; ликопин активирует мишени апоптоза путем уменьшения каспазы-3 и экспрессии циклина D1, Bcl-2 и Bcl-xL, подавления Akt активации [Rotelli M.T. et al., 2015]. Ликопин, даваемый крысам по 20 мг/кг массы тела 3 раза в неделю в течение 4 недель, тормозил канцерогенез печени, индуцированный диэтилнитрозамином [Sahin K. et al., 2014]. Ликопин признается перспективным агентом для химиопрофилактики рака легкого [Palozza P. et al., 2011]. Ликопин ингибирует метаплазию легких путем уменьшения IGFBP-3 и фосфорилирования VAD, тем самым вызывая апоптоз и тормозя клеточную пролиферацию [Trejo-Solis C. et al., 2013]. В эпидемиологических исследованиях установлено, что у людей, употребляющих большое количество ликопина, существенно снижается риск рака желудка; ликопин блокирует вызванные инфекцией *Helicobacter pylori* повышенные уровни активных молекул кислорода и повреждение ДНК в эпителиальных клетках желудка [Kim M.J., Kim H., 2015]. Мета-анализ эпидемиологических исследований показал обратную взаимосвязь между употреблением томатов или продуктов, содержащих томаты, и риском рака желудка; у людей с высоким потреблением таких продуктов риск рака желудка снижался на 27% [Baena Ruiz R. et al., 2016]. Ликопин тормозил рост клеток рака желудка человека HGC-27 в культуре, жизнеспособность клеток снижалась от 91 до 31 % при концентрациях ликопина от 0 до 40 μ моль/л [Zhang B., Gu Y., 2014]. В эпидемиологических исследованиях выявлена обратная ассоциация между потреблением ликопина с пищей и риском рака яичника; ликопин проявил более сильные защитные свойства у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе [Li X., Xu J., 2014]. Употреблением 1,5–2 порций томатного соуса в неделю уменьшает риск рака яичника на 40% [Cramer D.W. et al., 2001]. Ликопин в концентрациях 5 и 10 μ М тормозил рост клеток рака яичника человека SKOV-3 и OV-MZ-6 в культуре [Holzapfel N.P. et al., 2016]. У людей с высоким потреблением ликопина снижался риск почечно-клеточного рака на 39% по сравнению с низким потреблением ликопина; причем среди всех изученных веществ (лютеин, зеаксантин, витамин С, витамин Е, альфа- и бета-каротиноиды, бета-криптоксантин) ликопин оказался единственным, кто снижал риск почечно-клеточного рака [Ho W.J. et al., 2015].

Ликопин и сердечно-сосудистые заболевания

В эпидемиологическом исследовании показано, что высокое употребление томатов и томатных продуктов (≥ 7 порций в неделю) уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30% [Thies F. et al., 2017]. Кардиопротективные эффекты ликопина проявляются при приеме пищи, содержащей томаты в количестве 70–400 г/день и ликопина 4–30 мг/день в течение до 6 месяцев [Cheng H.M. et al., 2017, Costa-Rodrigues J. et al., 2018]. В исследовании, в котором принимали участие 39876 женщин, было выявлено, что при высоком содержании ликопина в крови снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин среднего или старшего возраста. [Perveen R. et al., 2015]. В другом исследовании женщины среднего и старшего возраста, принимавшие больше 10 раз в неделю томатных продуктов (томаты, томатный сок, томатный соус, пицца), по сравнению с теми, кто употреблял томатные продукты меньше 1,5 раз в

неделю, имели лучшие показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеин высокой плотности) [Friedman M., 2013]. Риск инфаркта миокарда снижается у людей с большим количеством ликопина в жировых тканях [Milani A. et al., 2017]. В исследовании у 1031 финских мужчин в возрасте 46–65 лет было найдено, что при высоком содержании ликопина в крови риск ишемического инсульта снижается на 59% [Bahonar A. et al., 2017]

Ликопин благоприятно влияет на артериальное давление. Ликопин способен снижать уровень систолического и диастолического артериального давления соответственно на 5,78 и 3,89 мм рт. ст. [Cheng H.M. et al., 2017]. В мета-анализе установлено, что прием 10–15 мг/день ликопина в течение 4–12 недель снижает артериальное давление на 5,6 мм рт. ст. [Cicero A.F.G. et al., 2017]. Томатный экстракт при приеме в течение 8 недель снизил систолическое давление со 144 до 134 мм рт. ст. и диастолическое давление с 87 до 83 мм рт. ст. [Wolak T., Paran E., 2013]. Способность ликопина снижать артериальное давление имеет важное значение, поскольку установлено, что снижение систолического артериального давления хотя бы на 5 мм рт. ст. снижает риск смертности от инсульта на 13–14% и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 9% [Cheng H.M. et al., 2017].

Ликопин регулирует воспалительные процессы, липидный обмен, уменьшает окислительный стресс и тромбообразование, что является механизмами профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [Lin J. et al., 2016]. Ликопин снижает уровень холестерина в крови через уменьшение его синтеза и деградацию липопротеинов низкой плотности [Aghajanzour M. et al., 2017]. У здоровых мужчин, принимавших по 60 мг/день ликопина в течение 3 месяцев, в крови снижался уровень липопротеинов низкой плотности на 14% [Aghajanzour M. et al., 2017]. Употребление ≥ 25 мг/день ликопина снижает уровень в крови липопротеинов низкой плотности на 10%, что сопоставимо с эффектами низких доз статинов у пациентов с небольшими нарушениями липидного обмена [Viuda-Martos M. et al., 2014]. Добавки ликопина уменьшают уровень липопротеинов низкой плотности в крови на 0,25 ммоль/л, тогда как снижение данного показателя на 1 ммоль уменьшает смертность от инфаркта миокарда на 23% [Cheng H.M. et al., 2017]. Окисленные липопротеины низкой плотности вызывают эндотелиальную дисфункцию, увеличивает продукцию супероксидного аниона-радикала и реконструкцию гладких мышечных слоев сосудистых стенок, ликопин за счет своих антиоксидантных свойств уменьшает окисление липопротеинов низкой плотности [Costa-Rodrigues J. et al., 2018]. В исследовании на крысах, которые получали диету с высоким содержанием холестерина, ликопин, принимаемый по 50 мг/кг массы тела, снижал в крови уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, а также повышал уровень липопротеинов высокой плотности [Kumar R. et al., 2017]. Ликопин имеет противовоспалительные свойства, он подавляет окислительную способность нейтрофилов и секрецию противовоспалительных цитокинов, уменьшает секрецию противовоспалительных цитокинов и металлопротеиназы макрофагами; ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и пролиферацию моноцитов [Costa-Rodrigues J. et al., 2018, Thies F. et al., 2017]. Ликопин поддерживает нормальную функцию эндотелия сосудов [He Y. et al., 2016] Добавки ликопина способны расширять кровеносные сосуды у пациентов с сердечно-сосудистыми [Costa-Rodrigues J. et al., 2018-Rodrigues J. 2018]. В исследовании, где участвовали здоровые люди и пациенты, принимавшие статины, ликопин, принимаемый по 7 мг ежедневно в течение 2 месяцев улучшал эндотелиально-зависимую артериальную вазодилатацию на 53% у пациентов с оптимальной вторичной профилактикой, но не у здоровых людей [Thies F. et al., 2017].

Ликопин и различные заболевания

У ликопина выявлено антидиабетическое действие, связанное с его антиоксидантными свойствами [Roohbakhsh A. et al., 2017]. Ликопин ингибирует образование AGE и экспрессию RAGE, что предотвращает воспалительные осложнения у

больных сахарным диабетом [Murillo A.G. et al., 2016]. У крыс с индуцированным стептозотоцином сахарным диабетом, ликопин, принимаемый по 10 мг/кг массы тела в день в течение 31 дня сокращал вакуолизацию и предотвращал уменьшение клеток, продуцирующих инсулин в поджелудочной железе, снижал уровень глюкозы в крови [Ozmen O. et al., 2016]. Ликопин уменьшал проявления нефропатии у больных сахарным диабетом [Guo Y. et al., 2015].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали положительную взаимосвязь между уровнями потребления или сывороточными уровнями ликопина и костной массой, что снижало риск переломов; у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом уровень ликопина в крови снижен, тогда как при приеме женщинами этого возраста в течение 1 месяца продуктов, богатых ликопином, наблюдали повышение аминоконцевых коллагеновых сшивок [Sacco S.M. et al., 2013]. Ликопин ингибирует остеокласты путем уменьшения образования тартрат-резистентной кислой фосфатазы паратиреоидного гормона [Shen C.L. et al., 2012]. Остеобластогенез модулируется ликопином, который в дозе ≥ 500 нМ значительно активирует пролиферацию и дифференциацию остеобластов; в культурах клеток костного мозга крыс, обработанных 100 нМ ликопином, наблюдали снижение остеобластогенеза за счет уменьшения продукции активных форм кислорода [Costa-Rodrigues J. et al., 2018].

Безалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире, от которого страдает около 30% взрослого населения и 70–80% больных сахарным диабетом и людей с избыточной массой тела. [Xiao M.L. et al., 2018]. Ключевая роль ликопина в защите печени от жировых отложений подтверждена снижением его уровня в плазме крови у лиц, страдающих от безалкогольной жировой болезни печени, что свидетельствует о возможной связи между низким уровнем ликопина и развитием заболевания печени [Ferramosca A. et al., 2017]. В исследовании на крысах с безалкогольной жировой болезнью печени, ликопин, принимаемый по 5, 10 или 20 мг/кг в день в течение 6 недель, снижал в крови уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и увеличивал уровень липопротеинов высокой плотности, а также уменьшал патологические изменения в печени при гистологическом исследовании [Jiang W. et al., 2016].

Литература

1. Беспалов В.Г. Питание и профилактика онкологических заболеваний. – Великий Новгород, 2015. – 242 с.
2. Беспалов В.Г., Кужанов А.А., И.Н. Васильева И.Н. и др. Взаимосвязь между доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы: новые возможности для химиопрофилактики рака простаты // *Вопр. онкол.* – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 360–371.
3. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 58–70.
4. Доброкачественные заболевания молочной железы / Подред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 272 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздрава России, 2018. – 250 с.
6. Колесникова Л.И. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2007. – №4. – С. 41–45.
7. Маммология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
8. Муразов Я.Г., Беспалов В.Г. Профилактика рака предстательной железы. Пособие для врачей. – М.: Де Либри, 2018. – 136 с.
9. Оводов Ю.С. Биогликаны и природные гликозиды как перспективные объекты биоорганической химии // *Acta naturae.* – 2010. – № 2. – С. 29–37.
10. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 48–54.
11. Agarwal S., Rao A.V. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases // *CMAJ.* – 2000. – Vol. 163. – P. 739–744.
12. Aghajjanpour M., Nazer M.R., Obeidavi Z. et al. Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review // *Am. J. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 7. – P. 740–769.
13. Antwi S.O., Steck S.E., Zhang H. et al. Plasma carotenoids and tocopherols in relation to prostate-specific antigen (PSA) levels among men with biochemical recurrence of prostate cancer // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39. – P. 752–762.
14. Assar E.A., Vidalle M.C., Chopra M., Hafizi S. Lycopene acts through inhibition of IκB kinase to suppress NF-κB signaling in human prostate and breast cancer cells // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 9375–9385.
15. Baena Ruiz R., Salinas Hernández P. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: epidemiological evidence // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 94. – P. 13–19.
16. Ben-Dor A., Steiner M., Gheber L. et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system // *Mol. Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 4. – P. 177–186.
17. Bahonar A., Saadatnia M., Khorvash F. et al. Carotenoids as potential antioxidant agents in stroke prevention: a systematic review // *Int. J. Prev. Med.* – 2017; 8:70.
18. Bhuvanewari V., Valmurugan B., Nagini S. Dose-response effect of tomato paste on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 23. – P. 241–249.
19. Boeke C.E., Tamimi R.M., Berkey C.S. et al. Adolescent carotenoid intake and benign breast disease // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133. – P. 1292–1298.

20. Breinholt V., Lauridsen S.T., Daneshvar B., Jakobsen J. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat // *Cancer Lett.* – 2000. – Vol. 154. – P. 201–210.
21. Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K. et al. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2017 Aug 11:1–18.
22. Chew B.P., Park J.S. Carotenoid action on the immune response // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 257S–261S.
23. Chokkalingam A.P., Nyrén O., Johansson J.E. et al. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1727–1734.
24. Cicero A.F.G., Fogacci F., Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach // *Food Funct.* – 2017. – Vol. 8. – P. 2076–2088.
25. Costa-Rodrigues J., Pinho O., Monteiro P.R.R. Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease? // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 245. – P. 1148–1153.
26. Cramer D.W., Kuper H., Harlow B.L., Titus-Ernstoff L. Carotenoids, antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 94. – P. 128–134.
27. Dai X., Fang X., Ma Y., Xianyu J. Benign prostatic hyperplasia and the risk of prostate cancer and bladder cancer: A meta-analysis of observational studies // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – 95(18):e3493.
28. Devaraj S., Mathur S., Basu A. et al. A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – P. 267–273.
29. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 149. – P. 569–575.
30. Edinger M.S., Koff W.J. Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – Vol. 39. – P. 1115–1119.
31. Eliassen A.H., Liao X., Rosner B. et al. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 101. – P. 1197–1205.
32. Farinetti A., Zurlo V., Manenti A. et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review // *Nutrition.* – 2017. – Vol. 43–44. – P. 83–88.
33. Ferramosca A., Di Giacomo M., Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4146–4157.
34. Friedman M. Anticarcinogenic, cardioprotective, and other health benefits of tomato compounds lycopene, alpha tomatine, and tomatidine in pure form and in fresh and processed tomatoes // *J. Agric. Food Chem.* – 2013. – Vol. 61. – P. 9534–550.
35. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://globocan.iarc.fr>. (дата обращения 19.11.2018 г.).
36. Guo Y., Liu Y., Wang Y. Beneficial effect of lycopene on anti-diabetic nephropathy through diminishing inflammatory response and oxidative stress // *Food Funct.* – 2015. – Vol. 6. – P.1150–1156.
37. Gupta S., Jawanda M.K., Arora V. et al. Role of lycopene in preventing oral diseases as a nonsurgical aid of treatment // *Int. J. Prev. Med.* – 2015. – 6:70.

38. He Y., Xia P., Jin H. et al. Lycopene ameliorates transplant arteriosclerosis in vascular allograft transplantation by regulating the NO/cGMP pathways and Rho-associated kinases expression // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016;2016:3128280.
39. Hirsch K., Atzmon A., Danilenko M. et al. Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17beta-estradiol and genistein in cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 104. – P. 221–230.
40. Ho W.J., Simon M.S., Yildiz V.O. et al. Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – P. 580–588.
41. Holzapfel N.P., Holzapfel B.M., Theodoropoulos C. et al. Lycopene's effects on cancer cell functions within monolayer and spheroid cultures // *Nutr. Cancer.* – 2016. – Vol. 68. – P. 350–363.
42. Huang H.C., Lin C.L., Lin J.K. 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose, quercetin, curcumin and lycopene induce cell-cycle arrest in MDA-MB-231 and BT474 cells through downregulation of Skp2 protein // *J. Agric. Food Chem.* – 2011. – Vol. 59. – P. 6765–6775.
43. Huang J.P., Zhang M., Holman C.D., Xie X. Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* –2007. – Vol. 16, Suppl 1. – P 437–442.
44. Jiang W., Guo M.H., Hai X. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene on non-alcoholic fatty liver disease in rat // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 10180–10188.
45. Kanagaraj P., Vijayababu M.R., Ravisankar B. et al. Effect of lycopene on insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3 and IGF type-I receptor in prostate cancer cells // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 133. – P. 351–359.
46. Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10. – P. 475–510.
47. Kim H.S., Bowen P., Chen L. et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma // *Nutr. Cancer.* – 2003. – Vol. 47. – P. 40–47.
48. Kim M.J., Kim H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis // *J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 20. – P. 92–96.
49. King-Batoon A., Leszczynska J.M., Klein C.B. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2008. – Vol. 49. – P. 36–45.
50. Ko E.Y., Moon A. Natural products for chemoprevention of breast cancer // *J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 20. – P. 223–231.
51. Kolberg M., Pedersen S., Bastani N.E. et al. Tomato paste alters NF- κ B and cancer-related mRNA expression in prostate cancer cells, xenografts, and xenograft microenvironment // *Nutr Cancer.* – 2015. – Vol. 67. – P. 305–315.
52. Kumar R., Salwe K.J., Kumarappan M. Evaluation of antioxidant, hypolipidemic, and antiatherogenic property of lycopene and astaxanthin in atherosclerosis-induced rats // *Pharmacognosy Res.* – 2017. – Vol. 9. – P. 161–167.
53. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* – 2017. – 7(1):7984.
54. Li X., Xu J. Meta-analysis of the association between dietary lycopene intake and ovarian cancer risk in postmenopausal women // *Sci. Rep.* – 2014; 4:4885.
55. Li Y., Ahmad A., Kong D. et al. Recent progress on nutraceutical research in prostate cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2014. – Vol. 33. – P. 629–640.
56. Lim K.B. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia // *Asian J. Urol.* – 2017 – Vol. 4. – P. 148–151.

57. Lin J., Li H.X., Xia J. et al. The chemopreventive potential of lycopene against atrazine-induced cardiotoxicity: modulation of ionic homeostasis // *Sci. Rep.* – 2016; 6:24855.
58. Mariani S., Lionetto L., Cavallari M. et al. Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1433–1440.
59. Milani A., Basirnejad M., Shahbazi S., Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174. – P. 1290–1324.
60. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P. et al. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // *Urol. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 383–385.
61. Murillo A.G., DiMarco D.M., Fernandez M.L. The potential of non-provitamin A carotenoids for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Biology (Basel)*. – 2016;5(4).
62. Ono M., Takeshima M., Nakano S. Mechanism of the anticancer effect of lycopene (tetraterpenoids) // *Enzymes*. – 2015. – Vol. 37. – P. 139–166.
63. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 40. – P. 459–473.
64. Orsted D.D., Bojesen S.E., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 691–698.
65. Ozmen O., Topsakal S., Haligur M. et al. Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced diabetes mellitus // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45. – P. 579–583.
66. Palozza P., Simone R., Catalano A. Lycopene prevention of oxysterol-induced proinflammatory cytokine cascade in human macrophages: inhibition of NF- κ B nuclear binding and increase in PPAR γ expression // *J. Nutr. Biochem.* – 2011. – Vol. 22. – P. 259–268.
67. Palozza P., Simone R.E., Catalano A., Mele M.C. Tomato lycopene and lung cancer prevention: from experimental to human studies // *Cancers (Basel)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2333–2357.
68. Peng S.J., Li J., Zhou Y. et al. In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells // *Genet. Mol. Res.* – 2017. – 16(2).
69. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The epidemiology of prostate cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2018;8(12).
70. Perveen R., Suleria H.A., Anjum F.M. et al. Tomato (*Solanum lycopersicum*) carotenoids & lycopenes chemistry; Metabolism, absorption, nutrition and allied health claims – A comprehensive review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2015. – Vol. 55. – P. 919–929.
71. Petchsak P., Sripanidkulchai B. Momordica cochinchinensis aril extract induced apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16. – P. 5507–5513.
72. Rock C.L., Saxe G.A., Ruffin M.T. et al. Carotenoids, vitamin A, and estrogen receptor status in breast cancer // *Nutr. Cancer*. – 1996. – Vol. 25. – P. 281–296.
73. Roohbakhsh A., Karimi G., Iranshahi M. Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A mechanistic review // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 91. – P. 31–42.
74. Rotelli M.T., Bocale D., De Fazio M. et al. In-vitro evidence for the protective properties of the main components of the Mediterranean diet against colorectal cancer: A systematic review // *Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 145–152.

75. Sacco S.M., Horcajada M.N., Offord E. Phytonutrients for bone health during ageing // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 697–707.
76. Sahin K., Orhan C., Tuzcu M. et al. Orally administered lycopene attenuates diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats by modulating Nrf-2/HO-1 and Akt/mTOR pathways // *Nutr. Cancer.* – 2014. – Vol. 66. – P. 590–598.
77. Schwarz S., Obermüller-Jevic U.C., Hellmis E. et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138. – P. 49–53.
78. Shen C.L., von Bergen V., Chyu M.C. et al. Fruits and dietary phytochemicals in bone protection // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 32. – P. 897–910.
79. Singh A., Neupane Y.R., Panda B.P., Kohli K. Lipid based nanoformulation of lycopene improves oral delivery: formulation optimization, ex vivo assessment and its efficacy against breast cancer // *J. Microencapsul.* – 2017. – Vol. 34. – P. 416–429.
80. Soares N.D., Machado C.L., Trindade B.B. et al. Lycopene extracts from different tomato-based food products induce apoptosis in cultured human primary prostate cancer cells and regulate TP 53, Bax and Bcl-2 transcript expression // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 18. – P. 339–345.
81. Takeshima M., Ono M., Higuchi T. et al. Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines // *Cancer Sci.* – 2014. – Vol. 105. – P. 252–257.
82. Tang F.Y., Pai M.H., Kuo Y.H., Wang X.D. Concomitant consumption of lycopene and fish oil inhibits tumor growth and progression in a mouse xenograft model of colon cancer // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1520–1531.
83. Teodoro A.J., Oliveira F.L., Martins N.B. et al. Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines // *Cancer Cell Int.* – 2012. – 12(1).
84. Thies F., Mills L.M., Moir S., Masson L.F. Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? // *Proc. Nutr. Soc.* – 2017. – Vol. 76. – P. 122–129.
85. Trejo-Solís C., Pedraza-Chaverri J., Torres-Ramos M. et al. Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2013. – 2013:705121.
86. van Breemen R.B., Sharifi R., Viana M. et al. Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial // *Cancer Prev. Res. (Phila).* – 2011. – Vol. 4. – P. 711–718.
87. Van Hoang D., Pham N.M., Lee A.H. et al. Dietary carotenoid intakes and prostate cancer risk: a case-control study from Vietnam // *Nutrients.* – 2018. – 10(1).
88. Van Poppel H., Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements // *Cancer Manag. Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 91–100.
89. Velmurugan B., Mani A., Nagini S. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2005. – Vol. 14. – P. 387–393.
90. Visioli F., Riso P., Grande S. et al. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation // *Eur. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 42. – P. 201–206.
91. Viuda-Martos M., Sanchez-Zapata E., Sayas-Barberá E. et al. Tomato and tomato byproducts. Human health benefits of lycopene and its application to meat products: a review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2014. – Vol. 54. – P. 1032–1049.
92. Wang A.H., Zhang L.S. Effect of lycopene on the proliferation of MCF-7 and MDA-MB-231 cells // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2007. – Vol. 38. – P. 958–960.
93. Wolak T., Paran E. Can carotenoids attenuate vascular aging? // *Vascul. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 63–66.

94. Yarla N.S., Bishayee A., Sethi G. et al. Targeting arachidonic acid pathway by natural products for cancer prevention and therapy // *Semin. Cancer Biol.* – 2016. – Vol. 40–41. – P. 48–81.
95. Xiao M.L., Chen G.D., Zeng F.F. et al. Higher serum carotenoids associated with improvement of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a prospective study // *Eur. J. Nutr.* – 2018; Mar 29.
96. Zhang B., Gu Y. Low expression of ERK signaling pathway affecting proliferation, cell cycle arrest and apoptosis of human gastric HGC-27 cells line // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41. – P. 3659–3669.
97. Zhang H., Kotake-Nara E., Ono H., Nagao A. A novel cleavage product formed by autoxidation of lycopene induces apoptosis in HL-60 cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1653–1663.
98. Zou Y., Aboshora W., Li J. et al. Protective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) aqueous extract and lycopene on testosterone propionate-induced prostatic hyperplasia in mice // *Phytother. Res.* – 2017. – Vol. 31. – P. 1192–1198.
99. Zu K., Mucci L., Rosner B.A. et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era // *J. Natl Cancer Inst.* – 2014. – 106(2):djt430.

Заключение

Ликопин – каротиноидный пигмент, содержащийся в ярких красных овощах и фруктах. Основным пищевым источником ликопина являются томаты. Рекомендуемый адекватный уровень потребления ликопина в сутки составляет 5 мг. Ликопин является самым мощным антиоксидантом среди всех каротиноидов, а также подавляет пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз и обладает множеством других механизмов на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. В онкологии наиболее изучены лечебно-профилактические свойства ликопина в отношении рака молочной железы (РМЖ) и рака предстательной железы (РПЖ). Ликопин снижает риск РМЖ, тормозит пролиферацию и снижает жизнеспособность клеток РМЖ различных биологических типов: ER-позитивного, ER-негативного, HER2- позитивного, трижды негативного. Ликопин оказывает лечебное действие у пациенток с мастопатией, влияет на два основных патогенетических механизма мастопатии: уменьшает гиперпролиферацию клеток молочных желез и нормализует баланс эстрогенов, что делает его перспективным для патогенетического лечения мастопатии и профилактики РМЖ. Ликопин снижает риск РПЖ, оказывает лечебное действие у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), что делает его перспективным для патогенетического лечения ДГПЖ и профилактики РПЖ. Ликопин также снижает риск рака других локализаций, особенно рака толстой кишки, желудка, печени, легкого, яичников, почек. Ликопин перспективен для профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, он улучшает липидный обмен, состояние эндотелия сосудов, снижает артериальное давление и уменьшает риск инфаркта миокарда и инсульта. Ликопин также полезен для профилактики и в комплексном лечении сахарного диабета, остеопороза и безалкогольной жировой болезни печени.

Разработано комплексное антиоксидантное средство Ликомаст, содержащее в 1 капсуле 5 мг ликопина, 2500 МЕ ретинола, 10 МЕ α -токоферола, 50 мг аскорбиновой кислоты, 27 мг цинка сульфата моногидрата, 70 мкг селена диоксида моногидрата. Ликомаст рекомендуется принимать по 1 капсуле в день в течение 3 месяцев.