

Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека

Плавинский С.Л.

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская Медицинская Академия Последипломного Образования МЗ РФ

Плавинская С.И.

Государственный Научно-исследовательский Институт Экспериментальной Медицины РАМН

Для составления настоящего обзора, посвященного антиоксидантам и профилактике основных заболеваний человека, авторами был осуществлен поиск информации в основных базах медико-биологических данных. Уделялось особое внимание исследованиям, выполненным в строгом соответствии с принципами доказательной медицины. В результате проведенного анализа источников авторы делают вывод о необходимости дальнейших исследований в этой актуальной области медицины и уверенно утверждают, что антиоксиданты не должны использоваться здоровыми людьми для профилактики кардиологических и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: антиоксиданты, профилактика заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания

Идея использования антиоксидантов для профилактики заболеваний, особенно так называемых заболеваний "пожилого возраста", не является новой. Эта идея базируется на теории, которую первым предложил Дэвид Харман (D. Harman) в 1950-х годах, заключающаяся в том, что старение человеческого тела - это цена, которую люди платят за анаэробный метаболизм (1). Вкратце концепция такова: процесс производства энергии, который происходит в митохондриях, где кислород превращается в воду, проходит через несколько стадий, во время которых появляются высоко реактивные молекулы кислорода, которые способны повреждать биомолекулы (2). Обычно эти высокоактивные формы кислорода так и остаются внутри митохондрий, однако некоторые из них могут проникать в цитозоль клетки.

Некоторые данные показывают, что в скелетной мускулатуре каждую минуту синтезируется от 2 (в покое) до 178 нмоль супероксида на грамм ткани. В сердечной мышце соответствующее производство супероксида составляет от 62 до 357 нмоль/г, для несkeletalной мускулатуры продукция реактивных форм кислорода меняется в меньшей степени: от 26 до 85 нмоль/г в мозгу, а в печени производится от 44 до 53 нмоль/г (3).

Сторонники митохондриальной теории старения считают, что постепенно накапливающиеся повреждения в дыхательной цепи митохондрии снижают ее эффективность и приводят ее к все увеличивающейся продукции высокоактивных форм кислорода. Это в свою очередь вызывает еще большее повреждение митохондрий и все более увеличивающееся производство активных форм кислорода (со снижающейся продукцией АТФ). Высокоактивные молекулы кислорода начинают проникать из внутренней части митохондрии наружу и атаковать биомолекулы, что приводит к нарушению функции клетки. Поврежденная ДНК ограничивает нормальный ответ клетки на изменения в окружающей среде, кроме того повреждение ядерной ДНК может приводить к раку. Эндотелиальные клетки становятся более чувствительными к повреждению, легче сшелушиваются, что может приводить к формированию дефекта, который закрывается делящимися соседними клетками. В то же время количество делений, которое клетка может пройти в течение своей жизни ограничено (вследствие укорочения структур на концах хромосом - теломер) и деление для замещения сшелушенных клеток не может происходить постоянно. Соответственно организму приходится найти новый механизм и это может быть, например, деление гладкомышечных клеток - один из первых шагов на пути к формированию атеросклеротической бляшки.

Для того, чтобы понять изложенный ниже материал необходимо кратко обсудить оксидантную - антиоксидантную систему в организме. Свободные радикалы наиболее опасны для липидов, содержащих двойные связи. Здесь один единственный свободный радикал может индуцировать распространяющуюся цепь окисления, которая будет включать несколько повторяющихся шагов: атака на конъюгированную двойную связь с формированием липидной перекиси; разрушение перекиси, приводящее либо к формированию конъюгированных диенов, либо (после атаки второго радикала) к разрушению жирнокислотного остатка и освобождению крайне высокоактивного малонового диальдегида (который в свою очередь может повреждать белки, взаимодействуя с остатками аминокислот в них, что в свою очередь будет изменять заряд и конформацию белка). Во время разрушения липидных гидроперекисей формируется новая

радикальная молекула - гидроксид-радикал. Таким образом, процесс продолжается и продолжается, оставляя за собой поврежденные липидные остатки и все тот же самый свободный радикал, перепрыгивающий от одной жирной кислоты к другой. Соответственно организм должен остановить это распространение, найдя соединение, которое сформировало бы стабильный свободный радикал не атакующий близлежащие остатки свободных жирных кислот. К этим соединениям принадлежат токоферолы, включая витамин Е. Они формируют свободные радикалы, которые являются более стабильными, чем формируемые при разрушении липидные гидроперекиси, и в результате этого цепная реакция повреждения липидов останавливается (это пример, так называемых, гасящих или останавливающих распространение антиоксидантов). Однако понятно, что подобные соединения все еще являются свободными радикалами и их необходимо восстановить для того, чтобы убрать неспаренный электрон. К сожалению не существует жирорастворимых соединений, которые могли бы выполнить подобную задачу (4). Единственно возможный кандидат располагается в водной среде и им является витамин С (который является одноэлектронным восстановителем, а не гасителем). Задача переноса электрона из липидного ядра в окружающую водную среду выполняется коферментом Q (убихинолом), который также формирует стабильный свободный радикал от взаимодействия с радикальной формой витамина Е, а затем транспортирует этот радикал к витамину С. Витамин С затем трансформируется в аскорбат и дегидроаскорбат и таким образом полностью прекращается процесс передачи свободных радикалов.

Это короткое введение показывает, что антиоксидантная-оксидантная система в организме является крайне сложной и тесно связанной друг с другом и поэтому имеется крайне низкая вероятность того, что заболевание у современного человека будет являться следствием дефицита одного единственного витамина. В то же время теоретические данные позволяют предположить, что использование внешних антиоксидантов может приводить к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака и большой группы других заболеваний, в которых, как предполагается свободные радикалы играют важную роль. Это предположение, однако, базируется на идее о том, что человек, перенесший инфаркт миокарда или страдающий от рака, имеет субклинический дефицит антиоксидантов, которых они не получают полностью с диетой. Прием витаминов будет восстанавливать баланс и свободные радикалы не смогут больше высвобождаться из поврежденной митохондриальной дыхательной цепи и не будут вызывать дополнительных повреждений. Второе допущение, которое использовалось во всех профилактических исследованиях, посвященных антиоксидантам, заключалось в том, что мы можем добавить один-два, максимум четыре-пять из сотни известных антиоксидантов для того, чтобы получить необходимый нам результат. И наконец последнее, но не менее важное допущение заключалось в том, что антиоксиданты, принятые перорально, окажутся там, где они нужны больше всего - например, в эндотелиальных клетках, а не будут накапливаться в жировой ткани (в случае жирорастворимых витаминов) или просто выведены (в случае водорастворимых антиоксидантов).

Источники для проведения данного систематического обзора

Поиск информации осуществлялся в следующих базах данных:

- Регистр контролируемых исследований Кокрановского сотрудничества
- База данных систематических обзоров Кокрановского сотрудничества (Выпуск I, 2003)
- База данных Международной сети организаций, занимающихся оценкой технологий в здравоохранении (INAHNTA), включающая в себя базы данных DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database)
- База данных Агентства по исследованиям по здравоохранению и качеству США - AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)
- Электронный каталог Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE (1990 – 2003 гг.)

Стратегия поиска заключалась в выявлении публикаций, посвященных антиоксидантам (MESH термин "antioxidants") для лечения и профилактики заболеваний человека.

При использовании ключевого слова "antioxidants" в базе данных систематических обзоров Кокрановского сотрудничества были обнаружены 22 обзора. Затем был проведен поиск в системе MEDLINE по MESH термину

"antioxidants" и публикационному типу "meta-analysis", который идентифицировал 4 обзора. Анализ баз данных INАНТА и Агентства по исследованиям по здравоохранению и качеству США позволил обнаружить отчет шведского агентства по оценке технологий SBU "Профилактика заболеваний антиоксидантами" и рекомендации американской комиссии по профилактическим программам, озаглавленный "Применение витаминов для профилактики рака и сердечно-сосудистых заболеваний". Для того, чтобы добавить оригинальные данные к этим систематическим обзорам мы также провели поиск в MEDLINE, используя основной MESH термин "antioxidants" с подзаголовком "therapeutic use" (TU) и фильтром публикационного типа "Randomized Controlled Trial" (таким образом стратегия поиска была таковой "antioxidants/TU [MAJR] AND Randomized Controlled Trial [PT]"). Всего было обнаружено 367 публикаций.

Критериями включения систематических обзоров в настоящее исследование были использование антиоксидантов для лечения заболеваний человека, четкое описание цели и исследуемых методов лечения; описание стратегии поиска и источников информации; критериев включения и исключения исследований.

Критерии отбора РКИ для данного обзора состояли в четком описании дизайна исследования и критериев включения пациентов в исследование, оценке важных для пациента клинических исходов (оценка того, можно ли считать результаты исследования важными выполнялась независимо двумя исследователями). Рассматривались только РКИ, не оцененные ранее в систематических обзорах, анализируемых в настоящем исследовании. Кроме того, если данный вопрос был проанализирован в систематическом обзоре, исследования, которые были исключены из обзора по причине малой численности, в наше исследование не включались.

В итоге в анализ были включены три систематических обзора из базы данных Кохрановского сотрудничества, два мета-анализа из найденных в системе MEDLINE, один обзор, найденный в базе данных INАНТА и один обзор из базы АНRQ. Из оригинальных исследований в данный обзор были включены только 79 публикаций, однако после исключения РКИ, описанных в систематических обзорах, были проанализированы 38 исследований, в таблицу доказательств внесены 34 исследования (4 исследования по лечению катаракты описаны в тексте но не внесены в таблицу, поскольку соответствующая область медицины - офтальмология - хорошо представлена систематическими обзорами, а таблица делалась только для тех областей, где систематические обзоры не проводились).

Для таблицы доказательств использовался качественный метод синтеза: результаты отмечались как положительные, если антиоксиданты статистически достоверно снижали частоту неблагоприятных исходов в исследовании. Если данные показывали отсутствие статистически достоверного положительного результата, такое исследование считалось негативным. Если результат оказывался положительным для одних конечных точек, но отрицательным для других, такое исследование отмечалось знаком +/- . Если исследование измеряло разные конечные точки и они рассматривались в разных публикациях, в таблицу доказательств такие данные заносились раздельно.

Номер в списке лит-ры	Кол-во обследованных	Область медицины	Заболевание	Использованные антиоксиданты	Оценка рез-та
28	18	Хирургия	Травма	Комбинация	+
29	36	Хирургия	Серьезное оперативное вмешательство	Комбинация	-
30	44	Хирургия	Почечная недостаточность	Комбинация	-
31	220	Хирургия	Сепсис	Диета + антиоксиданты	+
32	595	Хирургия	Травма	Е+С	+
33	40	Хирургия	Сепсис	Селен	+
34	42	Хирургия	Сепсис	Селен	+
35	123	Хирургия	Симп. дистрофия	С	+
36	120	Эндокринология	Диаб.нейропатия	АЛК	+
37	24	Эндокринология	Диаб.нейропатия	АЛК	+

38	65	Эндокринология	Диаб.нейропатия	АЛК	+
39	509	Эндокринология	Диаб.нейропатия	АЛК	-/+
40	22071	Эндокринология	Диабет II типа	Каротин	-
41	60	Невропатология	Синдром "горящего рта"	АЛК	+
42	12	Дерматология	Протопорфирия	С	+
43	10	Дерматология	Солнечные ожоги	Е+С	+
44	66	Оториноларингология	Потеря слуха	Е	+
45	62	Гастроэнтерология	Гепатит С	С	-
46	24	Гастроэнтерология	Гепатит С	Е	+
47	44	Гастроэнтерология	Билиарный цирроз	Комбинация	-
48	202	Гастроэнтерология	Язва	Пробукол и аналоги	+
49	45	Урология	Болезнь Пейрони	Е/колхицин	+
50	136	Невропатология	Остеоартрит	Е	-
51	133	Невропатология	Остеоартрит	Е	+
52	85	Невропатология	Ревматоидный артрит	Е	+
53	134	Нефрология	ХПН	Ацетилцистеин	+
54	196	Нефрология	ССЗ-осложнения при ХПН	Е	+
55	238	Акушерство	Пре-эклампсия	С+Е	+
56	56	Акушерство	Эклампсия	Е+С+ аллопуринол	-
57		Акушерство	Преждевременные роды	С	-
58	40	Психиатрия	Экстрапирамидные расстройства при терапии нейролептиками	Е	+
59	20	Пульмонология	Астма, индуцируемая физ. нагрузкой	Ликопен	+
60	33	Ревматология	Болезнь Рейно	Комбинация	-
61	18	Спортивная медицина	Горная болезнь	Комбинация	+

Для проведения мета-анализа использовали систему SAS версии 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC), анализировались как модели с фиксированными, так и со случайными факторами. Мета-анализ выполнялся только для общей смертности и только в том случае, когда количество исследований было достаточным для получения стабильных оценок (изучение эффективности витамина Е и бета-каротина).

Результаты

В основном опубликованные данные показывают, что переход от свободно-радикальной теории к профилактике с применением антиоксидантов с самого начала был достаточно сомнительным, однако первые опубликованные данные указывали на адекватность описанных выше допущений. Исследование здоровья медицинских сестер, включившее 87245 медсестер в Соединенных Штатах (5,6) продемонстрировало, что регулярное потребление витамина Е в дозе более 100 МЕ в день значительно снижает риск инфаркта миокарда и инсульта. Аналогичные результаты были получены за 4 года наблюдения в проспективном исследовании врачей (Health Professionals Study), которое включало 39910 мужчин (7). Как было показано постоянный прием бета-каротина (более 1400 МЕ в день) значительно снижал риск развития инфаркта миокарда, правда исключительно в подгруппе курильщиков. Среди 34486 женщин в исследовании Iowa Women Study (8) прием витамина Е снижал риск инфаркта миокарда в 2,5 раза. Потребление пищевых флавоноидов пожилыми пациентами в городе Зуптен в Голландии (Zupthen Study) также коррелировало с риском смерти от инфаркта миокарда: те, кто потреблял менее 19 мг флавоноидов в день имели в 2,5 раза более высокий риск смерти по сравнению с участниками, потреблявшими более 29 мг в день (9). В качестве основной причины так называемого "французского парадокса" (более низкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на более высокий риск развития этих заболеваний) упоминаются антиоксиданты красного вина.

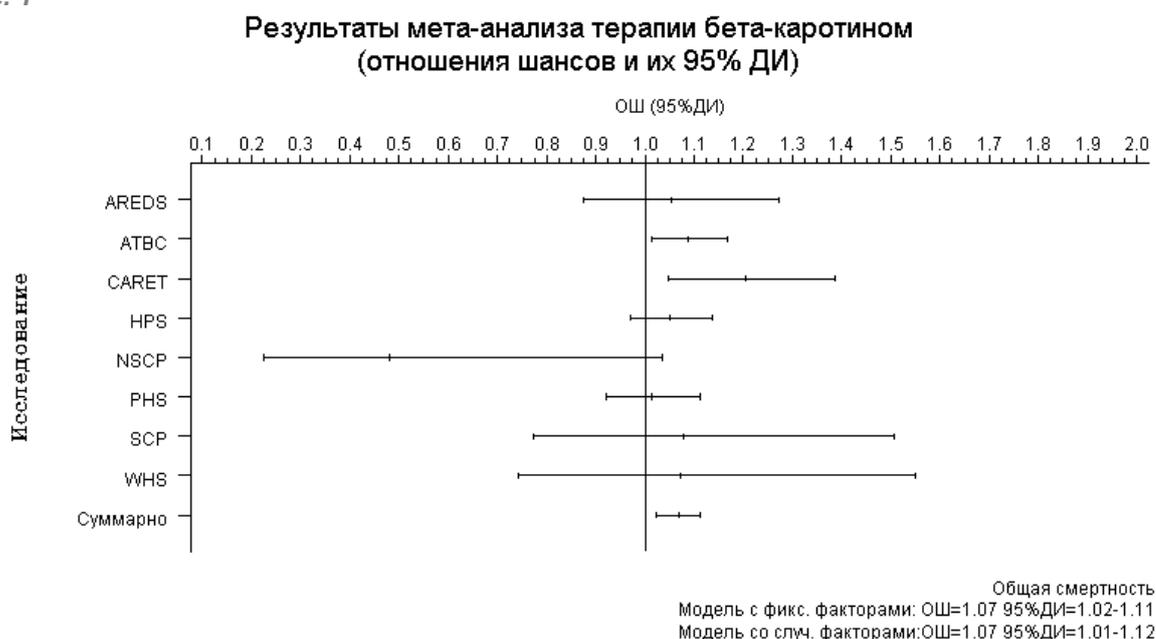
Анализ 9 больших когортных исследований (4), включивший 206461 мужчину и женщину, позволил продемонстрировать, что из 7 исследований, изучавших витамин Е, 5 показали положительный результат; бета каротин продемонстрировал свою эффективность в одном из трех исследований, а витамин С был эффективен в трех из семи исследований. Одним из основных недостатков всех когортных исследований является то, что при использовании когортного дизайна невозможно исключить влияние третьих переменных (например, влияния стиля жизни или социальных характеристик, которые могут тесно коррелировать с приемом антиоксидантов). Для исключения этого недостатка мы должны были бы взять группу обследованных и разделить их случайным образом на тех, кто будет принимать и кто не будет принимать антиоксиданты и таким образом человек, заботящийся о своем здоровье и не заботящийся о своем здоровье, будет иметь равную вероятность оказаться в группе принимающих препарат. Именно так и проводятся наиболее доказательные исследования методов профилактики и лечения - рандомизированные контролируемые испытания (РКИ).

К сожалению результаты РКИ, посвященные проверке эффективности антиоксидантов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и рака оказались разочаровывающими. Двумя самыми большими исследованиями организованными в США и Финляндии были CARET (Caroten and Retinol Efficacy Trial (10)) и ATBS (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (11)). В CARET пытались предотвратить рак легких в группе пациентов высокого риска (18314 курильщиков среднего возраста и людей, которые имели профессиональный контакт с асбестом). Участники исследования получали 30 мг бета-каротина и 7,5 мг витамин А на протяжении четырех лет. В результате среди принимающих антиоксиданты было отмечено увеличение смертности от рака легких на 28% и от сердечно-сосудистых заболеваний на 26%. Попытка предотвратить рак легких при помощи бета-каротина и витамина А среди 29333 финских курильщиков привела к 18% увеличению смертности от рака и 12% увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди тех, кто получал эти препараты. Анализ по подгруппам продемонстрировал, что повышенная смертность наблюдалась только в подгруппе, которая выкуривала более 20 сигарет в день и выпивала более 11 грамм этанола в день. Исследование по профилактике рака кожи (Skin Cancer Prevention Study (12)) продемонстрировало, что лица, имеющие высокое содержание каротиноидов в плазме, реже умирали от сердечно-сосудистых заболеваний и рака, но непосредственно сам прием препаратов оказался неэффективным: имелось 16% увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и 17% снижение смертности от рака, однако оба показателя не достигали уровня статистической значимости. Положительные результаты терапии отсутствовали также и в исследовании Physician's Health Study (13) и в исследовании, включившим 39876 женщин (RST - Women's Health Study (14)). Мета-анализ исследований по приему бета-каротина (Egger et al., 1998 (15)) уже в 1998 году продемонстрировал, что вред от подобного лечения перевешивает положительный результат, если положительный результат вообще имеется (результаты мета-анализа, базирующиеся на более поздних исследованиях описаны ниже).

Не было также продемонстрировано положительного эффекта от совместного применения витаминов Е и С в Китайском исследовании по профилактике рака (16) и в двух исследованиях: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, 9541 участник (17)) и GISSI-Prevenzione (11324 участника (18)) по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. A.Ness и соавторы (19), базируясь на трех исследованиях, которые использовали витамин С, продемонстрировали, что по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям положительного эффекта от терапии не было: смертность незначимо увеличивалась (ОШ =1.08, 95%ДИ= 0.93-1.26)

В 2003 году было опубликовано несколько систематических обзоров и мета-анализов, в которых было отмечено, что антиоксидантные витамины не способны предотвратить сердечно-сосудистые заболевания или рак. D.Vivekananthan и соавторы (20) провели поиск в системе MEDLINE с целью идентифицировать рандомизированные исследования по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при помощи витамина Е и бета-каротина. Для того, чтобы минимизировать эффект публикационных ошибок, они исключили исследования, которые включали менее 1000 человек и включили исследования только из промышленно развитых стран для снижения потенциального эффекта диеты, в которой не хватает большого количества питательных веществ. Авторы обнаружили 12 исследований: 3 исследования использовали оба витамина, 5 использовали бета-каротин и 4 - витамин Е. Из этих 12 исследований 7 были посвящены первичной профилактике и 5 вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Более чем 130 000 пациентов приняли участие в изучении бета-каротина, при этом общая смертность составила 7,4% в группе лечения и 7% в контрольной группе ($P=0,003$). Наглядно результаты мета-анализа, основывающегося на данных, собранных D.Vivekananthan и соавторами (20) приведены на рис.1.

Рис. 1



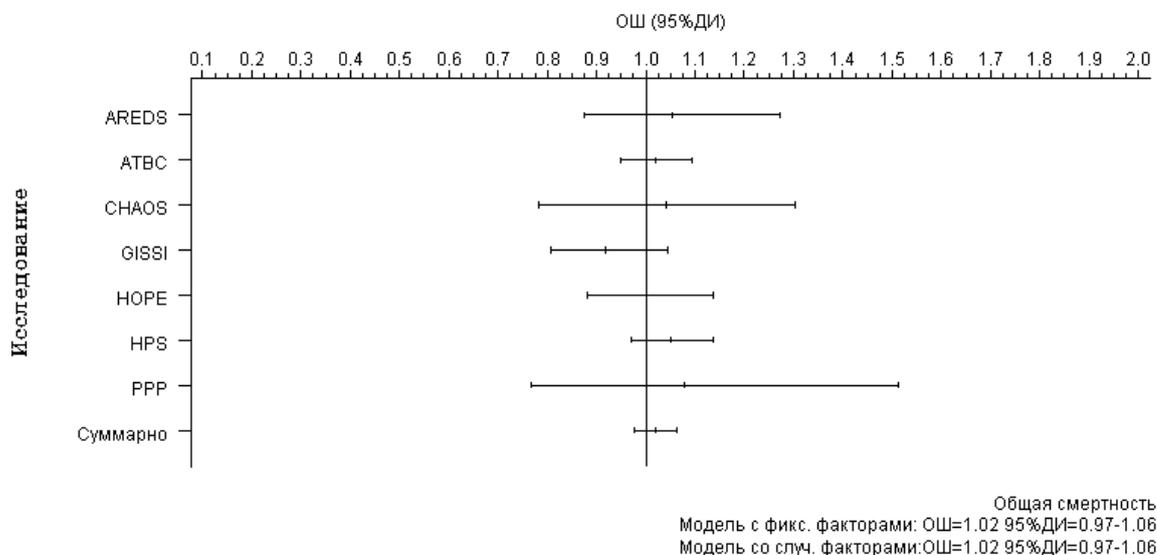
Из этого рисунка видно, что в большей части исследований было отмечено небольшое увеличение общей смертности среди тех, кто принимал бета-каротин. Единственным исключением было исследование NSCP, которое к тому же было наименьшим из всех проведенных и результаты которого все равно не достигали уровня статистической значимости.

Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрировал также небольшое, но значимое увеличение смертности среди пациентов, получавших каротин (3,4% против 3,1%, $P=0,003$). Каротин не оказывал абсолютно никакого влияния на развитие инсультов (2,3% как в группе лечения, так и в группе контроля). Данные были гомогенными во всех исследованиях.

В исследованиях, посвященных изучению эффекта витамина Е в общей сложности участвовало более чем 81 000 пациентов. Общая смертность была одинаковой вне зависимости от того принимали пациенты препарат или нет. Наглядно результаты мета-анализа, основывающегося на данных, собранных D.Vivekananthan и соавторами (20) приведены на рис.2.

Рис. 2

Результаты мета-анализа терапии витамином E (отношения шансов и их 95% ДИ)



Как видно на рисунке, несмотря на 2% увеличение смертности среди тех, кто принимал витамин E, этот прирост был статистически не значимым и можно было утверждать, что все проведенные исследования просто зарегистрировали отсутствие эффекта от вмешательства.

Дальнейший анализ, выполненный D.Vivekananthan и соавторами (20) показал, что сердечно-сосудистая смертность и частота инсультов на фоне приема витамина E также не снижались. Наконец, авторы просуммировали все исходы и обнаружили, что для любого заболевания, или любой сердечно-сосудистой патологии, которая возникала у пациентов, исходы были абсолютно идентичными среди тех, кто получал витамин E или плацебо.

Авторы из американского совета по профилактическим исследованиям (USPSTF) провели поиск в Кохрановском регистре контролируемых исследований и в MEDLINE и идентифицировали рандомизированные контролируемые испытания пяти веществ (витаминов A, C, E, бета-каротина и фолиевой кислоты) для того, чтобы попытаться выяснить может ли прием антиоксидантов предотвратить развитие рака и сердечно-сосудистых заболеваний (21). По отношению к профилактике рака они обнаружили 102 публикации на основе 36 исследований; исключив из общего числа те, в которых применялись другие дополнительные вещества, в конечный обзор включили 11 РКИ (и два РКИ были добавлены в 2003 году). Из этого числа 7 РКИ изучали влияние бета-каротина, два - витамина E и четыре - комбинации антиоксидантных витаминов. Данные от основных РКИ, изучавших бета-каротин показали, что он увеличивает заболеваемость раком легких у курильщиков и не оказывает никакого эффекта на частоту рака у некурящих. Витамин E, изучавшийся в ATBC и HPS, не оказывал никакого воздействия на заболеваемость раком (с возможным исключением рака простаты, где просматривается положительный результат по данным ATBC). По отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям авторы USPSTF обнаружили 12 публикаций из 10 РКИ по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и 15 публикаций из 12 РКИ по вторичной профилактике. Авторы пришли к выводу, что в настоящий момент нет данных, подтверждающих эффективность обычного использования витаминов A, B, C и E или антиоксидантной комбинации для профилактики рака или сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку исследования (включавшие в себя большое количество участников), на которых эти систематические обзоры базировались, не дали положительных результатов, мы можем заключить, что антиоксидантные витамины не могут быть рекомендованы как методика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рака. Но приводит ли это к дискредитации свободно-радикальной гипотезы возникновения заболеваний у человека? Вряд ли. Как было указано выше, исследования базировались на нескольких допущениях, которые оказались ошибочными. Мы не знаем насколько другие антиоксиданты (например ликопены или естественные флавоноиды) являются эффективными *in vivo*, мы не знаем какова адекватная комбинация и дозировка витаминов, которые мы принимаем для достижения оптимального антиоксидантного эффекта; должны ли антиоксидантные коктейли включать большее количество соединений (например кофермент Q, витамины E и C, поскольку эта комбинация теоретически должна быть более

эффективной для детоксикации липидных гидроперекисей в ядре липопротеидов - кофермент Q служит в качестве посредника, соединяя антиоксидантный витамин липидной фазы - витамин E с водорастворимым витамином C).

Анализируя вопрос профилактики дегенерации сетчатки, связанной с возрастом J. Evans (22) и J. Evans, K.Henshaw (23) выполнили два систематических обзора, проведя поиск в регистре контролируемых исследований Кохрановской библиотеки, в MEDLINE, EMBASE и Science Citation Index попытавшись выявить рандомизированные исследования по использованию антиоксидантных витаминов для профилактики и лечения старческой дегенерации сетчатки (СДС). Попытка предотвратить СДС изучалась в двух исследованиях, которые включили в себя 1957 пациентов и не было обнаружено статистической связи между лечением (витамин E, бета-каротин или комбинация) и наступлением этого состояния. Попытка замедлить прогрессирование СДС изучалась в четырех исследованиях (из которых два были исследованиями антиоксидантов - 122 пациента и два - антиоксиданты плюс цинк (4711 пациентов)), но в анализе доминировало одно большое исследование. Это исследование продемонстрировало замедление прогрессирования заболевания в группе комбинированной терапии (антиоксиданты плюс цинк), но этот эффект не достигал статистической значимости в группе, где применялись только одни антиоксиданты (ОШ =0,80; 95% ДИ = 0,63 - 1,01). Положительный эффект можно было четко продемонстрировать только в подгруппе с умеренной и тяжелой формами заболевания (ОШ= 0,76; 95% ДИ=0,59-0,97). В других исследованиях не было обнаружено никаких значимых изменений при применении антиоксидантов за исключением субъективного ощущения пациентов о некотором замедлении ухудшения зрения. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в настоящий момент нет доказательств тому, что пациенты с ранними признаками заболевания должны принимать антиоксидантные витамины. Однако, в то же время, они отметили, что существующие исследования не были достаточно мощными для того, чтобы дать определенный ответ на вопрос об эффективности антиоксидантов при этих заболеваниях.

Еще одной областью возможного использования антиоксидантов была профилактика и замедление прогрессирования старческой катаракты. Этому были посвящены четыре исследования. Самое большое из них - уже упоминавшееся AREDS (24) - включало 4629 пациентов и не выявило никаких признаков замедления или предотвращения развития катаракты, аналогично результатам анализа подгруппы из 1828 пациентов исследования ATBC (25). Только в исследовании REACT (26) на небольшой группе из 279 пациентов и только в одной из двух стран, которые участвовали в исследовании - в США - антиоксиданты замедляли прогрессирование старческой катаракты. Интересно, что в британской когорте того же исследования подобный результат выявлен не был. Поскольку положительный результат был выявлен при анализе подгруппы наименьшего из организованных исследований, с высокой вероятностью систематической ошибки, мы можем заключить, что развитие и прогрессирование катаракты не меняется по воздействию витаминов E, C или каротена. Очень небольшое исследование (17 пациентов, разделенных на три группы), продемонстрировало, что лютеин, а не витамин E замедляет прогрессирование катаракты (27). Однако результаты этого исследования вряд ли можно признать надежными вследствие крайне небольших размеров группы вмешательства (5 человек в группе, получавшей лютеин).

Остается основной вопрос: абсолютно ли бесполезны антиоксиданты? В настоящее время мы не можем достоверно ответить на этот вопрос. Большие исследования, которые проводились в основном в трех областях - профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (эффект отсутствует), профилактика рака (возможный вред от применения антиоксидантов), профилактика заболеваний глаз, связанных с возрастом (показан положительный эффект только при умеренных и тяжелых случаях заболевания).

В то же время антиоксиданты используются и в других областях, но клинические исследования, проводившиеся в них, были значительно меньшими и поэтому сложно исключить возможность публикационных ошибок. Тем не менее нам удалось идентифицировать 8 РКИ по хирургии (28,29,30,31,32,33,34,35), которые включили в общей сложности 1096 пациентов и продемонстрировали, что дополнительный прием антиоксидантов (селен, витамины E и C, или антиоксидантный коктейль) в большинстве случаев приводят к улучшенным результатам, проявляющимся меньшим количеством инфекционных осложнений, меньшим числом случаев острой почечной недостаточности и меньшей смертностью. Два исследования (29,30), которые продемонстрировали отсутствие эффекта, не были ни самыми большими, не наилучшим образом организованными - одно из них использовало изменения силы сжатия руки, как показатель эффективности восстановления после большого хирургического вмешательства, а второе изучало исходы у пациентов с острой почечной недостаточностью, развившейся в послеоперационном периоде. Создается впечатление о необходимости проведения дополнительных крупных исследований в данной области.

Другой многообещающей областью является эндокринология, в особенности лечение пациентов с сахарным диабетом. Из 5 исследований, которые в основном изучали влияние на диабетическую нейропатию 3 отметили положительные результаты (36,37,38), в одном (39) был получен двойственный результат (отсутствие изменения симптомов, но улучшение неврологического дефицита). Из этих 5 исследований 4 использовали необычный антиоксидант - альфа

липовую кислоту, только в одном исследовании, использовавшим каротиноиды (40), изучалась заболеваемость сахарным диабетом II типа, и не было обнаружено никакого эффекта от лечения (это было также и самое большое комплексное исследование Physician's Health Study). Эти данные ставят под сомнение положительную роль каротина, как способа профилактики диабета II типа. Однако диабетическая нейропатия - это абсолютно иное заболевание, кроме того при использовании альфа липоевой кислоты было отмечено улучшение состояния еще при одном нейропатическом заболевании - "синдроме горящего рта" (41). Продолжение исследований использования антиоксидантов для лечения нейропатии возможное направление для дальнейших испытаний. Нерешенным остается также вопрос: наблюдаем ли мы воздействие антиоксидантов как класса, или это влияние одного соединения (альфа липоевой кислоты, АЛК). Кроме того, все исследования по сахарному диабету с использованием альфа липоевой кислоты выполнялись одной и той же группой исследователей, что требует воспроизведения полученных результатов другими группами исследователей.

Очень небольшие исследования (12 и 10 пациентов) продемонстрировали, что антиоксиданты (витамин С и комбинация витаминов С и Е) снижают фоточувствительность кожи у пациентов с протопорфрией (42) и среди волонеров, у которых вызывали солнечные ожоги (43). Очень небольшой размер выборки, использованный в этих исследованиях, может означать, что результаты могут оказаться не воспроизводимыми, но, тем не менее, дополнительные исследования были бы разумными. Одно исследование в области оториноларингологии продемонстрировало положительный эффект от использования витамина Е у пациентов с внезапной потерей слуха (44).

Два исследования проанализировали вопрос возможности использования антиоксидантных витаминов в качестве дополнительного воздействия при применении гамма интерферона для лечения гепатита С. Исследование с витамином С (45) получило негативные результаты, в то время, как исследование, в котором применялся витамин Е (46) обнаружило (по всей вероятности как результат дополнительного приема витамина Е) уменьшенную вирусную нагрузку, но не обнаружило снижения частоты рецидивов (хотя она и была крайне низкой во всех случаях). Несмотря на то, что оба исследования были небольшими (62 и 24 пациента, соответственно), последнее совпадает с ранее упомянутыми хирургическими исследованиями по снижению количества инфекционных осложнений после травмы или тяжелого оперативного вмешательства.

При попытке использовать антиоксидантный коктейль не было обнаружено положительных результатов для лечения слабости, ассоциированной с первичным билиарным циррозом печени (47).

Открытое исследование средних размеров по лечению язвы двенадцатиперстной кишки (48) продемонстрировало положительный эффект нескольких синтетических антиоксидантов (пробукола, дибунула и эмоксипина), однако описание исследования не позволяет детально проанализировать его дизайн, особенно терапию, которую применяли в дополнение к антиоксидантам.

Исследование 45 пациентов с болезнью Пейрони (49) продемонстрировало положительный эффект комбинации витамина Е и колхицина, но трудно разграничить являлось ли это положительным эффектом применения антиоксидантов или колхицина.

Два исследования примерно одинаковых размеров (133 и 136 пациентов) проанализировали эффект витамина Е при остеоартрите, при этом одно (50) не обнаружило никаких изменений, а второе (51) обнаружило, что антиоксиданты являются умеренно эффективными (примерно половина от эффективности нестероидных противовоспалительных средств). Исследование 85 пациентов с ревматоидным артритом обнаружило улучшение клинических симптомов при использовании витамина Е (52).

Два исследования пациентов с хронической почечной недостаточностью (одно (53) использовало ацетилцистеин, другое (54) использовало витамин Е) обнаружили более низкий уровень осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, но общая смертность не изменилась.

Из трех исследований, выполненных в акушерстве, только одно, хотя и самое большое из всех трех (55) обнаружило положительный эффект от антиоксидантов. Это исследование анализировало эффекты витаминов С и Е на развитие преэклампсии. Другое исследование, изучавшее эффект комбинации витаминов Е и С и аллопуринола на развитие эклампсии (56) не дало положительных результатов, не было обнаружено и корреляции между приемом витамина С и частотой преждевременных родов (57).

Одно исследование на 40 пациентах обнаружило положительный эффект витамина Е на течение экстрапиримидных расстройств на фоне приема нейролептиков (тардивной дискенезии (58)). Еще одно очень маленькое исследование (20 пациентов) продемонстрировало выгоду от приема ликопена у пациентов с бронхиальной астмой, индуцированной

нагрузкой (59). Небольшое исследование пациентов с системным склерозом (60) обнаружило, что коктейль из антиоксидантов не дает никакого эффекта при синдроме Рейно.

Значимость для системы здравоохранения

В целом можно заметить, что нет ни одной области, где использование антиоксидантов можно было бы рекомендовать без дальнейших исследований. В некоторых областях имеются многообещающие результаты (при лечении сложных больных в хирургических отделениях, или при борьбе с диабетической нейропатией). Кроме того возможно, что антиоксиданты найдут свое применение и в других специальностях - от дерматологии до пульмонологии, но эти средства пока могут рассматриваться как экспериментальные. Их необходимо изучать и применять только в специфических группах пациентов. С другой стороны, учитывая тот факт, что они достаточно дешевы, при подтверждении их эффективности в этих популяциях, стоимость-эффективность антиоксидантных витаминов может оказаться относительно высокой (что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области). Однако абсолютно четко можно сказать, что антиоксиданты не должны использоваться здоровым человеком для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рака.

Список литературы

1. Harman, D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol*, 1956, 11: 298-300.
2. Harman, D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc*, 1972, 20: 145-147.
3. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging// *Proc.Natl.Acad.Sci.USA-1993.- v.90 (17).- p.7915-7922.*
4. Gey K. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactors*. 1998, v.7, p 113-174
5. Stampfer M. J., Hennekens C. H., Manson J. E., Colditz G. A., Rosner B., Willett W. C. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Disease in Women. *N Engl J Med* 1993; 328:1444-1449
6. Rimm E. B., Stampfer M. J., Ascherio A., Giovannucci E., Colditz G. A., Willett W. C. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *N Engl J Med* 1993; 328:1450-1456
7. Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162(1472-76)
8. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:165
9. Hertog M., Feskens E., Hollman P. et al., Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *Lancet*, 1993, v 342, 1007-1011
10. Omenn G., Goodman G., Thornquist M., et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. *J. Natl. Cancer Institute*, 1996, v. 88, p.1550-1559
11. Rapola J., Virtamo J., Ripatti S., et al. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*, 1997, v.349, p. 1715-1720
12. The Skin Cancer Prevention Study Group. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *New England Journal of Medicine* 323(12): 789-795, 1990

13. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 1996;334:1145-9.
14. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2102-6.
15. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 1998;316:140-144
16. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483.
17. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):154-60.
18. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
19. Ness A., Egger M., Davey Smith G. Role of antioxidant vitamins in prevention of cardiovascular diseases. *BMJ* 1999; 319:577
20. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361:2017-23.
21. U.S. Preventive Task Force. Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cancer and Cardiovascular Diseases. Morris C, Carson S., Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Diseases: a Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Task Force; Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cancer: a Summary of the Evidence from Randomized Controlled Trials for the U.S. Preventive Task Force; Routine Vitamin Supplementation to Prevent Cancer: Update of the Evidence from Randomized Controlled Trials. 1999-2002. <http://www.ahrq.gov/> (accessed 31.10.2003)
22. Evans J.R. Antioxidant vitamin and mineral supplements for age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003.* Oxford: Update Software
23. Evans J.R. Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003.* Oxford: Update Software
24. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct;119(10):1439-52.
25. Teikari JM, Virtamo J, Rautalahti M, Palmgren J, Liesto K, Heinonen OP. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related cataract. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997 Dec;75(6):634-40.
26. Chylack LT Jr, Brown NP, Bron A, Hurst M, Kopcke W, Thien U, Schalch W. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002 Feb;9(1):49-80.
27. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrition.* 2003 Jan;19(1):21-4.
28. Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, Swami R. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg.* 1999 May;65(5):478-83.

29. Watters JM, Vallerand A, Kirkpatrick SM, Abbott HE, Norris S, Wells G, Barber GG. Limited effects of micronutrient supplementation on strength and physical function after abdominal aortic aneurysmectomy. *Clin Nutr.* 2002 Aug;21(4):321-7.
30. Wijnen MH, Vader HL, Van Den Wall Bake AW, Roumen RM. Can renal dysfunction after infra-renal aortic aneurysm repair be modified by multi-antioxidant supplementation? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002 Aug;43(4):483-8.
31. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001 Nov-Dec;25(6):299-308
32. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, Radella F, Garcia I, Maier RV. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):814-22.
33. Zimmermann T, Albrecht S, Kuhne H, Vogelsang U, Grutzmann R, Kopprasch S. Selensubstitution bei Sepsispatienten. Eine prospektiv randomisierte Studie. *Med Klin.* 1997 Sep 15;92 Suppl 3:3-4.
34. Gartner R, Angstwurm MW, Schottdorf J. Selensubstitution bei Sepsispatienten. *Med Klin.* 1997 Sep 15;92 Suppl 3:12-4.
35. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Dec 11;354(9195):2025-8.
36. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770-6.
37. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, Nehrdich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 1999 Dec;16(12):1040-3.
38. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, Tritschler HJ, Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.* 1999 Sep;31(3):171-9.
39. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care.* 1999 Aug;22(8):1296-301.
40. Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999 Sep 15;282(11):1073-5.
41. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med.* 2002 May;31(5):267-9.
42. Boffa MJ, Ead RD, Reed P, Weinkove C. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral vitamin C in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996 Feb;12(1):27-30.
43. Eberlein-Konig B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jan;38(1):45-8.
44. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2003 Jul;24(4):572-5.

45. Nishiguchi S, Shiomi S, Enomoto M, Lee C, Jomura H, Tamori A, Habu D, Takeda T, Yanagihara N, Shiraki K. Does ascorbic acid prevent retinopathy during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol.* 2001 Jul;36(7):486-91.
46. Look MP, Gerard A, Rao GS, Sudhop T, Fischer HP, Sauerbruch T, Spengler U. Interferon/antioxidant Комбинация therapy for chronic hepatitis C--a controlled pilot trial. *Antiviral Res.* 1999 Sep;43(2):113-22.
47. Prince MI, Mitchison HC, Ashley D, Burke DA, Edwards N, Bramble MG, James OF, Jones DE. Oral antioxidant supplementation for fatigue associated with primary biliary cirrhosis: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(1):137-43
48. Podoprigrorova VG, Khibin LS, Kozlov NB, Barsel' VA. Izuchenie effektivnosti sinteticheskikh antioksidantov v lechenii bol'nykh iazvennoi bolezni'u (otkrytoe kontrolirovannoe randomizirovannoe issledovanie). *Klin Med (Mosk).* 1999;77(3):32-5.
49. Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2003 Apr;91(6):522-4.
50. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2002 Dec;29(12):2585-91.
51. Jensen NH. Faerre smerter ved slidigt i hofteeller knaeled under behandling med calciumascorbat. Et randomiseret, placebokontrolleret overkrydsningsforsog i almen praksis. *Ugeskr Laeger.* 2003 Jun 16;165(25):2563-6.
52. Wittenborg A, Petersen G, Lorkowski G, Brabant T. Wirksamkeit von Vitamin E im Vergleich zu Diclofenac-Natrium in der Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit Z Rheumatol. 1998 Aug;57(4):215-21.
53. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2003 Feb 25;107(7):992-5.
54. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1213-8.
55. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Sep 4;354(9181):810-6.
56. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jun;104(6):689-96.
57. Steyn PS, Odendaal HJ, Schoeman J, Stander C, Fanie N, Grove D. A randomised, double-blind placebo-controlled trial of ascorbic acid supplementation for the prevention of preterm labour. *J Obstet Gynaecol.* 2003 Mar;23(2):150-5.
58. Adler LA, Edson R, Lavori P, Peselow E, Duncan E, Rosenthal M, Rotrosen J. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry.* 1998 Jun 15;43(12):868-72.
59. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy.* 2000 Dec;55(12):1184-9.

60. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, Moore T, Braganza JM, Jayson MI. A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 May-Jun;18(3):349-56.

61. Bailey DM, Davies B. Acute mountain sickness; prophylactic benefits of antioxidant vitamin supplementation at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2001 Spring;2(1):21-9.

The Role Of Antioxidants In The Treatment And Prevention Of Human Diseases

Plavinsky S.L.

PhD, St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Plavinskaya S.I.

St. Petersburg Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences

Compiling the survey on antioxidants and prevention of major human diseases, the authors performed information retrieval in the main biomedical databases. The emphasis was made on the research meeting the principles of evidence-based medicine. Upon analyzing the sources, the authors conclude that further research in this vital area of medicine is necessary. At the same time they confidently assert that antioxidants should not be used by healthy people for prevention of cardiac diseases and cancer.

Key words: antioxidants, prevention of diseases, cardiovascular diseases, cancer