

ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ: ОБОБЩЕННЫЕ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ВИТАМИНОВ

Онкологические заболевания находятся на втором месте среди причин смерти в США; на их долю приходится каждая четвертая смерть [1]. Особенности питания издавна считаются важным фактором, влияющим на риск многих злокачественных новообразований. Согласно одной из гипотез, к образованию опухолей приводит повреждение клетки свободными радикалами. В опытах на животных витамины С, Е (альфа-токоферол) и бета-каротин, обладающие антиоксидантными свойствами, нейтрализовали свободнорадикальное окисление [2]. Можно предположить, что дополнительный прием этих витаминов позволит предотвратить возникновение опухолей. Не исключено, что сходным действием могут обладать также витамин А (ретинол), регулирующий экспрессию генов, и фолиевая кислота [3], участвующая в метилировании ДНК и синтезе пуринов и пиримидинов [4].

Эпидемиологические исследования показали, что недостаточное поступление витаминов и антиоксидантов с пищей или их низкий уровень в крови коррелируют с повышенным риском возникновения некоторых опухолей и более высокой смертностью от онкологических заболеваний [5]. Для того чтобы узнать, предотвращает ли прием витаминов возникновение опухолей, за последние 10 лет было проведено несколько рандомизированных исследований. Изучалось влияние витаминов на уровень опухолевых маркеров, частоту предраковых заболеваний и скорость их прогрессирования, заболеваемость злокачественными опухолями, смертность от онкологических заболеваний и общую смертность. В свете новых данных Американская специальная комиссия по профилактике решила опубликовать обзор, посвященный роли витаминов. В настоящий обзор включены результаты рандомизированных исследований, позволяющие ответить на вопрос: снижают ли витамины и антиоксиданты общую смертность, смертность от злокачественных новообразований, заболеваемость злокачественными новообразованиями?

Методы

Поиск литературы и отбор исследований

Критерии отбора исследований для данного обзора были разработаны в соответствии с требованиями Американской специальной комиссии по профилактике: 1) язык публикации — английский; 2) тип исследования — рандомизированные испытания и проспективные когортные исследования; 3) объект исследования — взрослое население развитых стран. В обзор не включались исследования «случай — контроль» (кроме гнездных). В обзор включены исследования, посвященные влиянию витаминов А, С, Е, бета-каротина, фолиевой кислоты, комбинации этих витаминов и поливитаминов на: 1) заболеваемость и смертность от любых злокачественных новообразований (за исключением плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи); 2) рецидивирование полипов толстой кишки. В обзор не включались исследования, посвященные другим предраковым состояниям, раку *in situ* и обратному развитию злокачественных новообразований и предраковых состояний.

В настоящем обзоре обобщены результаты рандомизированных испытаний, посвященных упомянутой теме. Результаты когортных исследований были представлены комиссии, но не вошли в настоящий отчет, поскольку не отвечали ее требованиям. Авторы провели поиск в Кохрейновском регистре контролируемых испытаний (по состоянию на декабрь 2001 г.) и в базе данных Medline (с 1966 г. по декабрь 2001 г.). Ключевыми словами поиска были названия 5-ти витаминов (А, С, Е, бета-каротин, фолиевая кислота), поливитаминов и препаратов, содержащих витамины-антиоксиданты; термины, обозначающие злокачественные новообразования и предраковые заболевания; акронимы или полные названия крупных контролируемых испытаний и когортных исследований. Два независимых эксперта проверяли применимость вышеизложенных критериев отбора сначала к за-

головкам и рефератам статей, полученных в результате поиска, а затем — к отобранным статьям. Из 932 найденных источников 102 отражали результаты 36 рандомизированных испытаний. Для настоящего обзора было отобрано 10 испытаний. Остальные испытания были исключены из обзора по трем причинам: 1) неприемлемая форма представления результатов; 2) прием витаминов сочетался с препаратами, попадающими под критерии исключения; 3) результаты испытаний еще не были опубликованы.

Анализ данных

Два эксперта независимо друг от друга подготовили обзор отобранных клинических испытаний, описав структуру исследования и полученные результаты. Качество исследований оценивали по шести критериям. Эти критерии были разработаны Американской специальной комиссией по профилактике. Они позволяли оценить внутреннюю достоверность исследований как «хорошую», «удовлетворительную» или «плохую» [6]. Клинические испытания дополнительно оценивали по шкале, предложенной Jadad et al. [7]. В тех случаях, когда между приемом препарата и исходом существовала очевидная связь, учитывались различия между исследованиями и проводился метаанализ с использованием парной последовательной процедуры, основанной на методе максимального правдоподобия.

Результаты

Бета-каротин изучали в 5 рандомизированных контролируемых испытаниях. Влиянию витаминов Е на заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований посвящено только одно исследование. Аналогичные исследования витаминов С, А и фолиевой кислоты не проводились. Витамин С изучался только в сочетании с другими витаминами. Комбинации витаминов исследовали в 6 испытаниях, из них 4 имели факторную структуру.

БЕТА-КАРОТИН

В 5 рандомизированных испытаниях [8–12] было показано, что прием бета-каротина увеличивал заболеваемость раком легкого у курильщиков и не оказывал влияния на заболеваемость у некурящих. В этих испытаниях доза бета-каротина была выше той, которую можно получить с пищей, приблизительно в 10 раз [13]. При этом уровень бета-каротина в крови был значительно выше того, при котором отмечалось его профилактическое действие в эпидемиологических исследованиях.

Рак легкого

Испытание АТВС («Альфа-токоферол и бета-каротин») было посвящено профилактике рака легкого [9]. В этом испытании 29 133 мужчины-курильщика были рандомизированы по 4 группам: одни получали витамин Е, другие — бета-каротин, третьи — оба витамина и четвертые — плацебо [9]. Исходные показатели во всех четырех группах были сходными. После рандомизации из исследования были исключены 113 человек, из них 97 — по причине наличия у них рака легкого до начала исследования (по данным Финского регистра онкологических больных или рентгенографии грудной клетки). Однако в конечном анализе учитывали данные по всем больным, включая выбывших. Исследование было прекращено досрочно, поскольку прием бета-каротина повышал заболеваемость раком легкого у заядлых курильщиков: относительный риск (ОР) — 1,19; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,03–1,35. Общая смертность среди тех, кто получал бета-каротин, была на 8% выше, чем у тех, кто его не получал (ОР — 1,08; 95% ДИ — 1,01–1,16), главным образом за счет смертности от рака легкого и ИБС.

В испытании CARET («Эффективность бета-каротина и ретинола») изучали применение комбинации бета-каротина (30 мг/сут) и витамина А (ретинола пальмитат, 25 000 МЕ/сут) для профилактики рака легкого. Объемом исследования стали 18 000 человек из группы высокого риска (рабочие, контактирующие с асбестом, и заядлые курильщики) [14]. Через 4 года было выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости раком легкого (ОР — 1,28; 95% ДИ — 1,04–1,57; $p=0,02$), смертности от рака легкого (ОР — 1,46; 95% ДИ — 1,07–2,57) и общей смертности (ОР — 1,17; 95% ДИ — 1,03–1,33).

В рандомизированное ис-

следование «Профилактика мезотелиомы», проведенное в Австралии, включили 1024 рабочих, контактировавших с асбестом. Всех исследуемых разделили на 2 группы: 1-й группе назначили бета-каротин (30 мг/сут), 2-й — витамин А (ретинол, 25 000 МЕ/сут), однако контрольной группы участников (получавших плацебо) не было [15]. Общая смертность была ниже в группе, получавшей витамин А, преимущественно за счет снижения заболеваемости мезотелиомой плевры (ОР — 0,24; 95% ДИ — 0,07–0,86; 3 случая против 12). Статистически значимого снижения заболеваемости раком легкого среди получавших витамин А не выявлено (ОР — 0,66; 95% ДИ — 0,19–2,32). Однако без контрольной группы, получавшей плацебо, невозможно определить, чем обусловлены эти данные: вредным действием бета-каротина или защитным действием витамина А. В любом случае это испытание подтвердило, что прием бета-каротина не снижает заболеваемости раком легкого.

«Исследование здоровья врачей» показало, что бета-каротин не влияет на заболеваемость раком легкого в группе населения со средним риском заболевания (т. е. в группе, где доля курильщиков невелика) (ОР — 0,93; 95% ДИ — 0,69–1,25) [8]. Испытание «Исследование здоровья женщин» не выявило статистически значимого увеличения заболеваемости раком легкого среди принимавших бета-каротин (ОР — 1,43; 95% ДИ — 0,82–2,48) [10]. Однако это исследование было прекращено досрочно (средняя продолжительность приема бета-каротина составила 2,1 года), поскольку другие испытания показали отсутствие пользы и возможный вред от приема бета-каротина [10].

Рак предстательной железы

В исследовании АТВС не выявлено снижения заболеваемости раком предстательной железы при приеме бета-каротина (ОР — 1,23; 95% ДИ — 0,95–1,60) [16]. В испытании «Исследование здоровья врачей» бета-каротин не снижал заболеваемость раком предстательной железы (ОР — 0,99; 95% ДИ — 0,88–1,11) [8]. Однако среди тех испытуемых, у которых исходный уровень бета-каротина в крови не превышал 25-ю перцентиль, заболеваемость раком предстательной железы была ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо [17, 18].

Рак толстой кишки

В ряде испытаний показано, что бета-каротин не влияет на



заболеваемость раком толстой кишки: АТВС (ОР — 1,05; 95% ДИ — 0,75–1,47) [21], «Исследование здоровья врачей» (ОР — 0,96; 95% ДИ — 0,78–1,18) [8], «Исследование здоровья женщин» (ОР — 0,99; 95% ДИ — 0,62–1,60) [10].

Влиянию бета-каротина на рецидивирование аденоматозных полипов толстой кишки посвящено два испытания. В испытании, проведенном в США («Профилактика аденоматозных полипов»), бета-каротин не влиял на относительный риск рецидива аденоматозных полипов (по сравнению с плацебо) (ОР — 1,01; 95% ДИ — 0,85–1,20) [11]. Испытание, проводившееся в Австралии [12], было прекращено через 2 года после начала, поскольку отмечалась тенденция к увеличению числа рецидивов аденоматозных полипов в группе, получавшей бета-каротин (нестандартизированный ОР — 1,5; 95% ДИ — 0,9–2,5).

Рак молочной железы

Испытание «Исследование здоровья женщин» не выявило влияния бета-каротина на заболеваемость раком молочной железы (ОР — 1,01; 95% ДИ — 0,81–1,24) [10].

Общая смертность

По данным клинических испытаний, бета-каротин не влияет на общую смертность: АТВС (ОР — 1,08; 95% ДИ — 1,01–1,16) [9], «Исследование здоровья врачей» (ОР — 1,01; 95% ДИ — 0,93–1,10) [8], «Исследование здоровья женщин» (ОР — 1,07; 95% ДИ — 0,74–1,56) [10], «Профилактика злокачественных опухолей кожи» (ОР — 1,03; 95% ДИ — 0,82–1,30) [20].

ПРОФИЛАКТИКА
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ:
ОБОБЩЕННЫЕ ДАННЫЕ
РАНДОМИЗИРОВАННЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ ВИТАМИНОВ

ВИТАМИН Е

Роли витамина Е в профилактике злокачественных новообразований посвящено единственное рандомизированное испытание — упомянутое выше исследование АТВС, в которое вошли только мужчины-курильщики. Испытаний с участием женщин не проводилось.

Рак легкого

По данным испытания АТВС, витамин Е не влияет на заболеваемость раком легкого (ОР — 0,98; 95% ДИ — 0,86-1,12).

Рак предстательной железы

Одной из задач испытания АТВС была оценка влияния витамина Е на заболеваемость и смертность от различных злокачественных новообразований [21]. В группе, получавшей витамин Е, заболеваемость раком предстательной железы была ниже (ОР — 0,66; 95% ДИ — 0,44-0,94; 99 случаев на 14 564 наблюдений по сравнению со 151 случаем на 14 569 наблюдений), так же как и смертность от этого заболевания (ОР — 0,59; 95% ДИ — 0,35-0,99) [16, 22]. Этот эффект витамина Е был более выражен у мужчин с большим стажем курения (выраженным в пачко-годах).

Насколько достоверны эти выводы? Уже сам факт, что оценка заболеваемости и смертности от разных онкологических заболеваний не являлась исходной целью испытания, дает основание полагать, что эти данные — случайное совпадение. Группы исследуемых были лишь частично сопоставимы по исходной степени риска рака предстательной железы, поскольку в этом испытании больных рандомизировали по месту проживания, что не позволяет исключить различия в риске. Место проживания может влиять на частоту и характер медицинских вмешательств на предстательной железе, что тоже искажает картину заболеваемости. Эти же факторы могут приводить и к недостоверной оценке смертности. С другой стороны, очевидно, что все подобные ошибки должны одинаково влиять на эффекты как витамина Е, так и бета-каротина. Однако испытание АТВС показало, что бета-каротин не снижает риск заболеваемости раком предстательной железы и смертность от этого заболевания; более того, велика вероятность обратного эффекта.

Рак и полипы толстой кишки

По данным двух отчетов об испытании АТВС, прием витамина Е не снижал заболеваемость раком толстой кишки (ОР — 0,78; 95% ДИ — 0,55-1,09) [19] и увеличивал риск возникновения аденоматозных полипов (ОР — 1,66; 95% ДИ — 1,19-2,32) [23]. Возможно, это связано с методологическими погрешностями. Из-за того, что у больных с полипами толстой кишки на фоне приема витамина Е чаще возникали ректальные кровотечения и боли в животе, им чаще проводили диагностическую колоноскопию.

Другие злокачественные опухоли

По данным испытания АТВС, витамин Е не оказывал существенного влияния на заболеваемость раком желудка (70 случаев на 14 546 наблюдений у получавших витамин Е и 56 случаев на 14 569 наблюдений — у не получавших его; $p=0,21$) [21]. Витамин Е не влиял на заболеваемость раком поджелудочной железы (ОР — 1,34; 95% ДИ — 0,88-2,05) и смертность от этого заболевания [24].

Общая смертность

В испытании АТВС прием витамина Е не влиял на общую смертность (ОР — 1,02; 95% ДИ — 0,95-2,09).

КОМБИНАЦИИ ВИТАМИНОВ

Влияние комбинаций витаминов на злокачественные новообразования изучали в трех ранее упомянутых исследованиях (CARET, АТВС и «Профилактика аденоматозных полипов» [11]) и двух других испытаниях, посвященных профилактике аденоматозных полипов толстой кишки. Результаты испытания CARET предствлены выше. В испытании АТВС не выявлено пользы от совместного приема двух витаминов-антиоксидантов, а также их взаимодействия.

Полипы толстой кишки

Исследования комбинаций витаминов для профилактики опухолей толстой кишки дали неоднозначные результаты. В проведенном в США многоцентровом двухфакторном исследовании «Профилактика аденоматозных полипов» изучали влияние бета-каротина (обсуждалось выше) и витамина С в комбинации с витамином Е [11]. Через 4 года (3 года между колоноскопиями) ОР рецидива аденоматозных полипов толстой кишки среди получавших витамин С в комбинации с витамином Е по сравнению с плацебо составил 1,08 (95% ДИ — 0,91-1,29).

В другом исследовании, проведенном в Канаде, сравнивали эффект комбинации витаминов С и Е с действием лактулозы и плацебо на рецидивирование полипов толстой кишки [25]. Через 2 года наблюдения в группе, получавшей комбинацию витаминов С и Е, риск рецидива по сравнению с плацебо не снизился (ОР — 0,86; 95% ДИ — 0,5-1,45). Еще одно небольшое исследование (150 человек) по изучению комбинации витаминов А, С и Е в сравнении с плацебо было проведено в Италии [26]. Через 3 года ОР рецидива полипов толстой кишки в группе, получавшей комбинацию витаминов, по сравнению с контролем составил 0,16 (95% ДИ — 0,04-0,46).

Обсуждение

В настоящем обзоре в результате анализа проведенных исследований сделан вывод о том, что бета-каротин сам по себе либо в комбинации с другими препаратами повышает риск развития рака легкого у курильщиков и других лиц с высоким риском этой опухоли. Также отмечено, что бета-каротин не влияет на заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований среди населения в целом.

Рандомизированные испытания, посвященные приему витаминов, не всегда подтверждали данные эпидемиологических когортных исследований, посвященных той же теме. Даже при продуманной организации и правильном проведении когортных исследований никогда нельзя быть уверенным, что на их результаты не повлияла какая-либо систематическая ошибка. Поскольку в подобных исследованиях очень трудно избежать «эффекта здорового испытуемого» и других систематических ошибок, то оценка достоверности результатов тоже очень невысока.

С другой стороны, причиной несоответствия результатов рандомизированных испытаний и эпидемиологических исследований могут быть недостатки самих рандомизированных испытаний. Для профилактики хронических заболеваний может требоваться больше времени, чем длится испытание, а эффективность препарата может изучаться на той стадии заболевания, когда он либо еще, либо уже не может помочь. Например, для испытаний бета-каротина отбирали лиц с высоким риском рака легкого в надежде увеличить статистическую мощность исследования. Эти люди курили или контактировали

с асбестом задолго до начала испытания. Не исключено, что обнаруженное в эпидемиологических когортных исследованиях профилактическое действие бета-каротина было связано с тем, что витамин назначался на более ранних этапах канцерогенеза (в периоде, не охваченном клиническими испытаниями).

Испытания, для участия в которых отбирались только некурящие, сталкиваются с обратной проблемой: риск рака легкого у участников исходно был ниже, чем в эпидемиологических исследованиях. В некоторых эпидемиологических исследованиях прием витаминов снижал риск злокачественных опухолей только у тех пациентов, которые употребляли недостаточно витаминов-антиоксидантов с пищей, или у тех, у кого исходный уровень этих витаминов в крови был низким [5, 27, 28]. Подобные данные были получены в испытании «Исследование здоровья врачей»: бета-каротин снижал заболеваемость раком предстательной железы у испытуемых с относительно низким исходным уровнем бета-каротина в крови [17, 18].

Незаконченные исследования

Наиболее многообещающими выглядят данные о том, что среди курильщиков, принимающих витамин Е, снижается заболеваемость раком предстательной железы и смертность от него. В настоящее время в США проводится крупное исследование, цель которого — подтвердить или опровергнуть эффективность витамина Е в снижении смертности от рака предстательной железы.

До сих пор в рандомизированных исследованиях не изучен витамин А, хотя в эпидемиологических исследованиях получены убедительные данные о том, что он может снижать заболеваемость раком молочной железы. Кроме того, по данным когортных исследований, витамин А снижает риск рака толстой кишки у женщин.

Когортные исследования показали, что витамин В может снижать риск рака молочной железы и толстой кишки. В настоящее время проводится рандомизированное испытание витамина В для профилактики рецидивов полипов толстой кишки.

Сейчас проводятся еще три исследования эффективности витаминов. В испытание «Исследование здоровья врачей II»

после повторной рандомизации вошли многие участники первого исследования, а также были включены новые. Они случайным образом распределены по группам и получают 16 возможных комбинаций витаминов С, Е, поливитаминов (полностью покрывающих суточную потребность) и плацебо [29]. В испытании «Исследование здоровья женщин» изучали влияние бета-каротина, витамина Е и аспирина на здоровье медицинских сестер. Изучение влияния бета-каротина было прекращено, а витамина Е и аспирина — продолжается. Наконец, проводится популяционное рандомизированное исследование SU.VI.MAX («Витамины и микроэлементы с антиоксидантными свойствами»), в котором участвуют более 12 000 человек. Его цель — изучить влияние ежедневного приема витаминов и микроэлементов в небольших дозах (витамины С — 120 мг, витамин Е — 30 мг, бета-каротин — 6 мг, селен — 100 мкг, цинк — 20 мг) на смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

Эпидемиологические когортные исследования остаются важнейшим источником информации о роли витаминов в профилактике хронических заболеваний. Проводимые крупные испытания уже сейчас собрали много данных о вреде и пользе приема витаминов на ранних этапах канцерогенеза («Исследование здоровья медицинских сестер», «Исследование здоровья медицинских работников», «Айовское исследование здоровья женщин», «Исследование досуга»). Основной проблемой эпидемиологических исследований остается невозможность учесть все различия между испытуемой и контрольной группами, что затрудняет многофакторный анализ. Специалисты пытаются анализировать когортные исследования, используя подходы, применяемые в клинических испытаниях, чтобы пролить свет на природу различий в результатах, которые дают эти два важных метода. Понимание причин этих различий позволит правильно интерпретировать результаты когортных исследований и лучше планировать долгосрочные клинические испытания.

Литература

1. Cancer Facts and Figures. — Atlanta, GA: American Cancer Society, 2003.
2. Evans P., Halliwell B. // British. J. Nutr. — 2001. — Vol. 85 (Suppl. 2). — S67-74.

3. Choi S.W., Mason J.B. // J. Nutr. 2000. — Vol. 130 (2). — P. 129-132.
4. Hansen L.A. et al. // Carcinogenesis. — 2000. — № 21 (7). — P. 1271-1279.
5. Steinmetz K.A., Potter J.D. // J. Am. Dietetic Assoc. — 1996. — № 96. — P. 1027-1039.
6. Harris R. et al. // Am. J. Prev. Med. — 2001. — № 20 (3S). — P. 21-35.
7. Jadad A.R. et al. // Control. Clin. Trials. — 1996. — № 17. — P. 1-12.
8. Hennekens C.H. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1145-1149.
9. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1029-1035.
10. Lee I.M. et al. // J. Natl. Cancer. Inst. — 1999. — № 91. — P. 2102-2106.
11. Greenberg E.R. et al. // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 141-147.
12. MacLennan R. et al. // J. Natl. Cancer. Inst. — 1995. — № 87. — P. 1760-1766.
13. Alaimo K. et al. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey. — Phase 1, 1988-91 / National Center for Health Statistics, 1994.
14. Omenn G.S. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1150-1155.
15. De Klerk N.H. et al. // Int. J. Cancer. — 1998. — № 75. — P. 362-367.
16. Heinonen O.P. et al. // J. Natl. Cancer. Inst. — 1998. — № 90. — P. 440-446.
17. Stampfer M.J. et al. // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1997.
18. Cook N.R. et al. // Cancer. — 1999. — № 86. — P. 1783-1792.
19. Albanes D. et al. // Cancer. Causes Control. — 2000. — № 11. — P. 197-205.
20. Greenberg E.R. et al. // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — P. 699-703.
21. Albanes D. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — № 62. — P. 1427S-1430S.
22. Hartman T.J. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 1998. — № 7. — P. 335-340.
23. Malila N. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 1999. № 8. — P. 489-493.
24. Rautalahti M.T. et al. // Cancer. — 1999. — № 86. — P. 37-42.
25. McKeown-Eyssen G. et al. // Cancer Res. — 1988. — № 48 (16). — P. 4701-4705.
26. Ponz de Leon M., Roncucci L. // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 222 (Suppl.). — P. 72-75.
27. Zhang S. et al. // J. Nat. Cancer Inst. — 1999. — № 91. — P. 547-556.
28. Zhang S. et al. // JAMA. — 1999. — № 281 (17). — P. 1632-1637.
29. Christen W.G. et al. // Ann. Epidemiol. — 2000. — № 10. — P. 125-134.
30. Hercberg S. et al. // Control Clin. Trials. — 1998. — № 19. — P. 336-351.
31. Hercberg S. et al. // Food Chemical Toxicol. — 1999. — № 37. — P. 925-930.

Подготовлено редакцией
журнала «Medix. Anti-Aging»
по материалам:

Routine Vitamin Supplementation
to Prevent Cancer:
Summary of Evidence From Randomized
Controlled Trials.

Agency for Healthcare Research and Quality // <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/vitamins/vitasum.htm>

ПРОФИЛАКТИКА
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ:
ОБОБЩЕННЫЕ ДАННЫЕ
РАНДОМИЗИРОВАННЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ ВИТАМИНОВ