

ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНОГО БАЗИСА МЕТА-ДАННЫХ, СВЯЗАННЫХ С ОЦЕНКАМИ «ОНКО-» РИСКОВ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С МЯСНОЙ ПРОДУКЦИЕЙ

Вострикова Н.Л.*, Кузнецова О.А., Куликовский А.В., Минаев М.Ю.
Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Москва, Россия

Ключевые слова: мета-данные, онко-риски, канцерогены.

Аннотация

Настоящий обзор посвящен формированию интегрированного научного базиса, основанном на данных различных статистических публикаций (мета-данных), которые связывают с «онко-» рисками, ассоциированными с мясной продукцией. В октябре 2015 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала отчет, в котором красное мясо назвали «вероятным канцерогеном для человека». Помимо этого, эксперты ВОЗ пришли к заключению о канцерогенности переработанного мяса (подвергшегося обработке путем копчения, соления, ферментации и других процессов, продлевающих хранение). Однако в глобальном масштабе нет стандартизованного способа обзора огромного объема исследований механизмов, с помощью которых факторы образа жизни могут вызывать рак. Тем не менее, в настоящее время начата работа по разработке и тестированию новой методологии для проведения систематических обзоров механистических исследований, связанных с диетой, питанием, физической активностью, развитием и прогрессированием различных видов рака.

Актуальность изучения исследований в данном направлении позволит сформировать базис мета-данных, связанный с «онко-» рисками, ассоциированными с мясной продукцией, определение основных и сопутствующих факторов воздействия на онко-риски. Полученная информация позволит создать научный задел для проведения дальнейших работ по изучению влияния компонентов попадающих, либо образующихся в мясной продукции, ассоциированных с онко-рисками.

Review paper

FORMATION OF THE SCIENTIFIC BASIS OF META-DATA ASSOCIATED WITH ESTIMATES OF «ONCO-» RISKS LINKED TO MEAT PRODUCTS

Natal'ya L. Vostrikova*, Oksana A. Kuznetsova, Andrey V. Kulikovskii, Mikhail Yu. Minaev
V.M. Gorbato Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences

Key words: meta data, cancer risks, carcinogens.

Abstract

This review is devoted to formation of the integrated scientific foundation based on the data of different statistical publications (meta data) that are linked to «onco-» risks associated with meat products. In October 2015, World Health Organization (WHO) published a report, in which red meat was classified as probably carcinogenic to humans. In addition, the WHO experts made a conclusion about carcinogenicity of processed meat (meat that has been processed by smoking, salting, fermentation or other processes to extend storage). However, globally, there is no standardized method for reviewing the vast amount of studies on the mechanisms, by which lifestyle factors can cause cancer. At present, the work was begun on the development and testing of new methodology for performing systematic reviews of mechanistic investigations associated with a diet, nutrition, physical activity, and the development and progression of different types of cancer.

A topical analysis of research in this direction will allow formation of basic meta data associated with «onco-» risks, linked to meat products, detection of basic and accompanying factors influencing «onco-» risks. The obtained information will enable the creation of a scientific reserve for further work on studying an effect of components entering into or developing in meat products associated with «onco-» risks.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Вострикова Н.Л., Кузнецова О.А., Куликовский А.В., Минаев М.Ю. Формирование научного базиса мета-данных, связанных с оценками «онко-» рисков, ассоциированными с мясной продукцией. Теория и практика переработки мяса. 2017;2(4):96-113. DOI:10.21323/2414-438X-2017-2-4-96-113

FOR CITATION: Vostrikova N.L., Kuznetsova O.A., Kulikovskii A.V., Minaev M. Yu. Formation of the scientific basis of meta-data associated with estimates of «onco-» risks linked to meat products. Theory and practice of meat processing. 2017;2(4):96-113. (In Russ.) DOI:10.21323/2414-438X-2017-2-4-96-113

Введение

В настоящее время существует растущий рынок пищевых продуктов, обладающих реальными и ожидаемыми полезными для здоровья свойствами. Развитие этого рынка, стимулируемое мнением потребителей, что «натуральное значит безопасное», приводит к увеличению использования растительных продуктов в качестве биоактивных ингредиентов в функциональном питании, а также в качестве пищевых добавок и специй.

Красное мясо — признанный лидер гастрономических симпатий по всему свету. Однако свойства этого продукта и его влияние на наш организм вызывают жаркие споры. Особенно актуальным является изучение данных аспектов в рамках Стратегии научно-технологического развития РФ, направленные повышение качества жизни населения, обеспечение безопасности страны и укрепление позиции России в глобальном рейтинге уровня жизни за счет создания на основе передовых научных исследований востребованных продуктов, товаров и услуг.

Но прежде выясним, что относится к красному мясу. Это в первую очередь говядина, свинина, баранина и конина. Мясо кролика, которое «краснеет» с возрастом, также можно добавить в этот список. Характерный цвет всем им придает миоглобин-особый белок, содержащийся в мышечных тканях. Кстати, красное мясо птицы — кур, гусей, индеек, цесарок — тоже относится к данному типу. Белым считают лишь диетическую грудку, тогда как остальные части тушки являются красным мясом.

Странники красного мяса, то есть свинины, говядины и баранины, рассказывают о его безусловной пользе. Противники — о вреде. И как понять, где правда, а где нет? Прочитав массу исследований и статей, мы для себя решили, что истина где-то посередине.

Если же не волнует нравственный аспект вопроса, то задуматься о том, сколько красного мяса мы едим ежедневно, все же стоит. Во всяком случае, об этом говорят и противники мясоедства, и сторонники сочных стейков. Как бы вегетарианцам и противникам мясных продуктов ни хотелось говорить только о вреде красного мяса, несомненно, есть и другая сторона медали. Конечно же, это хороший источник белка, который необходим для полноценного питания. Да, его можно заменить некоторыми другими продуктами, но только отчасти.

Именно красное мясо содержит большое количество железа, которое помогает поддерживать уровень гемоглобина, который в свою очередь, важен для развития красных кровяных телец. Значит, красное мясо помогает поддерживать нормальное кроветворение в нашем организме. Если сильно болели или перенесли операцию, то в этот период обязательно нужно употреблять мясо. Анемия и юный возраст также делают употребление красного мяса в определенных

дозах обязательным. Если у человека весомые физические нагрузки или умственное переутомление, ему также показано есть красное мясо хотя бы периодически. А для спортсменов мясо — это еще и богатый источник креатина. Чем его больше, тем больше кислорода поставляется к мышцам.

Многие гурманы готовы часами рассказывать, чем полезно красное мясо. Во-первых, оно богато железом и упомянутым гемоглобином, незаменимыми для синтеза красных кровяных телец. Во-вторых, животные белки являются строительным материалом для мышечных тканей и нервных волокон. В-третьих, красное мясо — это источник жизненно важных веществ для организма. Так, содержащийся в нем калий полезен для сердца и сосудов. Магний благотворно влияет на нервную систему. Цинк подпитывает силы иммунитета. Витамин РР поддерживает окислительно-восстановительные реакции. Кальций и фтор укрепляют кости и зубную эмаль. Витамины группы В активно участвуют в обменных процессах.

И это только часть полезных веществ, которые содержатся в мясе.

Ученые развеяли миф и о том, что миллионы лет назад человек появился именно мясоедом и на протяжении всей эволюции не испытывал серьезных проблем. Именно такой аргумент чаще всего выдвигают мясоеды в споре с вегетарианцами и умеренными любителями мясных блюд. Миллионы лет назад в популяции гоминид произошла мутация гена, отвечающего за синтез гликолилнейраминовой кислоты. Именно это позволило организму сопротивляться малярийным эпидемиям. Ценой стала аллергия на гликолилнейраминовую кислоту, содержащуюся в мясе других млекопитающих. Современный человек воспринимает эту кислоту из красного мяса как аллерген и чужеродный элемент.

И гарвардские ученые, и врачи всего мира начинают сходить в мнении, что если соблюдать нехитрые правила употребления красного мяса, то можно оставаться здоровым и не вредить своему организму.

Рекомендуется, что красное мясо нежелательно есть ежедневно, все врачи и диетологи мира, всемирные фонды здоровья вывели еженедельную норму красного мяса — не более 500 грамм. Это не так уж и мало. Среднего размера стейк, небольшая отбивная, пара сосисок, пара котлет — этого достаточно для недельного рациона. Важно между приемами красного мяса делать перерыв хотя бы в один день, заменяя его рыбой, птицей, морепродуктами.

Почему люди боятся мяса? Примером может послужить исследование, опубликованное в декабре 2016 года: Академия питания и диетологии США заявила, что растительная диета снижает риск сахарного диабета на 62 %, а также защищает от инфарктов и инсультов. И это далеко не все положительные эффекты растительной диеты. Красное мясо и рак. Когда речь

заходит об этом продукте, слово «рак» пугает потребителей больше всего.

В октябре 2015 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала отчет, в котором красное мясо назвали «вероятным канцерогеном для человека». Помимо этого, эксперты ВОЗ пришли к заключению о канцерогенности переработанного мяса (подвергнувшегося обработке путем копчения, соления, ферментации и других процессов, продлевающих хранение). Чтобы подтвердить эти шокирующие выводы, Международное агентство по изучению рака (МАИР) ВОЗ проанализировало более 800 исследований. Было установлено, что каждые 50 граммов переработанного мяса в день — это дополнительные 18% к риску колоректального рака (прежде всего, речь идет о копченном мясе) [1, 2, 3]. МАИР установило связь между красным мясом и такими заболеваниями, как рак кишечника, поджелудочной и предстательной железы. Считается, что наиболее опасные канцерогенные вещества образуются при высокотемпературной обработке мяса (барбекю). Поэтому любимые многими жареные кусочки вообще не рекомендуются к употреблению. Национальный институт рака США сообщает, что при термической обработке красного мяса образуются гетероциклические амины и полициклические ароматические углеводороды — вещества, известные своими выраженными канцерогенными свойствами [4, 5].

Что означает это решение от МАИР? Каким бы ни был основной механизм, теперь есть достаточные доказательства того, что МАИР считает, что обработанное мясо «определенно» вызывает рак, и что красное мясо «вероятно» вызывает рак. Но чтобы понять, что это означает (и это не значит), вам нужно немного узнать о категориях МАИР.

Когда МАИР оценивает данные о конкретном риске рака, он назначает его одной из нескольких групп, которые, как показано на рисунке ниже (Рис. 1), подтверждают обоснованную уверенность в том, что они вызывают рак у людей.

Обработанное мясо классифицируется как «определенная» причина рака (или канцероген 1-й группы) — та же группа, которая включает курение и алкоголь. А красное мясо является «вероятной» причиной рака (или канцероген группы 2а) — той же группы, что и сменная работа. Но важно помнить, что эти группы показывают, насколько уверенно МАИР утверждает, что красное и обработанное мясо вызывают рак, а не то, какие количества вызывают рак.

Как объясняет профессор Филлипс, «МАИР делает «идентификацию опасности», а не «оценку риска». Это означает, что МАИР не дает обоснование в какой мере тот или иной фактор может провоцировать рак, но утверждает, что определенный фактор вызывает рак или нет (Рис. 1) [6].

В 2011 году ученые подсчитали, что около 3 из 100 случаев рака в Великобритании были связаны с по-

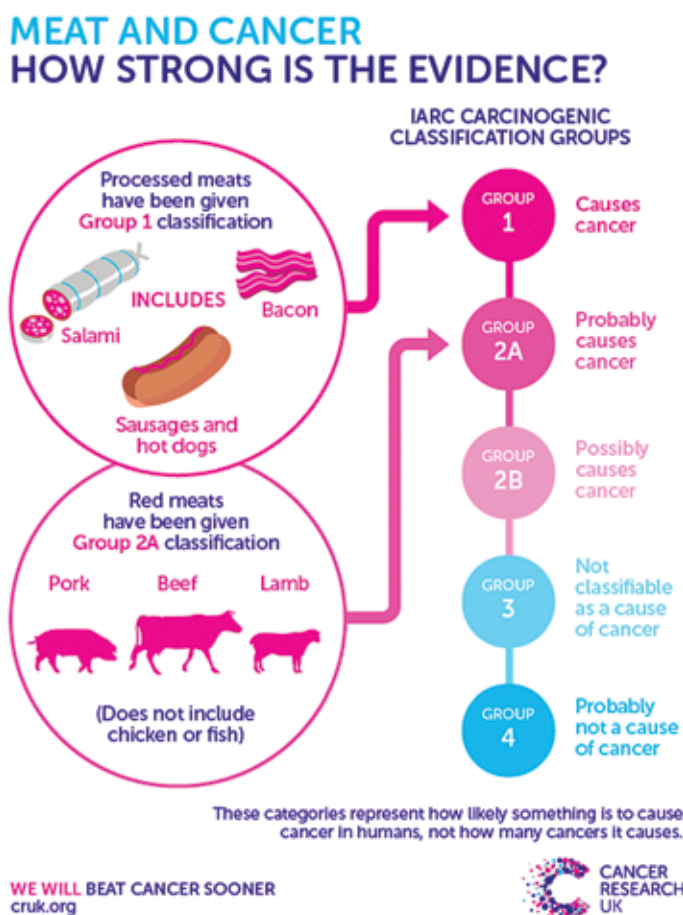


Рис. 1. Схема отнесения мяса и обработанного мяса по классификации МАИР к канцерогенному

треблением слишком большого количества красного и обработанного мяса (это около 8 800 случаев в год). Для сравнения, например 64 500 случаев выявленных опухолей связано с курением (или 19 процентов всех видов рака) [1].

Тем не менее, эксперты ВОЗ отмечают «недостаточно изученную» роль этих веществ в развитии рака у человека. Не отрицая при этом вред жареного мяса.

Мясо — польза или вред?

Научные обоснования

Консервирование мяса копчением или посолом

Начавшись приблизительно с конца 1960-х, идет социальная война против мяса, не много притихшая в конце 20-го века, и с новой силой разгоревшаяся во втором десятилетии 21 века. Это кажется немного странным, так как люди могут рассматриваться как всеядные от природы. Наши естественные диеты включают существенные количества продуктов растительного и животного происхождения. Сначала красное мясо было признано фактором вызывающим рак, сейчас говорят о том, что рак вызывает копченое мясо. Хотя теоретики уже придерживались этой точки зрения уже довольно давно.

Консервирование мяса копчением или посолом было методом сохранения в течение веков. В конце

прошлого столетия ученые обнаружили, что нитрит является ключевым консервантом в процессе. Нитрит не только предотвращает порчу, но и реагирует с пигментом мяса миоглобином, придавая соленому мясу, такому как окорок, его отличительный розовый цвет. Более важно то, что нитрит ингибирует микроорганизмы, которые вызывают ботулизм.

Однако в 70-е годы группы потребителей начали ставить под вопрос безопасность посоленных с нитритом продуктов. Ученые установили, что химическая реакция между нитритом и определенными компонентами белков, называемых аминами, формировали химические вещества, которые могли вызывать рак у лабораторных животных.

В 1998 году было проведено несколько исследований для обоснования иного мнения. М. Pariza, директор научно-исследовательского института питания в университете Висконсин-Мэдисон (UW-Madison) и председатель научно-экспертной группы Совета по сельскохозяйственным наукам и технологии в своем докладе отстаивал копчености, критикуя ранние исследования, в которых утверждалось обратное.

Роберт Cassens, почетный профессор в области наук о животных, в UW-Madison, который широко изучал нитриты в соленых мясных продуктах, говорил, что нитриты могут реагировать с аминами, образуя нитрозамины, которые являются причиной рака, однако, нитрозамины не определены в мясных изделиях химико-аналитическими методами. Он утверждал, что гипотетически, небольшой риск рака может возникнуть из нитритов, оставшихся в мясе, когда оно было съедено людьми, которые могли бы уже иметь амины в своих желудках. Например, некоторые лекарства содержат амины [7].

Благодаря другим сообщениям подобных этому Американское раковое общество в 1996 г заявило, что «нитриты в пищевых продуктах не являются существенной причиной для рака». В действительности нитриты и нитраты, которые могут быть превращены в нитриты в пищеварительной системе, обычно присутствуют во многих овощах. Например, у того, кто ест сэндвич с беконом, латуком и помидором на обед, будет наблюдаться повышение уровня нитрита в крови. Частично это благодаря бекону, однако, большая часть обусловлена латуком и помидорами.

Что точно и как много едят, курят, пьют изучаемые объекты (мета-анализ больничных карт пациентов) и как много они занимаются физическим упражнением — в действительности только догадки. Не было достоверной информации о генетической предрасположенности к раку, что как полагают является основным фактором риска.

Технологии приготовления пищевой продукции копчением являются достаточно распространенными. При переработке животного, растительного или рыбного сырья в атмосфере копильного дыма часть

вредных полиароматических углеводородов (ПАУ), которые даже не контролируются в нормативных документах многих стран, в том числе и в РФ [8], из тлеющей древесины может переходить в конечный пищевой продукт, делая его небезопасным для здоровья человека. Они, как считается, играют значительную роль в раковых заболеваниях человека [9, 10, 11].

В 2008 г. ПАУ были оценены Международной Программой по Химической Безопасности (International Programme on Chemical Safety, IPCS) Всемирной Организации Здравоохранения и Научным Комитетом ЕС по безопасности продуктов питания (Scientific Committee on Food, SCF) [12].

Результатом их работы стало заключение того, что 15 ПАУ, а именно, бенз[а]антрацен, бенз[б]флуорантен, бенз[ж]флуорантен, бенз[к]флуорантен, бенз[г, h, i]перилен, бенз[а]пирен, хризен, дибенз[а, h]пирен, дибенз[а, h]антрацен, дибенз[а, e]пирен, дибенз[а, i]пирен, дибензо[а, l]пирен, 5-метилхризен, инден[1,2,3-с, d]пирен, циклопента[с, d]пирен, обладают ярко выраженными канцерогенными, мутагенными и тератогенными свойствами [11]. Эти вещества — генотоксичные канцерогены, для которых нельзя устанавливать предельные величины безопасного содержания, ниже которых не будет появляться канцерогенный потенциал, ПАУ обладают свойством биоаккумуляции и способны провоцировать развитие опухолей.

«Фактом» является то, что мутагенные субстанции увеличивают риск рака и копченое (приготовленное) мясо имеет больше мутагенных субстанций, чем сырое мясо. Однако не многие исследователи указали, что при нагревании любого продукта, включая овощи, образуются сотни различных мутагенных субстанций. Все приготовленные пищевые продукты таким образом в конце концов вызовут рак [13].

Изучение накопления гетероциклических ароматических аминов, образующихся при жарении мяса

В 1993 году МАИР рассмотрели 8 Гетероциклических ароматических аминов (ГАА), (MeIQ, 8-MeIQx, PhIP, AaC, MeAaC, Trp-P-1, Trp-P-2 и Glu-P-1) как возможных канцерогенов для человека (класс 2B) и 1 (IQ) в качестве вероятного канцерогена для человека (класс 2A) и рекомендовало уменьшить воздействие этих соединений. Так в 2004 году, IQ, MeIQ, 8-MeIQx и PhIP были перечислены в Национальной программе по токсикологии, так как являются канцерогенными для человека [14]. Эти результаты основаны на выводах долгосрочных экспериментов на животных. Хотя эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что потребление жареного мяса связано с повышенным риском развития рака у людей, данные недостаточны для подтверждения того, что этот риск обусловлен присутствием ГАА (MeIQ, 8-MeIQx или

PhIP). Выборочные исследования показывают очень противоречивые результаты.

ГАА, семейство мутагенных соединений [15], образуются во время процесса приготовления многих продуктов животного происхождения, включая курицу, говядину, свинину и рыбу. Мясо, приготовленное при умеренной температуре, имеет низкий уровень ГАА, но приготовленное на гриле или жареное, может содержать значительное количество этих мутагенов [16, 17, 18].

Чем дольше мясо готовится и чем выше температура, тем больше образуются этих соединений. Проведенные исследования показали, что при приготовлении курицы-гриль обнаружены более высокие концентрации ГАА, чем в других видах мяса [19].

Основные классы гетероциклических аминов включают аминокриптопиридины или аминокриптопиридиноксалины (все вместе называемые соединения типа IQ) и аминокриптопиримидины, такие как PhIP. Соединения типа IQ и PhIP образуются из креатина или креатинина, специфических аминокислот и сахаров [20]. Все мясо (включая рыбу) имеют высокое значение креатина, и происходит максимальное образование ГАА при приготовлении мяса при высоких температурах, (гриле или жарке). Потребление хорошо прожаренного мяса и PhIP связано с повышенным риском рака молочной железы и рака толстой кишки [21].

Так в исследовании, проведенном в Университете штата Юта, которое включало 952 пациента с раком прямой кишки показало, что мужчины и женщины с самым высоким потреблением обработанного или хорошо приготовленного мяса имеют повышенный риск развития рака прямой кишки [22].

ГАА в больших дозах обнаруживаются в корке жареных на открытом огне и кулинарно обработанных мясе и рыбе. Эти соединения, по всей вероятности, формируются из креатинина, углеводов и аминокислот, как продуктов реакции Майяра. Было показано, что несколько ГАА являются мутагенными в тесте Эймса и канцерогенными в продолжительных опытах на грызунах и обезьянах МАИР классифицировало несколько ГАА как возможные или вероятные канцерогены для человека, и рекомендовало снижение воздействия этих субстанций (IARC, 1993). Помимо методов приготовления, физических параметров, таких как температура и время нагревания большое значение для образования ГАА имеет сырье. На образование ГАА оказывают влияние концентрации креатинина, углеводов и аминокислот и молярное соотношение между ними. В исследованиях сообщалось об оптимальном влиянии на образование ГАА в модельных системах, если молярное соотношение общего креатина и глюкозы было приблизительно $\frac{1}{2}$ молярного количества креатина к глюкозе; но если молярное содержание глюкозы увеличивалось, то образование ГАА снижалось [23, 24].

В поисках главного связующего звена между потреблением мяса и развитием рака ученые обнаружили канцерогенные вещества, названные гетероциклическими аминами, которые образуются при приготовлении мяса. Причем касается это не только красного мяса. Названные канцерогены часто присутствуют в хорошо прожаренной говядине, однако, уровень содержания их в жареной курице, а также рыбе оказался намного выше [25].

Красное мясо и рак — до сих пор нет убедительных доказательств

Отказ от мяса снижает риск развития рака примерно на сорок процентов. Более 30 лет ученые из Гарварда проводили масштабное исследование, в котором принимали участие 37 698 мужчин и 83 644 женщины, поделенные на 2 группы. Участники подбирались только физически здоровые. Первая группа наблюдалась в течение 28 лет, вторая — 22 года. За это время в группах умерло 23 926 участников, 5 910 — от сердечно-сосудистых заболеваний и 9 464 — от рака. Главным результатом масштабного исследования стал вывод, что слишком частое употребление красного мяса ведет к существенному возрастанию риска увеличения смертности от рака и болезней сердечно-сосудистой системы [26].

Еще один вывод — продолжительность жизни любителей ежедневного стейка падает на 13% при употреблении порции не больше ладони свежеприготовленного красного мяса. А если в рационе в таком же объеме присутствует заранее обработанное мясо, например, бекон, то продолжительность жизни падает на 20%. Риск рака для человека, ежедневно употребляющего свежее мясо, — 10%, а обработанного — 16%. Возможность проявления сердечно-сосудистых проблем у любителей свежего мяса возрастает на 18%, а у любителей заранее обработанного — на 21% [27].

Этот вред частого употребления красного мяса объясняется тем, что мы едим обработанное мясо, приготовленное с помощью жарки, тушения, консервации, в процессе которых вырабатываются канцерогены, патогенные белковые соединения, олигомерные белки. От последних возможны серьезные заболевания центральной нервной системы, нейроинфекции.

По данным исследований Гарвардского университета, в которых участвовали десятки тысяч мужчин и женщин, опасность возникновения рака толстой кишки уменьшается на две третьих, если снизить потребление обработанного мяса [28, 29, 30].

Не так давно было опубликовано новое исследование в *British Medical Journal* [31] — связанное с употреблением красного мяса и ранней диагностикой онко-заболевания. В нем приводились обсуждения взаимосвязей между употреблением красного мяса и рака молочной железы.

Если для других видов рака исследования по статистическим параметрам более или менее убедительны, то когда дело доходит до рака молочной железы, несмотря на несколько крупных исследований, весомых доказательств просто нет.

Итак, из чего складывается это новое исследование? Достаточно ли оно доказательно на сегодняшний день?

Это последнее исследование включало 88 803 женщин в пременопаузе, которые принимали участие в исследовании II медицинского исследования медсестер США — крупном когортном исследовании, которое началось в 1989 году. Эти женщины первоначально заполнили анкету по пищевым продуктам и о их потреблении пищи.

Анкета охватывала широкую корзину товаров, в том числе:

- необработанное красное мясо (например, говядина, свинина, баранина и гамбургеры).
- обработанное красное мясо (например, хот-доги, бекон, колбасы и салями).
- птица (цыпленок и индейка).
- рыба (например, тунец, макрель, лосось, сардины).
- бобовые (например, тофу или соевые бобы, фасоль, чечевица и горох) и орехи.

Женщины отметили, как часто они ели эти продукты, начиная от «никогда или менее одного раза в месяц» до «шести или более в день». Затем исследователи попросили их заполнить больше вопросников о пищевых продуктах — включая оценку того, сколько алкоголя они пили — в 1995, 1999, 2003 и 2007 годах.

Это позволило исследователям разделить женщин на пять разных групп в зависимости от количества каждой пищи, которую они ели.

И каждые два года группа исследователей собирала информацию о том, были ли диагностированы новые случаи рака молочной железы. Они также использовали эти вопросники для сбора информации о важных факторах риска, связанных с раком молочной железы, включая возраст, вес, историю семьи, курение и многое другое.

В течение следующих 20 лет у 2830 женщин развился рак молочной железы.

Когда группа исследователей проанализировала данные — принимая во внимание некоторые из ключевых факторов риска развития рака молочной железы, они подсчитали, что женщины в группе, которые регулярно потребляли наибольшее количество красного мяса, рассчитанные на одну половину порций в день, или эквивалент трех ломтиков бекона — имел 22-процентный риск рака молочной железы, по сравнению с женщинами в самой низкой мясной группе.

Как и во многих из этих исследований, это «относительный риск».

Затем они подсчитали, как возрастающий рост потребления красного мяса может повлиять на этот

относительный риск. Рассматривая среднее значение — или «медианное» — для приема пищи в каждой из пяти групп в течение всего периода исследования, они обнаружили, что каждая дополнительная «порция в день» красного мяса дала «предсказанный» 13-процентный повышенный риск развития груди рак у всех женщин — опять-таки «относительный» риск, из-за которого трудно извлечь реальную информацию.

Наконец, в своем статистическом анализе исследователи показали, что замена части красного мяса в день либо домашней птицей, либо бобовыми предсказывала снижение риска рака молочной железы на 17% и 14% у всех женщин, соответственно.

Итак, почему мы не можем сказать, что это исследование подталкивает красное мясо в категорию «да» для рисков, связанных с раком молочной железы?

Исследователи сделали хорошую попытку приспособить определенные факторы риска к развитию рака молочной железы. При этом факторы риска, такие как определенные генетические факторы, не были приняты во внимание.

Генетические факторы особенно трудно учесть в таком исследовании. Но это важно, потому что семейная история, связанная с генетикой, является одним из самых больших факторов, влияющих на риск рака молочной железы у женщины.

Таким образом, на основе последнего исследования и всех других доступных доказательств до сих пор нет четких доказательств связи между количеством красного мяса, которое женщина ест, и ее шансами на развитие рака молочной железы [31].

Основываясь на статистических исследованиях последних лет, в настоящее время имеется большое количество публикаций, подтверждающих связь между людьми, которые едят много красного или обработанного мяса и их шансами на развитие например рака кишечника [32, 33].

При изучении данного вопроса были проанализированные результаты семи исследований [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40], которые лишь частично подтверждают незначительную ассоциацию с красным мясом. Практически все исследования были непоследовательными и недостаточно доказательными для ассоциирования повышенного риска развития рака толстой кишки с потреблением обработанного мяса.

Есть и достаточно противоречивые доказательства возможной взаимосвязи с образованием рака, приводящиеся в других научных литературных источниках. Работы Key et al., которые были опубликованы в марте 2009 года, и результаты европейской экспертной комиссии показали, что вегетарианцы более подвержены риску заболевания раком кишечника (на 39% выше), чем невегетарианцы, которые в среднем в день употребляют мясо всех видов, за исключением рыбы, 65 г (мужчины) и 54 г (женщины). Почти к такому же результату относительно повышенного риска забо-

левания раком кишечника у вегетарианцев (на 16 % выше) в сравнении с людьми, употребляющими мясо в полезном для здоровья количестве, пришли уже в 2005 году ученые из Хайдельберга (Германия) при проведении исследованием с участием вегетарианцев [41, 42].

Чище пища

Прочитав сообщения о том, что рыба содержит «хорошие» жиры, многие люди перешли с мяса на рыбу. Однако, от «хороших» жиров толстеют так же, как и от любых других, о чем наглядно свидетельствуют коренные народы Арктики. Поедающие лосось люди склонны запасать «хорошие» жиры на талии, животе и бедрах.

Хуже всего то, что рыба, безусловно, представляет собой самую грязную пищу. Специалисты по охране окружающей среды ведут контроль над химическим загрязнением рыбы и регулярно предоставляют сводки. Например, недавно в одной из них Департамент окружающей среды штата Вирджиния (Virginia's Department of Environmental Quality) сообщил, что содержание полихлорированных бифенилов (ПХБ) в зубатке и карпе составило до 3212 частей на миллиард, что превышает предельно допустимый уровень в пять раз. ПХБ — это химические вещества, которые используются в производстве электрооборудования, тормозной жидкости и безугольной копировальной бумаги. Эти вредные вещества скапливаются в реках и озерах, затем, подобно ртути и другим загрязняющим химикатам, через жабры проникают в рыбу, оседают в мышечной. Поскольку рыба мигрирует, и течения переносят химикаты с места на место, такое загрязнение сейчас наблюдается повсеместно. Воздушные потоки относят ртуть от электростанций и мусоросжигательных заводов на сотни и тысячи километров и сбрасывают в реки и моря. В результате, он оказывается в тунце и другой рыбе.

Когда дело доходит до здорового питания, многие из нас склонны одновременно заикливаться на чем-то одном. Стоит появиться сообщениям о загрязняющих химикатах, мы срочно переключаемся с рыбы на курицу или говядину. Как только СМИ начинают трубить о кишечной палочке E.Coli или сальмонелле, мы снова кидаемся к рыбе. Сколько красного мяса можно есть? Несмотря на удручающие цифры, в мясе содержится набор ценных нутриентов. 100-граммовая порция говяжьей вырезки дает взрослому человеку около 25 % суточной нормы витамина B₃, 32 % суточной нормы цинка, огромное количество железа и витамина B₁₂, калий, серу, фосфор, селен и другие элементы, а также незаменимые аминокислоты. Основываясь на этих данных и результатах последних исследований, мы советуем употреблять красное мясо регулярно, однако в ограниченных количествах. Американский институт по изучению рака рекомендует

взрослым людям съедать не более 18 унций (600 граммов) красного мяса в неделю, а переработанного мясного продукта — избегать вообще. «Диетологические рекомендации для американцев 2015–2020» гласят, что употреблять красное мясо следует в минимальных количествах, не уточняя, сколько именно. По мнению доктора Кристофера Уайлда (Christopher Wild), директора МАИР, нужно искать разумный баланс между высокой пищевой ценностью мясных продуктов и потенциальными рисками, многие из которых окончательно не доказаны [43].

mTOR, инсулиновый каскад и болезни цивилизации

mTOR (mammalian target of rapamycin) — белок, кодируемый у млекопитающих с помощью гена серин/треониновая протеинкиназа, регулирующая:

- рост клеток
- пролиферацию клеток
- подвижность клеток
- выживание клеток
- синтез белков
- транскрипцию

mTOR интегрирует различные сигнальные пути, в том числе пути инсулина, ростовых факторов и митогенов. mTOR функционирует как сенсор уровня питательных веществ и энергии в клетке, а также окислительно-восстановительного статуса. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе и различных типов рака.

Белок mTOR регулирует трансляцию (синтез на рибосомах) многих белков, в том числе тех, которые связаны с ростом клетки и ее размножением. Излишняя активация работы mTOR приводит к неконтрольному делению клеток — то есть к превращению их в раковые. Поэтому очень важно определить, к синтезу каких именно белков mTOR имеет непосредственное отношение. Сделать это недавно удалось большой группе американских ученых [44].

Как известно, процесс образования раковой опухоли запускается на уровне генов: в клетке нарушается правильный баланс генов экспрессии, повышается транскрипция «опасных» генов и понижается транскрипция тех генов, которые должны были держать «опасные» гены «в руках». Получившиеся в результате транскрипции мРНК поступают в цитоплазму и там дают начало «опасным» белкам, которые заставляют клетку превратиться в раковую.

В норме работа mTOR регулирует прежде всего рост клетки и ее размножение. Это процессы очень тонкие, можно сказать «балансирующие на лезвии бритвы»: малейший перекокс в одну сторону может привести к старению или смерти клетки, в другую — к ее неконтрольному размножению и развитию раковой опухоли. Поэтому и слишком слабая, и, особенно, слишком «рьяная» работа mTOR очень опасна для ор-

ганизма. В частности, показано, что mTOR гиперактивен практически во всех случаях рака простаты (который является наиболее частым раком у мужчин) и при ряде других раков.

Группа американских исследователей под руководством Давида Руггеро (Davide Ruggero) и Кристиана Роммеля (Christian Rommel) [45] исследовала связь между активностью mTOR и развитием рака. Судя по результатам этих экспериментов, метастазирование в большой степени зависит от mTOR, и потому ингибирование этого белка может оказаться очень полезным при лечении раковой опухоли.

Основными регуляторами mTOR комплекса являются инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), аминокислотами (преимущественно лейцином) и оксидативным стрессом [46].

Инсулиновый каскад сильно консервативен у различных групп животных (позвоночных и беспозвоночных). Если у беспозвоночных животных *insulin/ИФР1* имеет один путь, у высших позвоночных, в том числе, млекопитающих, этот путь подразделяется на два. Эти два пути имеют перекрывающиеся функции, но инсулин главным образом участвует в регуляции метаболизма, т.е. глюкоза сама по себе является активатором mTOR. Лейцином богато в первую очередь мясо, но не только, эта аминокислота содержится в молоке, сое и как пищевая добавка, в пиве. Одновременное потребление человеком пищи, богатой углеводами и белками является сильнейшим активатором комплекса mTOR (Рис. 2).

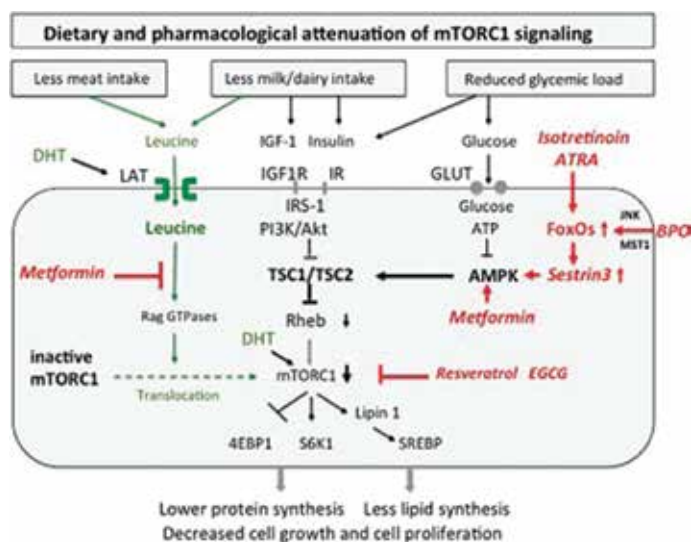


Рис. 2. Сигнальная система каскада mTOR

Как видно из Рис. 2 наиболее распространенная схема потребления мяса с хлебом и пивом (содержащим лейцин) является потенциально онкогенной. Тем не менее, потребление мяса без дополнительной нагрузки углеводными продуктами не способно запустить в полной мере этот каскад.

Ослабление сигналов от этих путей на различных стадиях продлевает жизнь самым разным модельным

организмам, и на настоящий момент не осталось сомнений, что регуляция именно этих путей — главный рычаг воздействия рациона на здоровье и долголетие.

Заключение

В глобальном масштабе нет стандартизованного способа обзора огромного объема исследований механизмов, с помощью которых факторы образа жизни могут вызывать рак. Тем не менее, в настоящее время ведется работа по разработке и тестированию новой методологии для проведения систематических обзоров механистических исследований, связанных с диетой, питанием, физической активностью, развитием и прогрессированием различных видов рака.

Этот процесс начался в 2012 году, когда Всемирный фонд исследований рака начал созывать специальную группу — Группу по разработке протоколов методологии. Эта группа разработала несколько первоначальных указаний о том, как систематически анализировать данные о механизмах образования раке. Цель заключалась в обеспечении того, чтобы у нас была методология для обзора механистических исследований, которые были столь же надежными, как протоколы, используемые для проведения систематических обзоров литературы эпидемиологических исследований.

В сентябре 2012 года Всемирная академия исследований рака (Академия WCRF) присудила грант команде в Бристольском университете, для продолжения разработки руководства по формированию подходов к оценке «онко» рисков. Разработанный доктором Сарой Льюис и профессором Ричардом Мартином в Университете Бристоля, новаторский новый метод оценки механистических исследований может стать глобальным основным подходом к оценке таких исследований. В настоящее время комплексный метод проверяется двумя группами из Маастрихтского университета и Немецкого онкологического научного центра, и в следующем году ожидается полностью сформированный научный отчет [47].

В мировой практике мясная продукция рассматривается как продукция высокого риска, для которой характерны как биологические, так и химические риски. В документах Кодекс Алиментариус и Международного эпизоотического бюро (МЭБ) содержатся указания к применению риск-ориентированного подхода к анализу продукции животного происхождения. Однако в Кодекс Алиментариус они относятся к готовому продукту и рассматриваются относительно здоровья человека, а в документах МЭБ в большей части к ветеринарному благополучию сельскохозяйственных животных. Технологическая составляющая не выделяется в указанных документах, однако именно она служит существенным механизмом управления как отдельными рисками, так и их совокупностью, что позволяет производить продукт гарантированной безопасности в течении срока его годности.

Во многом вред от красного мяса определяется не столько свойствами, сколько способами его приготовления и сочетанием с другими продуктами питания. Часто продукт становится вредным из-за незнания элементарных правил его употребления. В целом, настоящий обзор делает акцент на том, что видовые различия и данные о механизмах токсического действия должны приниматься во внимание при переносе данных о канцерогенных рисках, полученных при использовании больших доз исследуемого вещества на экспериментальных животных, на человека, получающего малые дозы этого вещества.

На основе новых знаний о содержании в мясном сырье белков и пептидов, обладающих различной биологической активностью, становится возможным идентификация и изучение белкоматричных компонентов, влияющих на трансляцию mTOR. Излишняя активация работы mTOR приводит к ошибкам в синтезе белков, к окислительному повреждению ДНК, что может способствовать превращению клеток в рако-

вые. Белок mTOR реагирует на сигналы, поступающие от питательных веществ, факторов роста и клеточного энергетического статуса и контролирует клеточный рост и пролиферацию. Идентификация mTOR ассоциированных компонентов, а также канцерогенных веществ различной химической природы и проведение анализа рисков для выявленных компонентов относительно здоровья человека в части возможного канцерогенного эффекта — является на сегодняшний день одной из приоритетных задач практических исследований пищевой биохимии и аналитического контроля. Необходима идентификация и изучение молекулярно-биологических механизмов метаболизма различных ксенобиотиков, специфических белковых и пептидных и других веществ, обладающих различными эффектами, запускающими каскад биохимических реакций, способствующих развитию канцерогенеза. Также необходимым является создание новых подходов в изучении токсикокинетики и механизмов токсического действия и разработка новых биомоделей.

Introduction

At present, there is an increasing market of food products with real and expected healthy properties. The development of this market stimulated by a consumer opinion that «natural is safe» leads to an increase in the use of plant products as bioactive ingredients in functional nutrition and as food additives and spices.

Red meat is an acknowledged leader of gastronomic preferences all around the world. However, the properties of this product and its effect on the human body cause intense disputes. It is especially topical to study these aspects in the framework of the Strategy of the scientific and technological development of the Russian Federation aimed at increasing the life quality of the population, ensuring the country's security and strengthening the Russia's position in the global rating of the standard of living due to the creation of the demanded products, goods and services on the basis of the cutting-edge scientific research.

However, let's first clarify what is red meat. Primarily, it is beef, pork, mutton and horse meat. Rabbit meat, which reddens with age, can also be added to this list. Their characteristic color is conditioned by myoglobin — a special protein in meat tissues. Red meat of poultry (chicken, goose, turkey, guinea fowl) also belongs to this type. Only dietic poultry breast is considered white meat, while the rest parts of a carcass is red meat.

Proponents of red meat, that is pork, beef and mutton, claim its undoubted benefits, while opponents talk about its harmful effects. How to understand where the truth is? After studying many results of the investigations and articles, we decided for ourselves that the truth lies somewhere in the middle.

If someone is not concerned with the ethical aspect of the question, it is, nonetheless, necessary to think about

how much red meat we eat daily. At least, that is what both opponents of meat eating and proponents of juicy steaks say. Regardless of how much vegetarians and opponents of meat products want to talk only about the harmful effects of red meat, undoubtedly, there is the other side of the coin. Certainly, it is a good source of protein, which is necessary for full-value nutrition. Of course, it can be replaced by several other products, but only partly.

It is red meat that contains high amounts of iron, which helps to maintain the level of hemoglobin, which, in turn is necessary for the development of erythrocytes. Therefore, red meat helps to maintain normal haematopoiesis in the human body. If a person has been seriously ill or has undergone surgery, it is necessary to eat meat in this period. Anemia and young age also make red meat consumption in certain doses essential. If people have a substantial level of physical activities or mental stress, it is recommended to eat red meat, at least, from time to time. For sportsmen, meat is also a rich source of creatine. The higher its amount, the more oxygen is delivered to muscles.

Many gourmands are ready to talk about red meat benefits for hours. First, it is rich in iron and abovementioned hemoglobin, which are necessary for synthesis of the red blood cells.

Secondly, animal proteins are a building material for muscle tissues and nerve fibers. Third, red meat is a source of essential substances for the body. For example, potassium is good for heart and blood vessels. Magnesium has beneficial effects on the nervous system. Zinc strengthens immunity. Vitamin PP supports redox reactions. Calcium and fluorine strengthen bones and tooth enamel. B-complex vitamins actively participate in metabolic processes.

And this is only part of wholesome substances that are contained in meat.

Scientists dispelled the myth that millions years ago humans appeared as meat eaters and throughout the whole evolution did not have serious problems. It is this argument that is more often proposed by meat eaters in a dispute with vegetarians and people moderately consuming meat. Millions years ago, the mutation in the gene responsible for the synthesis of the glycolylneuraminic acid occurred in the population of hominids. This allowed an organism to resist malaria epidemics. The price was an allergy to glycolylneuraminic acid contained in meat of other mammals. Modern humans perceive this acid from red meat as an allergen and foreign element.

Both the Harvard scientists and physicians from the whole world are coming to an agreement that when observing simple rules for red meat consumption, it is possible to remain healthy and not to do harm to the body.

It is recommended not to eat red meat every day. All world physicians and dietitians, as well as international health foundations concluded that the weekly norm of red meat should be not more than 500 gram. This is quite a lot. A medium size steak, small chop, two Frankfurt sausages, two cutlets are enough for the week ration. It is important to take a break for at least one day from red meat consumption replacing it with fish, poultry and seafood.

Why are people afraid of meat? The research published in December 2016 can serve as an example: The US Academy of Nutrition and Dietetics claimed that plant-based diets could reduce the risk of diabetes mellitus by 62 % and protect from heart attacks and strokes. And this not all positive effects of plant-based diets. Red meat and cancer. When it comes to this product, cancer is the scariest word for consumers.

In October 2015, the World Health Organization (WHO) published a report, in which red meat was classified as «probably carcinogenic to humans». Moreover, the WHO experts came to a conclusion about carcinogenicity of processed meat, i.e. meat underwent processing by smoking, salting, fermentation and other processes extending storage). To confirm this shocking conclusion, the WHO's International Agency for Research on Cancer (IARC) analyzed more than 800 studies. It was established that each 50 grams of processed meat (mainly, smoked meat) lead to an 18 % higher risk of colorectal cancer [1,2,3]. The IARC established an association between red meat and such diseases as colorectal, pancreatic and prostate cancers. It is believed that the most hazardous carcinogenic substances are formed at high temperature cooking of meat (barbecuing). Therefore, fried meat pieces that are loved by many people are not recommended for consumption. The US National Cancer Institute informs that heterocyclic amines (HCAs) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), which have well-known carcinogenic properties, are generated during thermal treatment of red meat [4,5]

What does this decision of IARC mean? Whatever the main mechanism, there is sufficient evidence that IARC is of the opinion that processed meat is «carcinogenic to

humans,» and red meat is «probably carcinogenic to humans». However, to understand what this means (or does not mean), you need to learn about the categories of IARC.

When IARC assesses the data about a particular risk of cancer, it assigns it to one of several groups, which, as shown in the graphic below (Fig. 1), confirm the justified confidence that they cause cancers in humans.

Processed meat is classified as an 'unambiguous' cause of cancer (or a Group 1 carcinogen) — the same group as tobacco smoking and alcohol. Red meat is a probable cause of cancer in humans (or a Group 2A carcinogen) — the same group as shift work. However, it is necessary to remember that these groups show how confidently IARC states that red and processed meat cause cancer rather than what quantities cause cancer.

As Professor Phillips explains, «IARC does 'hazard identification', not 'risk assessment' ». This means that IARC does not substantiate to what extent the factor can provoke cancer, but rather states whether a certain factor causes cancer or not» (Figure 1) [6].

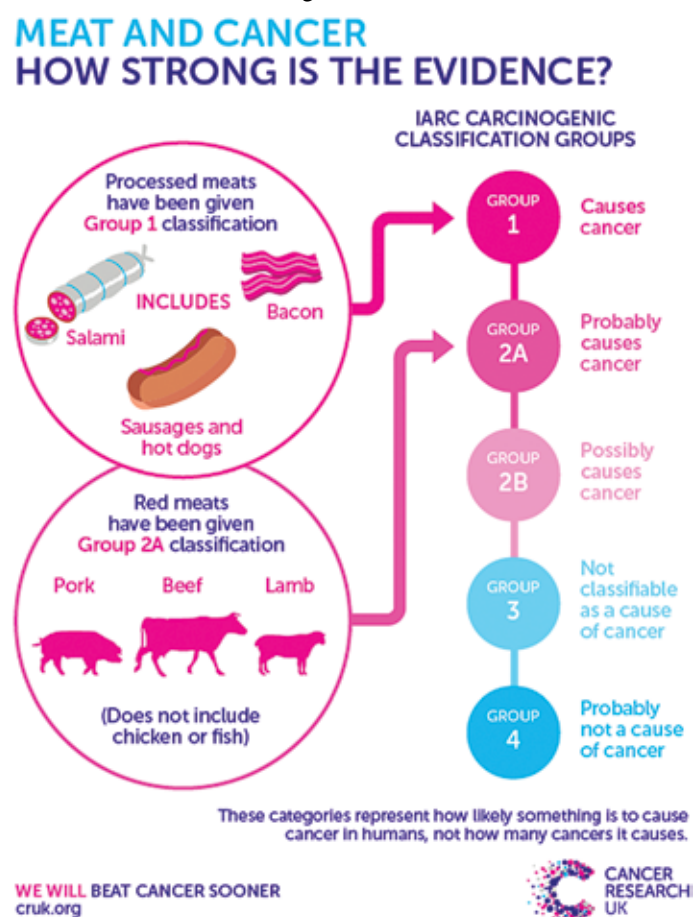


Figure 1. A diagram of classifying meat and processed meat as carcinogenic in accordance with IARC

According to scientists' estimates made in 2011 about 3 in every hundred cases of cancer (or about 8,800 cases per year) in the UK were linked to consumption of too high amount of red and processed meat. For comparison, 64,500 cases of identified tumors (or 19 percent of all cancers) were due to smoking [1].

Nevertheless, the WHO experts denote «insufficiently studied» role of these substances in cancer development in humans without denying the hazard of fried meat.

Meat — benefit or harm? Scientific substantiation

Meat preservation by smoking or salting

Beginning approximately from the end of the 1960s, a social war against meat has been going on; it slightly quieted down at the end of the 20th century but heated up in the second decade of the 21st century. It seems rather strange as people can be considered omnivorous by nature. Our natural diets include substantial amounts of products of plant and animal origin. At first, red meat was acknowledged as a factor causing cancer; now, it is said that cancer is caused by smoked meat. However, the theorists have adhered to this point of view for quite a long period of time.

Meat smoking or salting have been preservation methods for centuries. At the end of the last century, scientists found that nitrite was a key preserving agent in the process. Nitrite not only prevents spoilage, but also reacts with the meat pigment myoglobin imparting cured meat, such as ham, its characteristic pink color. And what is more important, nitrite inhibits microorganisms that cause botulism.

However, in the 1970s, consumer groups began to put into question the safety of products cured with nitrite. Scientists established that the chemical reaction between nitrite and certain components of proteins, called amines, formed chemical compounds that were able to cause cancer in laboratory animals.

In 1998, several studies were carried out to substantiate a different conclusion. M. Pariza, director of the Food Research Institute at the University of Wisconsin-Madison (UW-Madison) and chair of the scientific group of the Council of the Agricultural Sciences and Technology in his report defended smoked products and criticized at the same time earlier investigations, in which the contrary was stated.

Robert Cassens, emeritus professor of animal science at UW-Madison, who has extensively studied nitrites in cured meat products, said that nitrites could react with amines forming nitrosamines, which are causes of cancer; however, nitrosamines were not found in cured meat products by analytical chemistry methods. He claimed that hypothetically, a small risk of cancer may arise from nitrites remaining in meat when it was eaten by people who might already have amines in their stomachs. For example, certain medicines contain amines [7].

Based on the reports similar to the above mentioned, the American Cancer Society in 1996 stated that nitrites in food were not a significant cause of cancer. In fact, nitrites and nitrates, which can be transformed to nitrites in the digestive system, are commonly present in many vegetables. For example, consumption of a bacon, lettuce and tomato sandwich for lunch can lead to an increase in blood nitrite levels. Partly, this is associated with the bacon, but a larger amount is linked to the lettuce and the tomato. [7].

What exactly and how much the studied objects ate, smoked, drank (meta-analysis of the hospital patient charts) and how much they did physical exercises are actually only assumptions. There was no reliable information about the genetic predisposition to cancer, which is thought to be the main risk factor.

Technologies for food preparation by smoking are quite common. When processing animal, plant or fish raw material in an atmosphere of smoking fume, part of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), which are not controlled in the normative documents of many countries including the RF [8], can be transferred from smoldering wood to the final food product making it unsafe for human health. It is considered that they play an important role in oncological human diseases [9, 10, 11].

In 2008, PAHs were assessed by the International Programme on Chemical Safety, IPCS of the World Health Organization and Scientific Committee on Food (SCF) [12].

The result of their work was the conclusion that 15 PAHs, namely benz[a]anthracene, benzo[b]fluoranthene, benzo[j]fluoranthene, benzo[k]fluoranthene, benzo[ghi]perylene, benzo[a]pyrene, chrysene, cyclopenta[cd]pyrene, dibenz[a, h]anthracene, dibenzo[a, e]pyrene, dibenzo[a, h]pyrene, dibenzo[a, i]pyrene, dibenzo[a, l]pyrene, indeno[1,2,3-cd]pyrene and 5-methylchrysene have clear carcinogenic, mutagenic and teratogenic properties [11]. These substances are genotoxic carcinogens, for which limits of PAH safe content, below which the carcinogenic potential would not appear, cannot be established; PAHs have an ability to bioaccumulate and provoke the tumor development.

It is the «fact» that the mutagenic substances increase the risk of cancer and smoked (processed) meat has more mutagenic substances than raw meat. However, few researchers indicated that hundreds of different mutagenic substances are formed upon heating any food product including vegetables. All prepared product, therefore, will cause cancer at long last [13].

Study on the accumulation of the heterocyclic aromatic amines formed during meat frying

In 1993, IARC examined 8 heterocyclic aromatic amines (HAAs) (MeIQ, 8-MeIQx, PhIP, AαC, MeAαC, Trp-P-1, Trp-P-2 and Glu-P-1) as possible human carcinogens (Group 2B) and 1 (IQ) as a probable human carcinogen (Group 2A) and recommended reducing the exposure to these substances. In 2004, IQ, MeIQ, 8-MeIQx and PhIP were listed in the National Toxicology Program as they are carcinogenic to humans [14]. These results are based on the conclusions of the long-term experiments on animals. Although the epidemiological data indicate that fried meat consumption is linked to an increased risk of developing cancer in humans, the data are insufficient to confirm that this risk is conditioned by the presence of HAAs (MeIQ, 8-MeIQx or PhIP). Selected studies gave quite contradicting results.

HAAs, a family of mutagenic compounds [15], are formed during the process of preparation of many prod-

ucts of animal origin, including chicken, beef, pork and fish. Meat prepared at a moderate temperature has low level of HAAs, but when grilled or fried, it can contain a significant amount of these mutagens [16, 17, 18].

The longer meat is prepared and the higher the temperature, the higher amount of these compounds is formed. The performed investigations showed that when grilling chicken, the higher HAA concentrations were found compared to other meat types [19].

The main classes of heterocyclic amines include aminoimidazoquinolines or aminoimidazoquinoxalines (in total called IQ type compounds) and aminoimidazopyridines such as PhIP. Compounds of IQ and PhIP types are formed from creatine or creatinine, specific amino acids and sugars [20]. All meat (including fish) has high value of creatine and the maximum HAA formation occurs when preparing meat at high temperature (grilling or frying). Consumption of well-done meat and PhIP is linked to an increased risk of breast and colon cancer [21].

For example, the study carried out at the University of Utah, which included 952 patients with rectal cancer, showed that men and women with the highest consumption of processed or well-done meat had an increased risk of rectal cancer [22].

HCAs in large doses are found in the crust of fried on an open fire and culinary processed meat and fish. These compounds are apparently formed from creatinine, carbohydrates and amino acids as products of Maillard reaction. It was shown that several HCAs were mutagenic in Ames test and carcinogenic in long-term experiments in rodents and monkeys. IARC classified several HCAs as possible and probable carcinogens for humans and recommended reducing an exposure to these substances (IARC, 1993). In addition to methods of preparations, physical parameters such as temperature and time of heating, raw materials also play an important role in formation of HCAs. The HCA formation is influenced by the concentrations of creatinine, carbohydrates and amino acids, as well as their molar ratio. Several studies report about the optimal effect on HCA formation in model systems, if the molar ratio of creatine and glucose was about 1/2 of the molar quantity of creatine relative to glucose; however, if the molar content of glucose increased, the HCA formation decreased [23, 24].

In search of the main link between meat consumption and the development of cancer, scientists found carcinogenic substances called heterocyclic amines, which are formed during meat cooking. Moreover, this is related not only to red meat. The above mentioned carcinogens are often present in well-done beef; however, the level of their content in fried chicken and fish turned to be much higher [25].

Red meat and cancer — there is no conclusive evidence yet

Meat rejection reduces the risk of cancer development approximately by 40%. For more than 30 years, the scientists from Harvard carried out a large-scale investigation,

which included 37,698 men and 83,644 women allocated to two groups. Only physically healthy participants were enrolled into the investigation. The first group was observed for 28 years, the second for 22 years. During this time, 23,926 participants died, including 5910 of cardiovascular diseases and 9,464 of cancer. The main result of the large-scale study was a conclusion that too frequent red meat consumption led to a significant growth in the risk of an increase in mortality from cancer and cardiovascular diseases [26].

Another conclusion is a 13% decrease in the longevity of people consuming steaks every day when the portions of freshly prepared red meat are not larger than a palm of the hand. If a diet contains the same volume of preliminary processed meat (for example, bacon), than life duration drops by 20%. The risk of cancer for a person daily consuming fresh meat and processed meat is 10% and 16%, respectively. The possibility of manifestation of cardiovascular diseases increases by 18% for people preferring fresh meat and by 21% for those who consume preliminary processed meat [27].

The harmful effects of frequent red meat consumption can be explained by the fact that we eat processed meat, prepared by frying, stewing and preservation, during which the carcinogens, pathogenic protein substances, oligomeric proteins are formed. The latter can cause serious diseases of the central nervous system, neuroinfections.

According to the data of the studies of the Harvard University, which included tens of thousands of men and women, the risk of the colon cancer development decreased by two thirds if the consumption of processed meat was reduced [28, 29, 30].

Recently, the new study was published in the British Medical Journal [31] related to the red meat consumption and early diagnostics of oncological disease. It presents discussion about the relationship between red meat consumption and breast cancer.

If for other types of cancer, studies are more or less convincing by statistical parameters, there is no hard evidence in case of breast cancer despite several large-scale studies.

So, what is this new study composed of? Is it sufficiently convincing today?

The latter study included 88,803 premenopausal women, who participated in the US Nurses' Health Study II — the large cohort study, which was begun in 1989.

These women initially answered the questionnaire about food products and their dietary intake. The questionnaire included a wide range of goods including:

- unprocessed red meat (for example, beef, pork, lamb and hamburgers)
- processed red meat (for example, hot dogs, bacon, sausages and salami);
- poultry (chicken and turkey);
- fish (for example, tuna, mackerel, salmon, sardines);
- legumes (for example, tofu or soybeans, string beans, lentils, and peas) and nuts.

The women answered how often they ate these products ranging from «never or less than once per month» to «six or more per day». Then the researchers asked them to answer more questionnaires including an assessment of how much alcohol they drank in 1995, 1999, 2003 and 2007.

This allowed researchers to divide women into five different groups depending on the consumed amounts for each food group.

Biennially, the group of researchers collected information about the new cases of breast cancer. They also used these questionnaires to collect information about important risk factors linked to the breast cancer, including age, weight, family history, smoking and many others.

During the following 20 years breast cancer developed in 2830 women.

When the group of researchers analyzed the data taking into consideration some of the key factor for the risk of developing breast cancer, they estimated that the women in the group, which regularly consumed the highest amount of red meat calculated per a half of a serving/day or an equivalent of three bacon slices, had 22 % risk of breast cancer compared to the women in the group of the lowest meat consumption.

As in many of such investigations, this is a «relative risk».

Then they estimated that an increased red meat consumption could influence this relative risk. Using the median value for food intake in each of five groups throughout the study, they found that each additional serving/day of red meat resulted in a predicted 13 % increase in the risk of breast cancer in all women — again, a «relative risk», from which it is difficult to elicit the real information.

Finally, in their statistical analysis, the researchers demonstrated that partial replacement of red meat/day with poultry or legumes predicted a 17 % and 14 % lower risk of breast cancer in all women, respectively.

So, why can't we say that this study pushes red meat into the category «yes» for risks associated with breast cancer?

The researchers made a good attempt to adjust certain risk factors to the development of breast cancer. With that, such risk factors as certain genetic factors were not taken into consideration.

The genetic factors are especially difficult to take into account in such study. However, it is important because family history linked to genetics is one of the largest factors influencing the risk of breast cancer in a woman.

Therefore, as can be seen from the latter study and other available evidence, there are still no hard data on the association between an amount of red meat that a woman eats and her chances of developing breast cancer [31].

Based on the statistical publications of the last years, recently, there are many publications that confirm an association between people eating a lot of red or processed meat and their chances of developing intestinal cancer, for example [32, 33].

When considering this question, we analyzed the results of seven studies [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40], which only partly confirmed an insignificant association with red meat. Practically all studies were inconsistent and insufficiently convincing to link an increased risk of the colon cancer development with processed meat consumption.

There is also quite contradictive evidence about the possible relation with cancer development that are presented in other literature sources. The results of the research of Key et al. published in March 2009, as well the results of the European expert commission showed that vegetarians had a 39 % higher risk of intestinal cancer compared to non-vegetarians, who on average consumed 65 g (men) and 54 g (women) of all types of meat, excluding fish, per day. As far back as 2005, when doing their research with participation of vegetarians, the scientists from Heidelberg (Germany) came almost to the same conclusion regarding an increased risk of intestinal cancer in vegetarians (by 16 %) compared to people consuming meat in quantities beneficial for health [41, 42].

Cleaner food

After reading reports that fish contains «good» fats, many people changed from meat to fish. However, it is possible to gain weight from «good» fats like from any others, which can be clearly seen on the example of indigenous people in the Arctic. People eating salmon are prone to store «good» fats on their waists, bellies and thighs.

The worst thing is that fish, undoubtedly, is the most contaminated food. Environmentalists monitor chemical contamination of fish and regularly made reports. For example, not long ago, Virginia's Department of Environmental Quality reported that content of polychlorinated biphenyls (PCBs) in wolfish and carp was 3212 parts per billion, which exceeded the maximum allowable limit by 5 times. PCBs are chemicals, which are used in production of electrical equipment, braking fluid and carbonless copy paper. These hazardous substances are accumulated in rivers and lakes; then, similar to mercury and other contaminating chemicals penetrate into fish and settle in the muscle tissue. As fish migrates and currents transfer chemicals from place to place, this pollution is observed everywhere. Air currents transfer mercury from electric power plants and waste incineration plants over hundreds and thousands kilometers and drop to rivers and seas. As a result, it is found in tuna and other fish.

When it comes to healthy nutrition, many of us tend to become immediately concentrated on a single thing. When the reports about pollutants appear, we quickly change from fish to chicken or beef. When mass media begin to trumpet about *Escherichia coli* or salmonellosis, we again rush to fish. How much red meat may we eat? Despite depressing figures, meat contains a complex of valuable nutrients. One hundred portion of beef sirloin gives an adult about 25 % of daily norm of vitamin B₃, 32 % of daily norm of zinc, huge amounts of iron and

vitamin B₁₂, potassium, sulfur, phosphorus, selenium and other elements, as well as essential amino acids. Based on these data and the results of the recent studies, we recommend consuming red meat regularly, however, in restricted quantities. The American Institute for Cancer Research (AICR) recommends adults to eat not more than 18 ounces (660 g) of red meat per week and avoid processed meat products. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans state that red meat should be consumed in minimal amounts without specifying how much. According to the opinion of Dr. Christopher Wild, director of IARC, it is necessary to find a reasonable balance between high nutritional value of meat products and potential risks, many of which are not conclusively proved [43].

mTOR, insulin cascade and diseases of civilization

Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a protein encoded in mammals by the gene of serine/threonine protein kinase that regulates:

- cell growth
- cell proliferation
- cell motility
- cell survival
- protein synthesis
- transcription

mTOR integrates different signal pathways, including the pathways of insulin, growth factors and mitogens. mTOR functions as a sensor of cellular nutrient and energy levels as well as the redox status. Dysregulation in mTOR leads to the development of different diseases, including different types of cancer.

mTOR protein regulates translation (synthesis on ribosomes) of many proteins, including those that are connected with cell growth and multiplication. The mTOR hyperactivation leads to uncontrolled cell division; that is, to their transformation into cancer cells. Therefore, it is very important to precisely determine proteins, to which synthesis mTOR is directly related. Recently, the large group of American scientists managed to achieve this [44].

It is known that a process of cancer development is triggered at the gene level: the right balance of gene expression is disturbed, the transcription of the «dangerous» genes increases and the transcription of the genes that have to «keep a check on» the «dangerous» genes decreases. mRNA resulted from the transcription enters the cytoplasm and gives rise to the «dangerous» proteins, which makes a cell turn into a cancer cell.

Normally, mTOR activity regulates, first of all, cell growth and multiplication. These processes are very fine; it can be said that they «balance on a razor blade»: the smallest shift to one side can lead to cell ageing or death, to another — to its uncontrolled proliferation and cancer development. Thus, too weak and, especially, too «zealous» mTOR activity is very dangerous for the human body. In particular, mTOR hyperactivity was demonstrated virtually in all cases of prostate cancer (which is the most com-

mon cancer type in men) and in several other cancer types.

The group of American researchers under the leadership of Davide Ruggero and Christian Rommel [45] studied an association between the mTOR activity and cancer development. According to the results of these experiments, metastases to a large extent depend on mTOR, and, therefore, inhibition of this protein can be quite useful in cancer treatment.

The major regulators of the mTOR complex are insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF1), amino acids (mainly, leucine) and oxidative stress [46].

The insulin cascade is very conservative in different animal groups (vertebrates and invertebrates). In invertebrates, insulin/ IGF1 has one pathway; however, in higher vertebrates, including mammals, this pathway is divided into two. These two pathways have overlapping functions, but insulin mainly takes part in metabolism regulation; that is, glucose per se is the mTOR activator. Leucine is abundant, first of all, in meat, but not only in it; this amino acid is contained in milk, soya and, as a food additive, in beer.

Simultaneous consumption of food rich in carbohydrates and proteins is a potent activator of the mTOR complex (Figure 2).

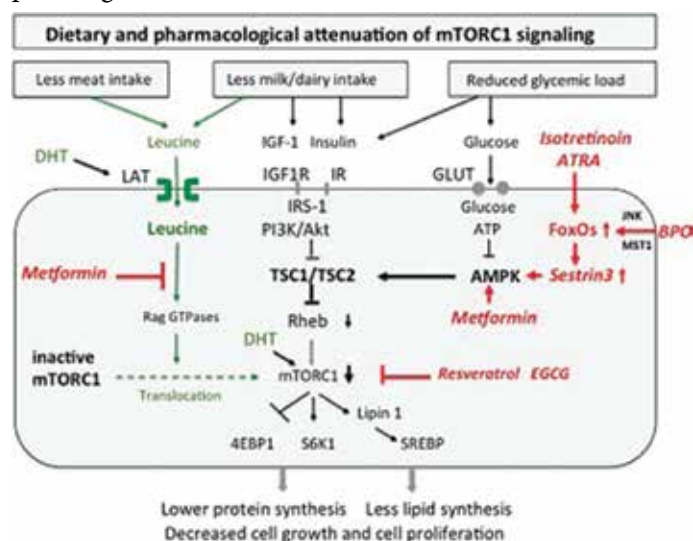


Figure 2. Signalling system of the mTOR cascade

As can be seen from Figure 2, the most common pattern of meat consumption with bread and beer (containing leucine) is potentially oncogenic. Nevertheless, consumption of meat without an additional load of carbohydrate foods cannot trigger this cascade to the full extent.

Weakening of these pathway signals at different stages prolongs life of different model organisms, and at present, there are no doubts that regulation of precisely these pathways is the main lever for a diet impact on health and longevity.

Conclusion

Globally, there is no standardized method for reviewing the vast amount of studies on the mechanisms, by which lifestyle factors can cause cancer. At present, however, the work is continued on the development and testing of new

methodology for performing systematic reviews of mechanistic investigations associated with a diet, nutrition, physical activity, and the development and progression of different types of cancer.

This process was begun in 2012, when World Cancer Research Fund International assembled a special team for developing the methodology — the Mechanisms Protocol Development Group. This group developed the initial guidance on how to systematically analyze evidence on mechanisms of cancer development. The aim was to ensure that we would have a methodology for reviewing mechanistic research that would be as robust as the protocols used to perform the systematic literature reviews (SLRs) of the epidemiological studies.

In September 2012, World Cancer Research Fund International's Academy (WCRF Academy) awarded a grant to the team at the University of Bristol to continue developing the guidance for formation of approaches to «onco-» risks assessment. The innovative new method for assessment of mechanistic studies developed by Dr. Sarah Lewis and Prof. Richard Martin at the University of Bristol can become the global main approach to assessment of such studies. Currently, the complex method has been tested by two groups from Maastricht University and the German Cancer Research Center and the fully formed scientific report is expected to be issued next year [47].

In world practice, meat products are regarded as products of high risk, for which both biological and chemical risks are typical. The documents of Codex Alimentarius and World Organisation for Animal Health (OIE) contain instructions on the use of the risk-oriented approach to analysis of products of animal origin. However, in Codex Alimentarius, they refer to finished products and are considered in terms of human health, while in the OIE documents they mainly refer to veterinary wellbeing of farm animals. The technological constituent is not highlighted

in the above-mentioned documents; however, it is a significant mechanism of management of individual risks and their complex, which enables production of products with guaranteed safety throughout their shelf-life.

To a large extent, harmful effects of red meat is determined not only by properties, but by the ways of its preparation and combination with other foods. Often, a product becomes harmful because there is no knowledge of elementary rules of its consumption. In general, this review emphasizes the fact that species differences and the data on the mechanisms of toxic action should be taken into account when transferring data about carcinogenic risks obtained upon the use of high doses of the studied substance in the experimental animals to humans receiving low doses of this substance.

On the basis of new data about the content in meat raw material of proteins and peptides with different biological activity, it is possible to identify and study protein matrix components affecting mTOR translation. mTOR hyperactivation leads to errors in protein synthesis and DNA oxidative damage, which can result in cell transformation into cancer cells. mTOR protein responds to the signals from nutrients, growth factors and cellular energetic status and control cell growth and proliferation. Identification of mTOR associated components and carcinogenic substances of different chemical nature as well as risk analysis for detected components regarding human health in terms of the possible carcinogenic effect are among the current top priority tasks of practical research in food biochemistry and analytical control. It is necessary to identify and study the molecular biochemical mechanisms of metabolism of different xenobiotics, specific protein, peptide and other substances with different effects that trigger a cascade of biochemical reactions promoting cancer development. It is also necessary to create new approaches to study toxicokinetics and mechanisms of toxic action, as well as to develop new biomodels.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat. [Электронный ресурс: <http://scienceblog.cancer-researchuk.org/2015/10/26/processed-meat-and-cancer-what-you-need-to-know/IARC>. Дата обращения 15.10.2017]
2. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Published early online October 26, 2015 in The Lancet Oncology. First author Veronique Bouvard, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, Lyon, France. [Электронный ресурс: <https://www.cancer.org/latest-news/world-health-organization-says-processed-meat-causes-cancer.html#citations/>]. Дата обращения 15.10.2017]
3. Chan, D.S.M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E., Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*, 6(6), № article e20456
4. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Электронный ресурс: <http://globocan.iarc.fr>. Access date 20.10.2017]
5. Spencer, E.A., Key, T.J., Appleby, P.N., Dahm, C.C., Keogh, R.H., Fentiman, I.S., Akbaraly, T., Brunner, E.J., Burley, V., Cade, J.E., Greenwood, D.C., Stephen, A.M., Mishra, G., Kuh, D., Luben, R., Mulligan, A.A., Khaw, K. — T., Rodwell, S.A. (2010). Meat, poultry and fish and risk of colorectal cancer: Pooled analysis of data from the UK dietary cohort consortium. *Cancer Causes and Control*, 21(9), 1417–1425.
6. Processed meat and cancer: what you need to know [Электронный ресурс: <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/10/26/processed-meat-and-cancer-what-you-need-to-know/>]. Дата обращения 20.10.2017]
7. The Wisconsin Meat Industry Hall of Fame [Электронный ресурс: http://www.ansci.wisc.edu/Meat_HOF/index.htm. Дата обращения 20.10.2017]
8. Kulikovskii, A.V., Vostrikova, N.L., Tchernukha, I.M., Savtchuk, S.A. (2014). Methodology of the Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Foods. *Journal of Analytical Chemistry*, 69(2), 205–209.
9. Пельман, М., Хитцель, А., Швереле, Ф., Шпеер, К., Джера, В. (2012). Стратегии минимизации содержания полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в копченых мясopодуктах. *Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти Василия Матвеевича Горбатова*, 1(1), 33–46.
10. Norat, T., Riboli, E. (2001). Meat consumption and colorectal cancer: A review of epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 59(2), 37–47.

11. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food. *The EFSA Journal* (2008) 724, 1–114.
12. Commission regulation № 835/2011 // *Official Journal of the European Union* 20.8.2011. L 215/4–8p.
13. Smoked meats cause cancer (the rumour that won't go away) (2006). *Meat International*, Vol. 16, № 9, P.1–5
14. NTP Report on Carcinogens. Selected heterocyclic amines. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Natl. Toxicology Program. Eleventh Edition, 2004, P.135.
15. Bruce, W.R. (1987). Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Research*, 47(16), 4237–4242.
16. Skog, K.I., Johansson, M.A.E., Jägerstad, M.I. (1998). Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: A review on formation, occurrence and intake. *Food and Chemical Toxicology*, 36(9–10), 879–896.
17. Robbana-Barnat S, Rabache M, Rialland E, Fradin J. (1996). Heterocyclic amines: Occurrence and prevention in cooked food. *Environmental Health Perspectives*, 104(3), 280–288.
18. Thiébaud, H.P., Knize, M.G., Kuzmicky, P.A., Hsieh, D.P., Felton, J.S. (1995). Airborne mutagens produced by frying beef, pork, and a soy-based food. *Food and Chemical Toxicology*, 33(10), 821–828.
19. Sinha, R. Rothman, N. Salmon, C.P. Mark, S.D. Brown, E.D. Levander, O.A. Knize, M.G. Swanson, C.A. Felton, J.S. Rossi, S. (1995). High Concentrations of the carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine (PhIP) occur in chicken but are dependent on the cooking method. *Cancer Research*, 55(20), 4516–4519.
20. Jagerstad, M, Skog, K, Grivas, S, Olsson, K. (1991). Formation of heterocyclic amines using model systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 259(3–4), 219–233.
21. IARC monographs of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. World Health Organization. Intl. Agency for Research on Cancer. 1993, V.56.Lyon.
22. Murtaugh, M.A., Ma, K. – N., Sweeney, C., Caan, B.J., Slattery, M.L. (2004). Meat Consumption patterns and preparation, genetic variants of metabolic enzymes, and their association with rectal cancer in men and women. *Journal of Nutrition*, 134(4), 776–784.
23. Gibis, M. (2007). Occurrence of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in fried patties of different animal species. *Proceedings of the 53th International Congress of Meat Science and Technology*, China, P.13.
24. Sinha, R., Rothman, N., Brown, E.D., Mark, S.D., Hoover, R.N., Caporaso, N.E., Levander, O.A., Knize, M.G., Lang, N.P., Kadlubar, F.F. (1994). Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activity in humans. *Cancer Research*, 54(23), 6154–6159.
25. Alaejos, M.S., Afonso, A.M. (2011) Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(2), 52–108.
26. Forman, D., Bray, F., Brewster, D.H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., Picerros, M., Steliarova-Foucher, E., Swaminathan, R., Ferlay, J. eds. (2013). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. [Электронный ресурс: <http://ci5.iarc.fr> last accessed on / Access date 12.10.2017]
27. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Wild CP, Stewart B(Eds) World Cancer Report 2014 Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
28. Willett, W.C., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Rosner, B.A., Speizer, F.E. (1990). Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *England Journal of Medicine*, 323(24), 1664–1672.
29. Giovannucci, E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. (1994). Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Research*, 54(9), 2390–2397.
30. Singh, P.N., Fraser, G.E. (1998). Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *American Journal of Epidemiology*, 148(8), 761–774.
31. Farvid, M.S., Cho, E., Chen, W.Y., Eliassen, A.H., Willett, W.C. (2014). Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ (Online)*, 348: g3437.
32. Fraser, G.E. (1999). Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(suppl), 532S–538S.
33. Ma, R.W., Chapman, K. (2009). A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(3), 187–199
34. Chao, A., Thun, M.J., Connell, C.J., et al. (2005). Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 293, 172–182.
35. Kojima, M., Wakai, K., Tamakoshi, K., Tokudome, S., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y., Tamakoshi, A. (2004). Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutrition and Cancer*, 50(1), 23–32.
36. English, D.R., MacInnis, R.J., Hodge, A.M., Hopper, J.L., Haydon, A.M., Giles, G.G. (2004). Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13(9), 1509–1514.
37. Wei, E.K., Giovannucci, E., Wu, K., Rosner, B., Fuchs, C.S., Willett, W.C., Colditz, G.A. (2004). Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International Journal of Cancer*, 108(3), 433–442.
38. Larsson, S.C., Rafter, J., Holmberg, L., Bergkvist, L., Wolk, A. (2005). Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: The Swedish Mammography Cohort. *International Journal of Cancer*, 113(5), 829–834.
39. Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., et al. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(12), 906–916.
40. Lin, J., Zhang, S.M., Cook, N.R., Lee, I. – M., Buring, J.E. (2004). Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 160(10), 1011–1022.
41. Honikel, K. – O. (2009). Too much is always unhealthy: New findings from studies on meat and its health dangers [Allzu viel ist immer ungesund]. *Fleischwirtschaft*, 89(5), 8–9.
42. Key, T.J., Appleby, P.N., Spencer, E.A., Travis, R.C., Allen, N.E., Thorogood, M., Mann, J.I. (2009). Cancer incidence in British vegetarians. *British Journal of Cancer*, 101(1), 192–197.
43. Красное мясо: польза или вред для здоровья? [Электронный ресурс: <http://medbe.ru/news/pitanie-i-diety/krasnoe-myaso-polza-ili-vred-dlya-zdorovya/> Дата обращения 20.10.2017 г.]
44. Hsieh, A.C., Liu, Y., Edlind, M.P., Ingolia, N.T., Janes, M.R., Sher, A., Shi, E.Y., tumpf, C.R., Christensen, C., Bonham, M.J., Wang, S., Ren, P., Martin, M., Jessen, K., Feldman, M.E., Weissman, J.S., Shokat, K.M., Rommel, C., Ruggero, D. (2012). The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*, 485(7396), 55–61.
45. Ruggero, D., Montanaro, L., Ma, L., Xu, W., Londei, P., Cordon-Cardo, C., Pandolfi, P.P. (2004). The translation factor eIF-4F promotes tumor formation and cooperates with c-Myc in lymphomagenesis. *Nature Medicine*, 10(5), 484–486.
46. Геннадиник, А.Г., Нелаева, А.А. (2010). Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. *Ожирение и метаболизм*, 2, 10–15.
47. Innovative method to review research on mechanisms by which lifestyle factors cause cancer. [Электронный ресурс: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/mechanisms-research>. Дата обращения 20.10.2017].

REFERENCES

1. Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat. [Electronic resource: <http://scienceblog.cancer-researchuk.org/2015/10/26/processed-meat-and-cancer-what-you-need-to-know/IARC>. Access date 15.10.2017 г.]
2. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Published early online October 26, 2015 in The Lancet Oncology. First author Veronique Bouvard, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, Lyon, France. [Electronic resource: <https://www.cancer.org/latest-news/world-health-organization-says-processed-meat-causes-cancer.html# citations//> Access date 15.10.2017 г.]
3. Chan, D.S.M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E., Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*, 6(6), № article e20456
4. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC

- CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Electronic resource: <http://globocan.iarc.fr>. Access date 20.10.2017]
5. Spencer, E.A., Key, T.J., Appleby, P.N., Dahm, C.C., Keogh, R.H., Fentiman, I.S., Akbaraly, T., Brunner, E.J., Burley, V., Cade, J.E., Greenwood, D.C., Stephen, A.M., Mishra, G., Kuh, D., Luben, R., Mulligan, A.A., Khaw, K. — T., Rodwell, S.A. (2010). Meat, poultry and fish and risk of colorectal cancer: Pooled analysis of data from the UK dietary cohort consortium. *Cancer Causes and Control*, 21(9), 1417–1425.
 6. Processed meat and cancer — what you need to know [Electronic resource: <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/10/26/processed-meat-and-cancer-what-you-need-to-know/>. Access date 20.10.2017]
 7. The Wisconsin Meat Industry Hall of Fame [Electronic resource: http://www.ansci.wisc.edu/Meat_HOF/index.htm. Access date 20.10.2017]
 8. Kulikovskii, A.V., Vostrikova, N.L., Tchernukha, I.M., Savtchuk, S.A. (2014) Methodology of the Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Foods. *Journal of Analytical Chemistry*, 69(2), 205–209.
 9. Pöhlmann, M., Hitzel, A., Schwägele, F., Speer, K., Jira, W. (2012). Strategien zur Minimierung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in geräucherten fleischerzeugnissen. International scientific and practical conference dedicated to the memory of Vasily Matveyevich Gorbatov(1), 33–46. (in Russian).
 10. Norat, T., Riboli, E. (2001). Meat consumption and colorectal cancer: A review of epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 59(2), 37–47.
 11. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food. *The EFSA Journal* (2008) 724, 1–114.
 12. Commission regulation № 835/2011 // *Official Journal of the European Union* 20.8.2011. L 215/4–8 p.
 13. Smoked meats cause cancer (the rumour that won't go away) (2006). *Meat International*, Vol. 16, № 9, P. 1.5
 14. NTP Report on Carcinogens. Selected heterocyclic amines. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Natl. Toxicology Program. Eleventh Edition, 2004, P.135.
 15. Bruce, W.R. (1987). Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Research*, 47(16), 4237–4242.
 16. Skog, K.I., Johansson, M.A.E., Jägerstad, M.I. (1998). Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: A review on formation, occurrence and intake. *Food and Chemical Toxicology*, 36(9–10), 879–896.
 17. Robbana-Barnat S., Rabache M, Rialland E, Fradin J. (1996). Heterocyclic amines: Occurrence and prevention in cooked food. *Environmental Health Perspectives*, 104(3), 280–288.
 18. Thiébaud, H.P., Knize, M.G., Kuzmicky, P.A., Hsieh, D.P., Felton, J.S. (1995). Airborne mutagens produced by frying beef, pork, and a soy-based food. *Food and Chemical Toxicology*, 33(10), 821–828.
 19. Sinha, R., Rothman, N., Salmon, C.P. Mark, S.D. Brown, E.D. Levander, O.A. Knize, M.G. Swanson, C.A. Felton, J.S. Rossi, S (1995). High concentrations of the carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) occur in chicken but are dependent on the cooking method. *Cancer Research*, 55(20), 4516–4519.
 20. Jagerstad, M, Skog, K, Grivas, S, Olsson, K. (1991). Formation of heterocyclic amines using model systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 259(3–4), 219–233.
 21. IARC monographs of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. World Health Organization. Intl. Agency for Research on Cancer. 1993, V.56.Lyon.
 22. Murtaugh, M.A., Ma, K. — N., Sweeney, C., Caan, B.J., Slattery, M.L. (2004). Meat Consumption patterns and preparation, genetic variants of metabolic enzymes, and their association with rectal cancer in men and women. *Journal of Nutrition*, 134(4), 776–784.
 23. Gibis, M. (2007). Occurrence of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in fried patties of different animal species. *Proceedings of the 53th International Congress of Meat Science and Technology*, China, P. 13.
 24. Sinha, R., Rothman, N., Brown, E.D., Mark, S.D., Hoover, R.N., Caporaso, N.E., Levander, O.A., Knize, M.G., Lang, N.P., Kadlubar, F.F.(1994). Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activity in humans. *Cancer Research*, 54(23), 6154–6159.
 25. Alaejos, M.S., Alfonso, A.M. (2011) Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(2), 52–108.
 26. Forman, D., Bray, F., Brewster, D.H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., Picerot, M., Steliarova-Foucher, E., Swaminathan, R., Ferlay, J. eds. (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* (electronic version) Lyon, IARC. [Электронный ресурс: <http://ci5.iarc.fr> last accessed on / Access date 12.10.2017]
 27. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Wild CP, Stewart B(Eds) *World Cancer Report 2014* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
 28. Willett, W.C., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Rosner, B.A., Speizer, F.E. (1990). Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *England Journal of Medicine*, 323(24), 1664–1672.
 29. Giovannucci, E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. (1994). Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Research*, 54(9), 2390–2397.
 30. Singh, P.N., Fraser, G.E. (1998). Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *American Journal of Epidemiology*, 148(8), 761–774.
 31. Farvid, M.S., Cho, E., Chen, W.Y., Eliassen, A.H., Willett, W.C. (2014). Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ (Online)*, 348: g3437.
 32. Fraser, G.E. (1999). Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(suppl), 532S–538S.
 33. Ma, R.W., Chapman, K. (2009). A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(3), 187–199
 34. Chao, A., Thun, M.J., Connell, C.J., et al. (2005). Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 293, 172–182.
 35. Kojima, M., Wakai, K., Tamakoshi, K., Tokudome, S., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y., Tamakoshi, A. (2004). Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutrition and Cancer*, 50(1), 23–32.
 36. English, D.R., MacInnis, R.J., Hodge, A.M., Hopper, J.L., Haydon, A.M., Giles, G.G. (2004). Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13(9), 1509–1514.
 37. Wei, E.K., Giovannucci, E., Wu, K., Rosner, B., Fuchs, C.S., Willett, W.C., Colditz, G.A. (2004). Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International Journal of Cancer*, 108(3), 433–442.
 38. Larsson, S.C., Rafter, J., Holmberg, L., Bergkvist, L., Wolk, A. (2005). Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: The Swedish Mammography Cohort. *International Journal of Cancer*, 113(5), 829–834.
 39. Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., et al. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(12), 906–916.
 40. Lin, J., Zhang, S.M., Cook, N.R., Lee, I. — M., Buring, J.E. (2004). Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 160(10), 1011–1022.
 41. Honikel, K. — O. (2009). Too much is always unhealthy: New findings from studies on meat and its health dangers [Allzu viel ist immer ungesund]. *Fleischwirtschaft*, 89(5), 8–9.
 42. Key, T.J., Appleby, P.N., Spencer, E.A., Travis, R.C., Allen, N.E., Thorogood, M., Mann, J.I. (2009). Cancer incidence in British vegetarians. *British Journal of Cancer*, 101(1), 192–197.
 43. Red meat: benefit or harm to health? [Electronic resource: <http://medbe.ru/news/pitanie-i-diety/krasnoe-myaso-polza-ili-vred-dlya-zdorovya/> Access date 20.10.2017 r.]
 44. Hsieh, A.C., Liu, Y., Edlind, M.P., Ingolia, N.T., Janes, M.R., Sher, A., Shi, E.Y., Stumpf, C.R., Christensen, C., Bonham, M.J., Wang, S., Ren, P., Martin, M., Jessen, K., Feldman, M.E., Weissman, J.S., Shokat, K.M., Rommel, C., Ruggero, D. (2012). The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*, 485(7396), 55–61.
 45. Ruggero, D., Montanaro, L., Ma, L., Xu, W., Londei, P., Cordon-Cardo, C., Pandolfi, P.P. (2004). The translation factor eIF-4F promotes tumor formation and cooperates with c-Myc in lymphomagenesis. *Nature Medicine*, 10(5), 484–486.
 46. Gennadinik, AG, Nelaeva, AA (2010). The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cellular renewal and aging processes. *Obesity and Metabolism*, 2, 10–15.
 47. Innovative method to review research on mechanisms by which lifestyle factors cause cancer. [Electronic resource: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/mechanisms-research>. Access date 20.10.2017]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Принадлежность к организации

Вострикова Наталия Леонидовна — кандидат технических наук, заведующий лабораторией «Научно-методические работы, биологические и аналитические исследования», Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН
109316, г. Москва, ул. Талалихина, 26
Тел.: +7-495-676-79-81
E-mail: vostrikova@fncps.ru
*автор для переписки

Кузнецова Оксана Александровна — доктор технических наук, Врио директора, Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН
109316 г. Москва, ул. Талалихина 26,
Тел.: +7-495-676-72-11
E-mail: ok@vniimp.ru

Куликовский Андрей Владимирович — кандидат технических наук, руководитель направления хроматографии, ведущий научный сотрудник в лаборатории «Научно-методические работы, биологические и аналитические исследования», Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН
109316 г. Москва, ул. Талалихина 26,
Тел.: +7-495-676-79-81
E-mail: kulikovskiy87@gmail.com

Минаев Михаил Юрьевич — кандидат технических наук, руководитель ПЦР направления, ведущий научный сотрудник в лаборатории «Гигиена производства и микробиология», Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН
109316 г. Москва, ул. Талалихина 26,
Тел.: +7-495-676-60-11
E-mail: m.minaev@fncps.ru

Критерии авторства

Ответственность за работу и предоставленные сведения несут все авторы.
Все авторы в равной степени участвовали в этой работе.
Авторы в равных долях имеют отношение к написанию рукописи и одинаково несут ответственность за плагиат

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.11.2017

AUTHOR INFORMATION

Affiliation

Natal'ya L. Vostrikova — candidate of technical sciences, head of laboratory
«Scientific and methodical work, biological and analytical research», V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences
109316, Moscow, Talalikhina str., 26
Tel.: +7-495-676-79-81
E-mail: vostrikova@fncps.ru
*corresponding author

Oksana A. Kuznetsova — doctor of technical sciences, director, V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences
109316, Moscow, Talalikhina str., 26
Tel.: +7-495-676-72-11
E-mail: ok@vniimp.ru

Andrey V. Kulikovskii — candidate of technical sciences, a head chromatography laboratory, leading scientific worker of the Laboratory «Scientific and methodical work, biological and analytical research» V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences
109316, Moscow, Talalikhina str., 26
Tel.: +7-495-676-60-11
E-mail: a.kulikovskii@fncps.ru

Mikhail Yu. Minaev — candidate of technical sciences, a head of the Molecular diagnostic division, leading scientific worker of the Laboratory «Hygiene of production and microbiology», V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of Russian Academy of Sciences
109316, Moscow, Talalikhina str., 26
Tel.: +7-495-676-60-11
E-mail: m.minaev@fncps.ru

Contribution

All authors bear responsibility for the work and presented data.
All authors made an equal contribution to the work.
The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received 16.11.2017