

Т. С. Морозкина

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ
ОБМЕН
И ПИТАНИЕ
ПРИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**



Т. С. Морозкина

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ
ОБМЕН
И ПИТАНИЕ
ПРИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

Под редакцией
члена-корреспондента АМН СССР,
профессора В. С. Шапота

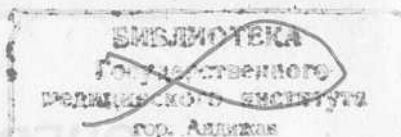
МИНСК «БЕЛАРУСЬ» 1989

616.006.46

М80

УДК 616-006.6-092 : 612.39

0 186174



Морозкина Т. С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях/Под. ред. В. С. Шапота.— Мн.: Беларусь, 1989.— 191 с.— ISBN 5-338-00237-X.

В монографии на основе данных литературы и результатов собственных исследований анализируются механизмы нарушений процессов энергетического обмена и предлагаются методы их коррекции. Обосновывается необходимость применения глюкозы с инсулином и витаминов Е, А, С при предоперационной подготовке онкологических больных. В результате применения антиоксидантного комплекса витаминов (комплекс предложен автором и В. Н. Суколинским) резко снизилось число послеоперационных осложнений у больных раком желудка.

В книге анализируются экспериментальные и клинические данные о роли частичного голодания, диеты с преобладанием белков, липидов, углеводов и различных витаминов на рост злокачественных новообразований. Рассматриваются меры профилактики рака «антиканцерогенами» пищи.

Ил. 5. Библ.: 623 назв.



4108080000—164
М М 301(03) — 89 — 94—89

ISBN 5-338-00237-X

© Издательство
«Беларусь», 1989

ПРЕДИСЛОВИЕ

Мировая литература о раке неисчерпаема. Следует, однако, отметить, что авторы подавляющего большинства биохимических экспериментальных работ в этой области исследуют опухолевые клетки или цельную опухоль *in vitro*. Такой подход, разумеется, приносит богатейшую информацию о свойствах раковых клеток, но заведомо не в состоянии дать полную картину процессов, характерных для опухоли, которая растет в естественной среде, то есть в организме.

Достоинством представляемой монографии нужно признать то, что в нее включены данные изучения опухоли как компонента противоборствующей динамической системы опухоль — организм и выяснения особенностей взаимодействия составляющих этой системы, в которой ведущую роль играет опухоль, нарушающая нормальное функционирование организма, обеспечивающего возможность ее роста.

Заслуживает одобрения стремление автора применить полученные результаты исследований в клинической практике.

Представляемая монография — первый отечественный труд, в основу которого положены результаты многолетних исследований расстройств энергетического гомеостаза и его регуляции в опухолевом организме. Развивая представления о функционировании злокачественной опухоли как ловушки глюкозы и последствиях гипогликемического давления опухоли на организм, автор (вместе с В. Н. Суколинским) обосновывает необходимость включения в план лечебных мероприятий при предоперационной подготовке больных раком желудка парентеральных инъекций раствора глюкозы с инсулином. Подобной простейшей мерой создаются условия для уменьшения энергетического голодания тканей, нормализации их толерантности к глюкозе, снижения (у операбельных больных) содержания свободных жирных кислот и глюкокортикоидов в крови, усиления иммунозащитных реакций организма.

Кроме того, в монографии приводятся современные данные литературы о роли основных компонентов питания (белков, липидов, углеводов, витаминов) в развитии и профилактике злокачественных опухолей у человека и животных. Высокую информативность придает этому разделу привлечение обширного материала эпидемиологических исследований.

Анализируя многочисленные и противоречивые данные литературы о влиянии полноценного питания и частичного голодания на рост злокачественных опухолей в эксперименте и клинике, о патогенезе раковой кахексии, автор пришел к выводу, что, хотя полноценное питание на протяжении длительного времени (особенно с большой долей жиров в рационе) служит фактором риска возникновения рака, оно не только не ускоряет роста опухолей у человека, но и способствует лучшей переносимости больным оперативного и специального лечения других видов. Впервые убедительно показан автором вред частичного голодания для онкологического больного — вопрос, который до сих пор не получил однозначного решения.

Особый интерес представляют результаты клинического применения витаминов антиоксидантного действия. Автор и В. Н. Суколинский впервые показали, что витамины Е, А, С в комплексе (в отличие от действия каждого из них по отдельности) несомненно способны снижать интенсивность перекисного окисления липидов клеточных мембран и улучшать энергетический метаболизм тканей опухоленосителя.

Комплекс витаминов Е, А, С избирательно обеспечивает антиоксидантную защиту клеточных мембран нормальных, но не опухолевых тканей. Благодаря назначению этого комплекса во время предоперационной подготовки больных раком желудка резко (в 17—18 раз) снизилось число послеоперационных осложнений.

Сопоставив особенности метаболизма и гормонального фона при спонтанной регрессии перевиваемых опухолей у животных и при их прогрессирующем росте, автор наметил пути коррекции энергетического обмена тканей опухолевого организма для повышения его резистентности к рецидивам болезни.

Разумеется, автор смог затронуть далеко не все аспекты сложнейшей проблемы, но его труд вносит в нее ценный вклад.

В. С. Шапот

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Глава I ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ТКАНЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Содержание АТФ в тканях, его синтез и распад. Интегральный показатель энергообеспеченности клетки — содержание в ней АТФ, который служит универсальным донором энергии для абсолютного большинства анаболических реакций. Помимо этого, АТФ участвует в катаболизме углеводов, липидов и аминокислот. Он также необходим для поддержания структурной целостности мембран, активного транспорта ионов и других процессов.

По нашим данным [15], содержание АТФ в митохондриях печени животных с перевиваемыми опухолями прогрессивно падает в зависимости от времени, прошедшего после трансплантации опухоли, и степени ее злокачественности. Так, в митохондриях печени крыс с быстро растущей карциносаркомой Уокера содержание АТФ снижается значительно раньше и в большей степени, чем в печени крыс с саркомой 45, которая относительно медленно растет. Уровень АДФ, напротив, повышается, за исключением терминальной стадии роста карциносаркомы Уокера. Увеличен, по сравнению с нормой, и уровень АМФ.

Снижение содержания АТФ обнаружено также в печени крыс и мышей с перевиваемыми гепатомами [13, 15]. Причем у животных с быстро растущими опухолями уровень АТФ снижается в большей степени, а также в митохондриях печени (с $1,69 \pm 0,12$ до $1,39 \pm 0,05$ мкмоль/г белка; $p < 0,05$) и сердца (с $1,61 \pm 0,04$ до $1,22 \pm 0,09$ мкмоль/г; $p < 0,002$) кроликов с карциномой Брауна — Пирса в терминальной стадии процесса. Содержание АДФ и АМФ, наоборот, достоверно увеличивается.

Для жизнедеятельности клетки важно не только сохранить абсолютное содержание нуклеотидов, но и их соотношение. В частности, соотношение $(\text{АТФ} + \frac{1}{2} \text{АДФ}) : (\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})$ характеризуется как энергетический потенциал клетки. Результаты расчета энергетического потенциала показали, что в митохондриях печени животных с различными перевиваемыми опухолями он снижен [13, 15]. Например, при росте карциносаркомы

Уокер в начальном и терминальном периодах он соответствует 0,63 и 0,48 (в норме — 0,73).

Уменьшение уровня АТФ и снижение вследствие этого энергетического потенциала клетки бывает обусловлено как ускоренной утилизацией и распадом АТФ, так и угнетением его синтеза. Рассмотрим эти причины.

АТФазная активность при росте опухолей. Благодаря прямой корреляции между напряженностью метаболизма и интенсивностью расщепления АТФ по активности АТФаз можно судить об энергетических процессах в клетке [28]. Исследованию активности АТФаз в самих злокачественных опухолях посвящено множество работ. В них, как правило, указывается на значительное уменьшение активности фермента во внутриклеточных мембранах и наружной клеточной мембране самых различных новообразований [21, 44]. Между тем данные об активности АТФазы в крови и тканях при опухолевом росте немногочисленны. Известно лишь о возрастании ферментативной активности лимфоцитов при лимфолейкозах [48] и увеличении общей АТФазной активности в эритроцитах и лимфоцитах больных раком различных локализаций [23].

По нашим данным, активность митохондриальной, Mg^{2+} -зависимой АТФазы печени крыс с перевиваемыми саркомами увеличена уже в первые дни после трансплантации опухолей, а в терминальном периоде активность фермента возрастает в 1,5—2 раза. Однако четкой зависимости этой активности от периода роста опухолей не обнаружено [15].

Наиболее вероятно, что увеличение активности Mg^{2+} -зависимой АТФазы обусловлено повреждением эндогенными разобщителями, например, перекисями липидов, которые повышают активность фермента в результате конформационных изменений митохондриальной мембраны и «демаскирования» АТФазы. АТФаза «демаскируется» в присутствии ионов Mg^{2+} при нарушении целостности структуры митохондрий [22]. Однако в сопряженных митохондриях под влиянием Mg^{2+} АТФаза активируется незначительно.

Таким образом, активность Mg^{2+} -зависимой АТФазы митохондрий печени животных с опухолями увеличивается скорее всего вследствие структурных изменений митохондрий. Об этом свидетельствуют результаты исследования проницаемости митохондрий тканей этих животных и их ультраструктуры [1].

Окислительное фосфорилирование и механизмы его повреждения в митохондриях печени животных с переносимыми опухолями. Еще манометрическими исследованиями было показано изменение дыхательной и снижение фосфорилирующей активности митохондрий печени крыс с трансплантируемыми опухолями [19, 31]. Позднее аналогичные результаты были получены при изучении индуцированного и гормонального канцерогенеза [24]. Определенное некоторыми исследователями [36] близкое к норме отношение АДФ/О в митохондриях печени опухоленосителей объясняется особенностью методов выделения или инкубации митохондрий. Так, после добавления в среду инкубации митохондрий альбумина устраняется разобщающее действие перекисных соединений, которые как раз и являются одними из главных разобщителей процессов дыхания и фосфорилирования митохондрий тканей животных с опухолями.

Наши результаты полярографического определения поглощения кислорода [15] свидетельствуют о том, что интенсивность фосфорилирующего окисления митохондрий печени (в качестве субстрата окисления использовался сукцинат) в стадии начального роста трансплантированных опухолей достоверно не изменялась, но дыхательный контроль Чанса снижался, особенно в митохондриях печени крыс с быстро растущей карциносаркомой Уокера. В стадии интенсивного роста опухолей скорость фосфорилирующего окисления в митохондриях печени уменьшалась: митохондрии реагировали на добавление АДФ нелинейным ускорением дыхания. В этот период уменьшался коэффициент АДФ/О и снижался дыхательный контроль Чанса в митохондриях печени крыс с карциносаркомой Уокера. Особенно резко изменялась скорость фосфорилирующего окисления накануне гибели животных.

Результаты опытов с применением ротенона показали, что поврежден сукцинатный участок дыхательной цепи митохондрий печени опухоленосителей. В еще большей степени повреждается НАД-зависимый участок. Нелинейный тип скорости фосфорилирующего окисления отмечался у митохондрий печени животных даже с небольшими опухолями. Коэффициент АДФ/О достоверно снижался. При прогрессировании опухолевого процесса степень разобщения дыхания и фосфорилирования увеличивалась, выражаясь резким уменьшением скорости фосфорилирования АДФ (рис. 1), снижением дыхатель-

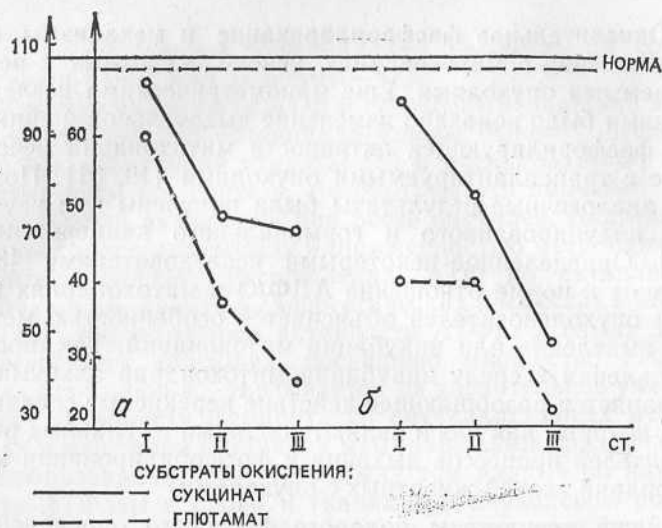


Рис. 1. Скорость фосфорилирования АДФ митохондриями печени крыс-опухоленосителей при росте саркомы 45 (а) и опухоли Уокера (б)

ного контроля Чанса, падением коэффициента АДФ/О. Бóльшая уязвимость НАД-зависимого участка, чем сукцинатоксидазного, отмечается и в опытах с применением разобщителя — динитрофенола. Это свидетельствует о сильном «низкоэнергетическом сдвиге» [11] митохондрий печени опухоленосителей в начальном звене цепи тканевого дыхания.

Нами также исследовано дыхательное фосфорилирование митохондрий печени крыс, у которых спонтанно регрессировала саркома 45. Если субстратом окисления служил сукцинат, различий в эффективности дыхания и фосфорилирования митохондрий печени животных с полной и частичной регрессией опухолевых узлов мы не обнаруживали [9]. Однако при окислении глутамата и эндогенных субстратов выявляли существенные различия: в митохондриях печени крыс с полностью «рассосавшимися» опухолями определялась гораздо большая сопряженность окисления и фосфорилирования, чем в печени крыс с частично регрессировавшими опухолями, а скорость фосфорилирования была увеличена почти в 2 раза. Если у первых они приближались к контрольным показателям, то у вторых были снижены, особенно нефосфорилирующее окисление.

Следовательно, в митохондриях печени животных с опухолями в НАД-зависимом участке дыхательной цепи — сильный низкоэнергетический сдвиг. Как было показано в полярографических исследованиях [37], дыхание митохондрий печени животных с карциносаркомой Уокер нарушается уже через день после перевивки. При этом изменение поглощения кислорода митохондриями печени с перевиваемыми саркомами не обусловлено неспецифической реакцией организма на чужеродный белок, так как после трансплантации гомологичной (мышечной) ткани подобного эффекта не возникало [31].

Влияние повреждающих воздействий на дыхание митохондрий. Одна из возможных причин неполного сопряжения дыхания и фосфорилирования — большая чувствительность митохондрий печени опухоленосителя, чем здорового организма, к повреждающим воздействиям. Так, при выборе оптимальной среды инкубации для митохондрий печени мы обнаружили, что если в митохондриях печени интактных крыс скорость фосфорилирующего окисления (сукцината) в среде с различной концентрацией сахарозы (0,25 и 0,125 М) остается достаточно высокой, то в этих условиях в митохондриях печени крыс с крупной опухолью Уокер она снижается. По данным наших био- и гистохимического исследований [15, 16], митохондрии печени опухоленосителей гораздо более чувствительны к однократному замораживанию-оттаиванию, чем митохондрии печени здоровых крыс.

Влияние альбумина на дыхание митохондрий. В связи со способностью альбуминов сыворотки крови снижать активность митохондриальной АТФазы и оказывать сопрягающий эффект, мы изучили влияние альбумина на интенсивность поглощения кислорода митохондриями печени опухоленосителей. После добавления альбумина в среду инкубации митохондрий печени животных даже с большими опухолями значительно ускорялось фосфорилирование АДФ [15]. Этот факт свидетельствует о реальной возможности эффективной коррекции метаболизма митохондрий тканей при развитии злокачественных новообразований.

Следовательно, путем устранения гипоальбуминемии у больных раком можно улучшить не только азотистый баланс организма, но и энергетический обмен тканей.

Активность оксидоредуктаз дыхательной цепи и сопряженных с нею ферментов при росте опухолей и их спонтанной регрессии. Данные об изменении активности

ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса, особенно в тканях опухоленосителей, весьма немногочисленны. В них, как правило, отражается увеличение активности оксидоредуктаз в крови людей и животных с опухолями [46, 47, 50]. В печени животных с различными перевиваемыми опухолями обнаружено снижение активности малат- [35], азокитрат- [3] и α -кетоглутаратдегидрогеназ [27] и увеличение активности сукцинатдегидрогеназы [51]. В отношении активности цитохромоксидазы получены противоречивые результаты. Л. В. Баличева [3] объяснила этот факт неодинаковой интенсивностью дегенеративных и компенсаторно-приспособительных процессов в разные периоды роста различных новообразований. Снижение активности ферментов, особенно внутримитохондриальных, она связала с различной степенью нарушения структурной целостности митохондрий.

По нашим данным, в митохондриях печени крыс с перевиваемыми саркомами в наибольшей степени снижалась активность никотинамид-зависимых дегидрогеназ, особенно в терминальной стадии опухолевого роста (рис. 2). Падение активности ключевого фермента цикла Кребса — изоцитратдегидрогеназы — прямо зависело от времени, прошедшего после перевивки опухоли, и степени ее злокачественности.

Такие же результаты исследования активности изоцитратдегидрогеназы мы получили при исследовании печени мышей высокоракетной линии со спонтанной аденокарциномой молочной железы. Активность малатдегидрогеназы не изменялась, лишь в ранние стадии развития опухоли она возрастала. Сукцинатдегидрогеназная активность печени мышей с растущими аденокарциномами и перевиваемыми опухолями у крыс изменялась незначительно.

Регрессия опухолей сопровождалась противоположно направленными сдвигами активности окислительно-восстановительных ферментов по сравнению с их активностью у опухоленосителя (рис. 2). И все же не нормализовалась, так как, по крайней мере сразу после «расчленивания» опухолевого узла, активность ферментов еще значительно отличается от таковой у интактных животных.

Изоферментный спектр лактатдегидрогеназы при росте опухолей. Э. Г. Горожанская, В. С. Шапот [7] и В. С. Шапот [32] впервые убедительно показали, что в злокачественных опухолях человека резко увеличивается содержа-

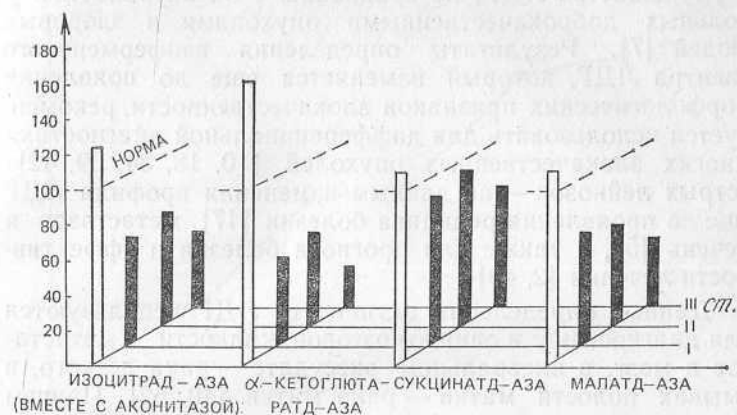


Рис. 2. Активность ферментов цикла Кребса в митохондриях печени крыс с развившейся саркомой 45 (темные столбики) и при спонтанной регрессии опухоли (светлые столбики)

ние катодных изоферментов, главным образом ЛДГ₅ (М-формы, «анаэробной») наряду с уменьшением ЛДГ₁ (Н-формы), а соотношение между этими фракциями независимо от гистологического строения опухоли всегда больше 1. Эти исследователи предложили использовать коэффициент ЛДГ₅/ЛДГ₁ в качестве дифференциально-диагностического критерия злокачественной опухоли. Их данные подтверждаются результатами работ других исследователей [6, 30].

Найдены, однако, исключения в изоферментном спектре больных с опухолями: тератомой, опухолями из зародышевых клеток яичка, раком мочевого пузыря [38]. Изоферментный спектр ЛДГ бластных клеток больных острыми лейкозами имеет основные черты спектра фермента гранулоцитов и лимфоцитов здоровых людей [8].

Таким образом, унификация спектра изоферментов ЛДГ в опухолях не обязательна для малигнизации. Это — один из факультативных признаков прогрессии злокачественной опухоли [32].

В обширной литературе отражены результаты изучения активности ЛДГ в крови. Общеизвестно, что общая активность фермента в крови онкологических больных повышена. Основное внимание обращается на изменения спектра ЛДГ для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей. Отмечено, что в сыворотке крови онкологических больных увеличивается доля М-формы

и уменьшается ЛДГ₁ по сравнению с их активностью у больных доброкачественными опухолями и здоровых людей [7]. Результаты определения изоферментного спектра ЛДГ, который изменяется еще до появления морфологических признаков злокачественности, рекомендуется использовать для дифференциальной диагностики многих злокачественных опухолей [10, 18, 34, 39, 42]: острых лейкозов — по данным изменения профиля ЛДГ еще до проявления рецидива болезни [17], метастазов в печень [5], а также для прогноза болезни и эффективности лечения [2, 49].

Данные определения активности ЛДГ используются для диагностики: в спинномозговой жидкости — метастазов в мозг, в плевральном экссудате — рака легкого, в смывах полости матки — рака матки [40, 52]. Причем изменения активности фермента более информативные, чем результаты цитологического исследования. Изменения активности ЛДГ в желудочном соке пригодны для дифференциальной диагностики язвы и рака желудка [41]. Только у больных раком гортани и опухолями из зародышевых клеток в сыворотке крови увеличена доля ЛДГ₁ [43]. Относительное увеличение содержания в сыворотке именно этого изофермента свидетельствует о рецидиве или прогрессировании рака яичка. Считают, что ЛДГ₁ — маркер семиномы [45].

По нашему мнению, увеличение активности ЛДГ обусловлено не только «выходом» фермента из опухоли, но и высвобождением его из тканей опухоленосителя в кровяное русло [16]. Нами вместе с И. В. Гринько также показано, что соотношение ЛДГ₅/ЛДГ₁ изменяется еще до появления злокачественной опухоли у мышей высокораковой линии. Так, в сыворотке крови старых самок мышей низкораковой линии оно меньше, чем у животных высокораковой линии. С возникновением аденокарциномы молочной железы это соотношение почти не изменяется, но по мере роста опухолей (как спонтанных, так и сингенных перевиваемых) резко уменьшается (рис. 3).

Схожая направленность изменений отмечена нами и другими исследователями [26] в органах животных с опухолями.

Таким образом, изоферментный профиль ЛДГ у животных с наследственной предрасположенностью к неоплазии перестраивается еще до появления морфологически диагностируемой злокачественной опухоли. По-види-

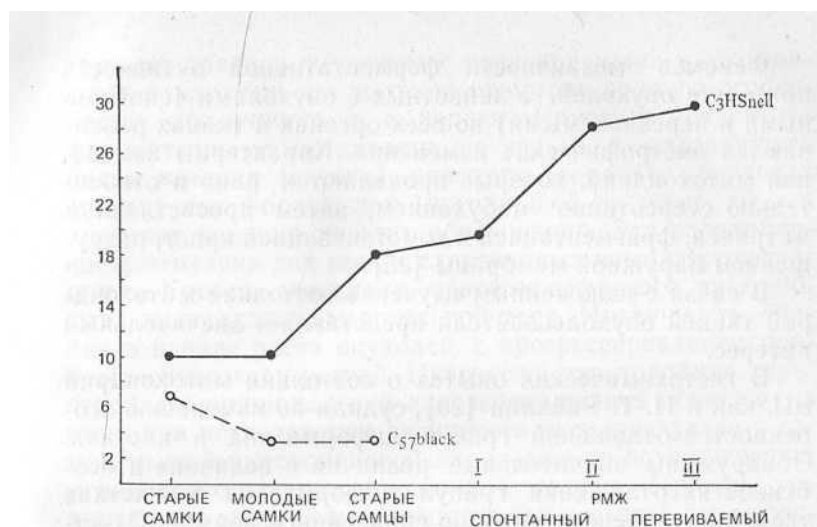


Рис. 3. Отношение изоферментов ЛДГ₅/ЛДГ₁ в печени мышей высоко- и низкоракowych линий в норме и при развитии рака молочной железы

тому, количественное перераспределение изоферментов ЛДГ в сторону преобладания малоподвижных фракций генетически детерминировано, поскольку у животных, не болеющих раком, такие изменения не обнаруживаются. По незначительным изменениям в изоферментном составе ЛДГ у старых самок мышей высокоракочной линии в предопухолевый период и у животных с растущей опухолью трудно рано диагностировать рак молочной железы. Но сам факт перестройки изоферментного состава ЛДГ в предопухолевом периоде может иметь большое значение для выявления групп риска.

Увеличение общей активности ЛДГ и ее М-формы, в частности повышение содержания молочной кислоты и отношения лактат/пируват [16], отражают интенсификацию анаэробных процессов энергетического метаболизма. В свою очередь, доля аэробной фракции (ЛДГ₁) в митохондриях печени животных с опухолями уменьшается [16]. Этот факт свидетельствует об общем угнетении аэробного метаболизма у больных раком, что подтверждается снижением напряжения кислорода в тканях опухоленосителей. Отметим, что при высоком напряжении кислорода в тканях создаются благоприятные условия для синтеза ЛДГ₁, а при низком напряжении — для синтеза ЛДГ₅ [12].

Феномен мозаичности ферментативной активности при росте опухолей. У животных с опухолями (спонтанными и перевиваемыми) во всех органах и тканях развиваются дистрофические изменения. Характерны изменения митохондрий, которые проявляются рано и относительно стереотипно: набуханием, затем просветлением матрикса, фрагментацией и гомогенизацией крист, разрушением наружной мембраны [25].

В связи с изложенным изучение состояния митохондрий тканей опухоленосителя представляет значительный интерес.

В гистохимических опытах о состоянии митохондрий мы, как и Н. Т. Райхлин [20], судили по изменению особенностей отложений гранул диформаза в клетках. Обнаружены значительные различия в величине и особенностях отложения гранул диформаза в клетках тканей опухоленосителей, по сравнению с нормой. Отчетливый «выход» диформаза за пределы клеток при исследовании активности маркёрного фермента митохондрий — сукцинатдегидрогеназы — свидетельствует о том, что источником фермента в крови больных злокачественными новообразованиями являются ткани, непосредственно опухолью не затронутые. Проницаемость митохондриальных мембран увеличивается во всех без исключения органах и тканях опухоленосителя.

Опасные последствия для организма — изменения проницаемости биомембран в железах внутренней секреции, которые могут способствовать увеличению поступления гормонов в кровяное русло. Например, по уровню глюкокортикоидов в крови принято судить о функции надпочечников. Однако об усилении функции надпочечников по результатам такого определения следует говорить с осторожностью потому, что уровень глюкокортикоидов у больных злокачественными опухолями часто повышен. Так, результаты морфологического и гистохимического исследований свидетельствуют о прогрессировании дегенеративных изменений корковой зоны надпочечников по мере роста опухоли [14].

У животных с перевиваемыми опухолями также повреждаются мембраны тиреоидного эпителия, эти изменения сопровождались голокриновым типом секреции и последующим усиленным выделением гормонов в кровяное русло [14]. Однако такая «гиперфункция» железы — не что иное, как результат ее повреждения.

При гистохимическом исследовании свободных от ме-

тастазов органов животных с перевиваемыми и спонтанными опухолями мы выявили еще одну важную особенность: мозаичность, т. е. неравномерное распределение ферментативной активности, не только в находящихся рядом клетках (печени), волокнах (сердца), канальцах (почек) или фолликулах (щитовидной железы), но и в пределах каждого из этих образований. Эта закономерность отмечена для всех исследованных нами ферментов: цикла Кребса, гликолиза, пентозофосфатного пути, обмена аминокислот, дыхательной цепи. Мозаичность, слабая в начале роста опухолей, с прогрессированием процесса становится резкой. Интересно, что подобная перестройка функциональной активности тканей обнаружена нами при исследовании активности оксидоредуктаз у самок мышей высококорактовой линии еще до возникновения у них аденокарциномы молочной железы. Правда, это явление не столь сильно заметно, как у мышей с уже растущими опухолями, но схоже. У самцов, не болеющих раком, при исследовании печени мозаичность не обнаружена.

Изменения содержания никотинамидных коферментов при росте злокачественных опухолей. Способность тканей опухоленосителя к эффективному дыханию реализуется далеко не полностью, в частности, при снижении общего содержания и изменения соотношений окисленных и восстановленных форм никотинамидзависимых коферментов.

По нашим данным [15], окислительно-восстановительные соотношения ($\text{НАД}^+/\text{НАДН} \cdot \text{H}^+$ и $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН} \cdot \text{H}^+$) в митохондриях печени в начале роста карциносаркомы Уокер снижаются. В последующем, значительно возрастая, они могут превысить норму. В терминальном периоде на фоне низкого абсолютного содержания коферментов дегидрогеназ в митохондриях редокс-отношение увеличивается, в гомогенатах же остается ниже нормы. Уменьшение коэффициента $\text{НАД}^+/\text{НАДН} \cdot \text{H}^+$ в этот период обусловлено значительным падением уровня окисленных форм. Такое перераспределение этих форм никотинамидных коферментов, как правило, отражает гипоксию тканей.

Уменьшение уровня коферментов бывает обусловлено, с одной стороны, ускорением их распада, а с другой — нарушением синтеза. К сожалению, эти явления мало изучены. Никотинамид синтезируется из никотиновой кислоты, однако обеспеченность им организма больного

раком снижена. Результаты опытов с этионином и 6-меркаптопурином продемонстрировали, что как внеядерная, так и ядерная стадии синтеза пиридиновых нуклеотидов из никотинамида чувствительны к недостатку АТФ [29]. Поскольку содержание АТФ в тканях опухоленосителя снижается, можно полагать, что в организме при росте злокачественной опухоли нарушается образование пиридиннуклеотидов как на стадии синтеза амида никотиновой кислоты (частично в результате дефицита витамина РР), так и на других стадиях (в результате снижения уровня АТФ).

Изменения активности ферментов «челночных» механизмов. По данным гистохимических исследований [16], активность α -глицерофосфатдегидрогеназы, участвующей в транспорте водорода от восстановленных никотинамидзависимых коферментов, увеличена лишь в начале роста трансплантируемых опухолей в периферических участках печеночной долики. В последующем активность фермента уменьшается во всех зонах. Снижается и активность другого «челночного» механизма — малатдегидрогеназного. Низкая активность ферментов, метаболизирующих цитрат в тканях опухоленосителя, свидетельствует о недостаточной эффективности и этого «челночного» механизма.

Таким образом, электроны немитохондриального НАДН · Н⁺ гораздо слабее, чем в норме, включаются в дыхательную цепь митохондрий в результате уменьшения активности ферментов «челночных» механизмов и увеличения конкурирующей с ними за восстановительные эквиваленты ЛДГ-активности.

Заключение. В печени и сердце животных с трансплантированными опухолями различного вида (саркомой 45, карциносаркомой Уокера, карциномой Брауна — Пирса) снижается содержание АТФ, обусловленное, с одной стороны, усилением распада АТФ (в результате увеличения активности Mg²⁺-зависимой АТФазы митохондрий), а с другой — нарушением его синтеза (частичным разобщением окисления и фосфорилирования, особенно в НАД-зависимом участке дыхательной цепи). Митохондрии печени опухоленосителей более чувствительны, чем в норме, к повреждающим воздействиям. Проницаемость митохондриальных мембран увеличена.

Активность ферментов дыхательной цепи и сопряженных с нею ферментов, как правило, снижена (при спонтанной регрессии опухолей — повышена, по сравне-

нию с нормой). Лактатдегидрогеназная активность, напротив, увеличена. Относительно большим содержанием коферментов дегидрогеназ в цитоплазме клеток, чем в митохондриях, создаются благоприятные условия для интенсификации гликолиза. Этому также способствуют неэффективная работа «челночных» механизмов — α -глицерофосфатного, малатного, изоцитратного — и увеличение активности внемитохондриальной ЛДГ. В результате снижения активности ферментов «челночных» механизмов, которое начинает обнаруживаться со стадии интенсивного роста опухолей, поступление протонов в дыхательную цепь митохондрий уменьшается. Как следствие относительно увеличивается содержание окисленных форм пиридиновых коферментов в митохондриях и, в свою очередь, задерживается транспорт электронов в цепи тканевого дыхания. Последнее углубляется также снижением напряжения кислорода в тканях опухоленосителей.

По результатам биохимических исследований не всегда удается обнаружить изменения активности ферментов в начале опухолевого роста, так как при этом невозможно учесть различия между отдельными клетками, которые бывают весьма значительными, — феномен мозаичности. Между тем путем гистохимического анализа определяется существенная функциональная перестройка тканей у животных с опухолями, как со спонтанными, так и с перевиваемыми.

Высокая активность ферментов *in vitro*, то есть в оптимальных условиях, почти всегда свидетельствует об увеличении количества фермента и достаточно надежно отражает интенсивность обменных процессов [4]. Однако уменьшение активности фермента из-за того, что запас надежности многих ферментов, в том числе дыхательных, выше регистрируемого приблизительно на порядок, может не отразиться на скорости процесса в целом. Тем не менее такие результаты свидетельствуют об уменьшении запаса надежности системы. Наконец, в опытах *in vitro* экспериментатор искусственно подбирает оптимальные условия для ферментативных реакций. Именно из-за создания таких условий результаты опытов не всегда соответствуют данным, полученным на целостном организме, в котором условия бывают менее благоприятными, то есть фермент может быть не насыщен субстратом и могут включаться не учитываемые регуляторные факторы.

AXB-RESURS MARKAZI

4179

ИЗДАТЕЛЬСТВО
НАУКИ И ТЕХНИКИ
МОСКОВСКОГО ИНСТИТУТА

На ошибочность некоторых важных представлений об особенностях обмена раковой клетки, основанных на данных *in vitro*, то есть на определении потенциальной активности ключевых ферментов, указывали В. С. Шапот и Г. И. Потапова [33]. Они обратили внимание при этом, что наиболее адекватный критерий сложного анаболического процесса — скорость образования конечного продукта из соответствующих предшественников.

Исходя из изложенного, рассмотрим реальные условия, которые создаются в организме для протекания тканевого дыхания при росте злокачественных опухолей.

Глава II

ТРАНСПОРТ И УТИЛИЗАЦИЯ КИСЛОРОДА ТКАНЯМИ ПРИ РОСТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В результате прижизненного определения напряжения кислорода (pO_2) в организме крыс с трансплантируемыми опухолями выявлены волнообразные изменения pO_2 : снижение в начальном и, особенно, терминальном периодах и подъем, не достигающий, однако, нормы, в периоде интенсивного роста (рис. 4). Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [2, 6, 15, 26].

После оперативного удаления опухолей pO_2 восстанавливается [15], а перед появлением рецидива pO_2 снижается [9]. Гипоксемию и понижение потребления кислорода подкожной жировой клетчаткой и мышцами больных злокачественными опухолями нижних конечностей отражают данные определения pO_2 при вдыхании больными чистого кислорода или после наложения жгута на конечность [15].

Таким образом, результаты наших опытов и данные литературы свидетельствуют о гипоксии тканей при росте злокачественных опухолей. Рассмотрим основные причины этого состояния.

Изменения внешнего дыхания. Ухудшение функции внешнего дыхания (изменения частоты дыхания, дыхательного объема, жизненной емкости легких, поглощения кислорода и коэффициента его использования) отмечается не только у больных злокачественными опухолями органов грудной полости, но и раком других локализаций [3]. Например, у больных раком желудка значительно снижено поглощение кислорода и выделе-

ния CO_2 [13]. Подобные изменения обнаружены и у больных предраковыми заболеваниями.

У многих больных увеличивается минутный объем дыхания и потребления кислорода, которые сопровождаются не повышением выделения CO_2 , а снижением коэффициента использования O_2 [12].

Следовательно, увеличение вентиляции легких связано с кислородной задолженностью: период ее ликвидации у этих больных в 2—3 раза дольше, чем у здоровых, а выделение CO_2 заметно не возрастает даже после вдыхания воздуха с повышенным содержанием O_2 [14]. В некоторых случаях, несмотря на кажущееся (поскольку выделение CO_2 не увеличивается) повышение поглощения кислорода, у опухоленосителей развивается артериальная гипоксемия [18], следствием которой (но не единственной причиной) будет гипоксия тканей.

Голодание усиливает энергетический дефицит. Так, оказалось, что при непосредственном измерении количества потребляемого кислорода клетками гепатоциты голодающих животных с опухолями потребляли на 50 % меньше O_2 , чем изолированные гепатоциты сытых опухолевых мышей [28].

Анемия. В многочисленных публикациях сообщается об анемии, развивающейся у громадного большинства онкологических больных. Анемия отмечается уже в ранних стадиях рака. Степень анемии не всегда соответствует тяжести болезни, но у больных распространенными формами рака обычно развивается тяжелая анемия [7]. У животных с опухолями отчетливо выявляется анемия при некротизации опухоли [17].

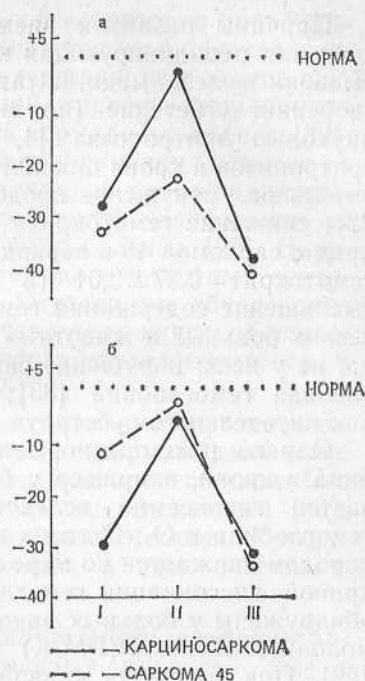


Рис. 4. Напряжение кислорода в подкожной жировой клетчатке (а) и измеряемое внутрибрюшинное (б) у крыс с опухолями

Причины развития анемии разнообразны: хроническая или рецидивирующая кровопотеря; нарушение всасывания железа, меди, витаминов, участвующих в кроветворении; угнетение (но вначале иногда стимуляция) опухолью эритропоэза [4, 7]; уменьшение содержания эритроцитов в крови онкологических больных [21] и значительное уменьшение продолжительности их жизни [7, 22]; снижение гематокрита [23]: мы установили, что у крыс с саркомой 45 в период интенсивного роста опухоли гематокрит $= 0,37 \pm 0,01$ (в норме $= 0,45 \pm 0,01$, $p < 0,01$); уменьшение содержания гемоглобина в крови онкологических больных и животных с опухолями [17, 35], правда, не у всех; нарушение синтеза гема [27] и ускорение распада гемоглобина [33]; использование эритроцитов как питательного субстрата для клеток опухоли [35].

Однако даже при нормальной концентрации гемоглобина в крови, например у больных саркоидозом, развивается гипоксемия вследствие уменьшения сродства гемоглобина к O_2 . Степень насыщения гемоглобина кислородом снижается по мере роста опухолей [32]. Сдвиги кривой диссоциации гемоглобина крови вверх и влево обнаружены у больных раком желудка, легкого и раком молочной железы (РМЖ) [10], у детей с опухолями [29]. При смещении кривой диссоциации влево (увеличении сродства гемоглобина к кислороду) гемоглобин быстро насыщается кислородом при низком его напряжении, но перепад в насыщении между кровью и тканями недостаточен для освобождения кислорода из оксигемоглобина. В этих условиях O_2 поглощается незначительно, и в тканях развивается гипоксия даже при полном насыщении гемоглобина кислородом.

Обнаружены также изменения структуры гемоглобина у онкологических больных: лабилизация или разрыв связи гем — белок, увеличение содержания SH-групп; увеличение гетерогенности гемоглобина [8, 11], нарушение специфических резонансных спектров его молекулы.

Нарушения микроциркуляции. Прогрессия опухолей и скорость роста новообразований зависят от состояния микроциркуляции blastom и окружающих тканей [19]. Было показано [19], что при артериальной гипотонии замедляется рост опухолей и увеличивается продолжительность жизни животных с саркомами. В уже сформировавшихся опухолевых узлах под влиянием сниженного артериального давления останавливается кровоток, вследствие этого уменьшалась масса жизнеспособных

опухолевых клеток. При венозной гипертонии рост новообразований у животных усиливается, так как увеличивается сеть функционирующих капилляров в центре опухоли. В самой злокачественной опухоли капиллярная сеть беднее, чем в окружающих нормальных тканях [30]. У онкологических больных микроциркуляция зависит от нарушения питания, предоперационной химио-радиотерапии и послеоперационных осложнений. Наибольшие ее нарушения отмечены у истощенных больных [25]. Нарушение гемодинамики при росте злокачественных опухолей имеет сложный механизм. Отчасти оно обусловлено анемией [36]. Некоторые исследователи пишут об усилении кровотока в различных органах опухоленосителей и резком расширении сосудов [36].

Во время гистологических исследований органов животных с трансплантированными саркомами мы четко отмечали венозный застой и спазм мелких сосудов. Поэтому присоединяемся к мнению исследователей [32], что при росте злокачественных новообразований нарушается микроциркуляция, приводя, в свою очередь, к расстройству тканевого обмена.

Изменения физико-химических свойств эритроцитарных мембран. Рост злокачественных опухолей уже в ранние сроки сопровождается эхиноцитозом — повышением количества в периферической крови шиповидных эритроцитов [7, 22]. Более того, эхиноцитоз выявляется у мышей высокоракковой линии задолго до обнаружения у них опухоли [22]. Он самый высокий у больных IV ст. рака, а после радикальной операции снижается [24]. Вероятнее всего, эхиноцитоз вызван усилением аутоиммунного гемолиза и изменением нейроэндокринного статуса организма [1, 22].

Эхиноцитоз — предгемолитическое состояние эритроцитов [1], кислотная [21, 25], механическая [20] и осмотическая [34] устойчивость которых снижена. Однако некоторые исследователи [5] отмечают повышение осмотической резистентности эритроцитов у больных злокачественными новообразованиями. Понижена резистентность старых эритроцитов. Поэтому полагают, что увеличение устойчивости эритроцитов обусловлено появлением в крови ретикулоцитов [5, 7, 21]. По нашим данным, осмотическая резистентность эритроцитов больных раком желудка и крыс с саркомой 45 снижается по мере прогрессирования болезни.

Устойчивость эритроцитов определяется структурой их мембраны, фосфолипидный состав и антиокислительная активность которых при росте различных опухолей изменяются неодинаково. Так, если эхиноцитарной трансформации эритроцитов у мышей высококорактовой линии сопутствует увеличение микровязкости мембраны эритроцитов, то у крыс с химически индуцированными опухолями мембрана обладает большей текучестью [22]. Изменяются физико-химические свойства эритроцитов онкологических больных [20], их поверхность становится более гидрофобной [31]. Вследствие снижения эластичности эритроцитарных мембран затрудняется диффузия кислорода в эритроциты. При повышении вязкости мембран снижается транспорт кислорода к тканям [25], снижается и скорость отдачи кислорода тканям [21]. Из-за нарушения способности эритроцитов к деформации ухудшается капиллярный кровоток.

Заключение. В организме при росте злокачественных опухолей нарушаются: функция внешнего дыхания, микроциркуляция, эритропоэз (за исключением начальных стадий при росте некоторых опухолей), физико-химические свойства эритроцитарных мембран, транспорт кислорода гемоглобином, способность тканей утилизировать кислород, а также развивается анемия. В результате развивается тканевая гипоксия и, следовательно, расстраивается энергетический метаболизм тканей.

Глава III ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РОСТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ИХ РЕГРЕССИИ

Поглощение O_2 , количество выделяемой CO_2 , дыхательный коэффициент, pO_2 в тканях, то есть показатели основного обмена, зависят от функции щитовидной железы (ЩЖ). Многочисленные данные экспериментальной и клинической онкологии свидетельствуют о несомненном участии ЩЖ в возникновении и развитии опухолей. Противоречивость сведений литературы объясняется неодинаковым влиянием различных по гистогенезу опухолей на функцию ЩЖ. Основной обмен весьма косвенно отражает эту функцию.

Одинаковы только результаты морфологических исследований ЩЖ у онкологических больных: все исследователи обнаруживают дистрофические и дегенератив-

ные изменения фолликулярного эпителия и склеротические стромы органа [2].

Так как практически невозможно сделать биопсию интактной ЩЖ у больных раком начальных стадий, приходится изучать функцию ЩЖ методами радиометрии. Однако при этом получают противоречивые данные. Снижение поглощения ^{131}I обнаружено у больных РМЖ [16], легких, желудка [1], пищевода [4], опухолями головного мозга; а накопление ^{131}I — у больных раком гортани [24], легкого, желудка, яичников [23], РМЖ. По-видимому, о состоянии ЩЖ недостаточно судить по накоплению в ней радиоактивного иода, потому что при этом нельзя учесть долю гормональноактивного иода.

Данными радиометрического исследования всего тела было показано, что дефицит органического иода возникает уже при заболевании злокачественными опухолями [5]. Результаты проведенных ранее исследований содержания белковосвязанного иода (БСИ) в целом свидетельствуют об угнетении гормонопоэза у онкологических больных, особенно распространенными формами болезни [19, 23, 28, 44].

На количество БСИ влияет содержание в крови гормонально неактивных тирозинов. Поэтому более надежную информацию о функции ЩЖ получают по содержанию в крови тироксина (T_4) и трииодтиронина (T_3). Большинство исследователей отмечают нормальную [11, 35] и даже повышенную концентрацию T_4 [31] в крови онкологических больных, за исключением больных раком легкого, у которых содержание T_4 снижено [22]. Напротив, содержание T_3 в крови больных раком различных локализаций, как правило, снижено [3, 11], особенно у больных с метастазами в печень [41]. Прогноз у больных с низкой концентрацией T_3 в крови хуже, чем у больных с его нормальным содержанием [40]. Повышение в некоторых случаях концентрации тиреоидных гормонов не сопровождается явлениями гипертиреоза, возможно вследствие увеличения фракции гормонально неактивного 3, 3', 5- T_3 — последний определяется вместе с трииодтиронином [40].

Обобщив результаты оценок состояния ЩЖ, можно, в целом, говорить о снижении функций ЩЖ у больных раком, особенно с далеко зашедшим процессом.

В эксперименте на животных удобно проследить за изменениями функций железы в динамике болезни. Наиболее близки к опухолям человека спонтанные опухоли

у животных. Данные определения функции ЩЖ при росте спонтанных опухолей немногочисленны. Но на их основании исследователи единодушно полагают, что у животных с опухолями функция ЩЖ угнетена [2, 30]. При росте перевиваемых опухолей снижается функция ЩЖ в ранние и, особенно, поздние стадии роста опухолей [2, 17, 37], но в стадии интенсивного роста обнаруживаются признаки стимуляции железы [8, 17].

По нашим данным [20], накопление радиоактивного иода ЩЖ крыс с саркомой 45 и карциносаркомой Уокер значительно снижено. Исходный уровень радиоактивности через 2 ч после введения изотопа у всех животных с опухолями был ниже нормы. Однако в последующие часы скорость накопления изотопа у этих животных становилась выше нормы. Оказалось, что такое увеличение темпов накопления радиоиода обусловлено задержкой его выведения из ткани железы опухоленосителей. Несмотря на относительное ускорение накопления и выведения изотопа, позднее абсолютные уровни его накопления железой оставались в целом ниже нормы, особенно в терминальной стадии процесса. У крыс с карциносаркомой Уокер также снижено содержание T_3 и T_4 [42].

В ЩЖ при росте трансплантируемых сарком наряду с четкими атрофическими изменениями мы отметили признаки ее возбужденного состояния: пролиферация эпителия внутри фолликулов [20]. При гистохимическом исследовании срезов ткани ЩЖ легко обнаруживали повреждение мембран тиреоидного эпителия. Снижается активность оксидоредуктаз цикла Кребса, тканевого дыхания, а также пероксидазы, участвующей в синтезе тиреоидных гормонов. В стадии интенсивного роста опухолей нередко определяется голокриновый тип секреции, при котором должно быть усиленное выделение гормонов в кровь. Однако такая «гиперфункция» железы — не что иное, как свидетельство ее повреждения. Действительно, в последующем отчетливо развиваются дистрофические изменения железы.

Таким образом, обнаружена фазность изменения функций ЩЖ в динамике опухолевого роста: некоторое усиление функций ЩЖ в стадии интенсивного роста перевиваемых сарком (не превышающее норму) и одновременное увеличение напряжения кислорода в организме опухоленосителей. Эта фазность еще раз свидетельствует о важной роли ЩЖ в регуляции кислородного режима организма-опухоленосителя. При росте карцино-

саркомы Уокер, более злокачественной чем саркома 45, функция ЩЖ угнетается больше, чем при росте саркомы 45. Обращаем внимание, что случаи спонтанной регрессии саркомы 45 отмечаются не в первые дни после ее трансплантации, а позже — ко времени относительного усиления функции ЩЖ.

В случаях регрессии саркомы 45 накопление ^{131}I в ЩЖ и БСИ становится больше, чем у опухоленосителей. Абсолютная и относительная масса ЩЖ крыс с регрессировавшей саркомой 45 не отличается от ее массы у здоровых крыс, однако значительно выше, чем у крыс-опухоленосителей. Увеличение высоты клеток тиреоидного эпителия и четкая его пролиферация внутрь фолликулов свидетельствуют об усилении функции железы. Однако в отдельных участках железы видны дистрофические изменения, которые мы расцениваем как остаточные, ибо признаки истощения железы обнаруживаются уже в начале опухолевого роста, а явления регрессии — значительно позже. Вероятно, именно с неполным восстановлением структуры железы связано небольшое снижение ее функции по сравнению с нормой. Так, активность пероксидазы в ЩЖ кроликов с регрессировавшей карциномой Брауна — Пирс в 5—6 раз выше, чем у животных с опухолями, и все же ниже нормы. Активность дыхательных ферментов в ЩЖ крыс с регрессировавшей саркомой 45 высокая.

Поскольку регрессия опухолей протекает на фоне усиления функции ЩЖ, вероятно, необходимо стимулировать ЩЖ у опухоленосителей. Кроме того, при умеренном повышении функций ЩЖ существенно усиливаются иммунозащитные реакции организма.

Предпринимались многочисленные попытки заместительной терапии гормонами ЩЖ или, напротив, изучалось влияние гипотиреоза на течение злокачественного процесса. Так, в результате длительного введения T_4 в минимальных дозах (40 нг/мышь в 4 раза урежалось развитие рака Эрлиха и увеличивалась продолжительность жизни животных. T_4 в небольших дозах ингибировал также рост РМЖ и в 78 % случаев способствовал резорбции опухолей [14]. После введения T_4 уменьшался также выход неоплазм, индуцированных химическими канцерогенами [7] и радиоактивными продуктами [10]. Напротив, вследствие угнетения функции ЩЖ сульфаниламидами неопластический процесс прогрессирует [12]. Имеются и противоположные этим данным сведе-

ния, особенно о росте злокачественных новообразований, индуцированных химическими канцерогенами [13, 32].

Противоречивы сведения о влиянии тиреоидэктомии на рост и развитие опухолей. Например, В. И. Архипенко [2] привел много данных об ускорении роста перевиваемых и возникновении спонтанных опухолей после тиреоидэктомии. У тиреоидэктомизированных животных РМЖ протекает более бурно, чем у неоперированных, и все они погибают. Между тем у контрольных животных отмечен менее быстрый рост опухоли, причем у 36 % из них определена спонтанная регрессия РМЖ [14]. Т. Т. Березов и др. [6], наоборот, определили уменьшение «выхода» новообразований, индуцируемых бензантраценом, и замедление роста перевиваемых опухолей мозжечка у атиреоидных крыс.

Однако анализ данных этих исследователей показал, что животные с опухолями и интактной железой живут дольше, чем животные с удаленной ЩЖ. В случаях роста перевиваемых глиобластом после тиреоидэктомии задерживалась гибель выживших после операции животных-опухоленосителей и все же укорачивалась жизнь тиреоидэктомизированных контрольных животных.

Эффект от введения того или иного препарата зависит от времени начала и длительности его действия, которое в опытах различных исследователей неодинаково. Противоречивость представленных ими сведений можно объяснить и тем, что испытывались гормоны ЩЖ и анти-тиреоидные препараты в широком диапазоне доз. Например, пропилтиоурацил в небольших дозах не ускорял роста РМЖ, индуцированного нитрозометилмочевинной, но после увеличения дозы этого препарата «выход» опухолей значительно увеличивался [36]. А. М. Бескровный и О. А. Сукачева [8] обосновали положение о том, что для задержки роста злокачественных новообразований нужно назначать препараты в таких дозах, чтобы не угнеталась тиреотропная функция гипофиза. Они показали, что после введения T_4 даже в физиологических дозах (2 мкг/100 г массы) подавляется тиреотропная функция гипофиза. Но в сочетании с 6-метилтиоурацилом в 5-кратной дозе T_4 не ингибирует и одновременно усиливает антинеопластическое действие ингибиторов функции ЩЖ.

Изменения тиреотропной функции гипофиза при раке. Содержание тиреотропина у онкологических больных и животных с опухолями повышается либо остается в пре-

делах нормы [17, 29, 41]. По данным Г. В. Верещагиной [11], у больных раком отношение тиреотропин/ T_3 приблизительно в 3 раза выше, чем у здоровых людей, а у больных доброкачественными опухолями уровень T_3 возрастает. По отношению тиреотропина к T_4 и T_3 (не ниже 0,2 и 2 соответственно) М. Н. Африкян [3] предлагает судить о развитии злокачественной опухоли. При рецидивах и метастазах этот коэффициент такой же, как и до лечения.

Как известно, уровень тиреотропина крови контролируется механизмом обратной связи в системе аденогипофиз — щитовидная железа. Во многих случаях роста злокачественных опухолей при снижении уровня гормонов ЩЖ не возрастает концентрация тиреотропина [11, 17]. Вместе с тем у больных раком и у животных с опухолями и повышенной концентрацией тиреотропина уровень T_4 остается в пределах нормы [11] или даже снижается [29].

Приведенные данные свидетельствуют о снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к регуляторным воздействиям периферических желез. Снижена чувствительность этой системы и к тормозящему действию вводимых извне гормонов [15]. Причиной ослабления или даже обрыва функциональной связи между гипофизом и ЩЖ бывает повышенный выброс в кровь ди- и моноидотирозинов при развитии опухолей. Создаются условия как для блокирования секреции тиреотропина гипофизом, так и для снижения его стимулирующего действия на клетки ЩЖ [25, 42]. Кроме того, сам тиреотропный гормон бывает биологически менее активным [42].

По результатам гистохимического исследования аденогипофиза при росте злокачественных опухолей в поздние периоды после трансплантации опухолей развиваются отчетливые дистрофические изменения β -базофилов — продуцентов тиреотропина [2]. По данным других исследователей [37], дистрофические изменения β -базофилов обнаруживаются уже в первые дни после перевивки. Мы установили [20], что уже через 3 дня после перевивки карциносаркомы Уокер значительно изменяются β -базофилы: они гипертрофированы, отечны, их ядра неправильной формы, в цитоплазме крупные гранулы секрета, разбросаны неравномерно. Позже дистрофически изменяются базофилы центральной части аденогипофиза, но по периферии они увеличены, их цитоплазма вакуолизи-

рована. Базофильная зернистость часто видна в резко расширенных полнокровных капиллярах аденогипофиза (поступление гормонов в кровоток). В терминальный период роста трансплантированных сарком β -базофилы подвергаются грубым дистрофическим изменениям.

У крыс с регрессировавшими саркомами мы отмечали явления гиперфункции β -базофилов, а по данным Ю. Н. Бордюшкова и Л. И. Гашниковой [9], при регрессии опухоли у животных увеличивалось в несколько раз и количество этих клеток.

Таким образом, по мере роста злокачественных опухолей прогрессируют дистрофические изменения β -базофилов с отдельными очагами гиперплазированных клеток в начальные периоды после перевивки. Вследствие увеличения проницаемости мембран этих клеток вплоть до полного их распада создаются условия для большего поступления тиреотропного гормона гипофиза в кровяное русло. В последующем развиваются грубые дистрофические изменения базофилов и уменьшается продукция ими тиротропина. При регрессии опухолей появляются β -базофилы с повышенной функцией.

Заключение. У подавляющего большинства онкологических больных и животных с опухолями при прогрессировании злокачественного процесса функция ЩЖ, как правило, снижается. В ранние стадии роста опухолей интенсивность включения радиоактивного йода в железу, уровень БСИ, тиреоидных гормонов и тиротропина, по данным многих исследователей, либо ниже, либо, что отмечается реже, выше нормы. Однако в динамике роста перевиваемых сарком у животных выявляются своеобразные изменения ЩЖ: наряду с нарастанием дистрофических изменений ткани железы — некоторые признаки ее возбуждения. И все же такая «гиперфункция» железы — не что иное, как результат ее повреждения (вследствие секреции голокринового типа уровень гормонов ЩЖ в крови может увеличиться). Важно, что при регрессии злокачественных опухолей усиливается функция ЩЖ.

При попытках применения тиреоидных и антитиреоидных препаратов для воздействия на опухолевый процесс получены неоднозначные результаты. Все же большинство исследователей приходят к выводу, что тиреоидэктомия неблагоприятно влияет на организм опухоленосителей (не менее важно, что и на здоровый организм тоже). Для эффективности действия гормонов ЩЖ

или производных тироурацила значение имеют доза, начало и длительность назначения препаратов, а также их влияние на тиреотропную функцию гипофиза. Вместе с тем уровень тиротропина в крови также не всегда отражает состояние как β -базофилов аденогипофиза, так и самой ЩЖ.

Из наших экспериментальных данных, особенно из результатов исследования ЩЖ крыс при регрессии опухолей, следует, что при снижении функции ЩЖ снижается устойчивость организма к развитию опухоли. В связи с этим возникает вопрос: как состояние гипо- и гипертиреоза отражается на заболеваемости раком человека? Рассмотрим эпидемиологические данные.

Большинство исследователей [2, 45] указывают, что у больных микседемой и гипотиреозом рак любой локализации встречается значительно чаще, а у страдающих базедовой болезнью — реже, чем у эутиреодных больных. Благодаря 50-летнему наблюдению за 74 больными гипотиреозом установлена тесная взаимосвязь между нарушениями функции ЩЖ и РМЖ: у принимавших в течение 15—46 лет соответствующее лечение РМЖ развился в 3,2 % случаев, а у получавших неадекватное или недостаточное лечение — в 74,4 % случаев [43]. Высока частота возникновения рака ЩЖ у детей, рожденных в районе зобной эндемии [21]. Снижение синтеза тиреоидных гормонов определяется у больных предраковыми заболеваниями [19, 27] и у пожилых людей — «ракового» возраста [15]. У людей с нормальной функцией железы снижается частота развития опухолей [10]. Понижение функции ЩЖ у больных раком — плохой прогностический признак [40]. После курса лучевой и комбинированной противоопухолевой терапии угнетается функция ЩЖ [27], поэтому рекомендуют назначать тиреоидин в корригирующих дозах [18, 19].

Из изложенного следует, как важно проводить профилактические мероприятия людям с гипофункцией ЩЖ. В связи с этим закономерно, что заболеваемость различными формами рака ЩЖ в эндемичных областях, где проводится йодная профилактика, приближается к заболеваемости в неэндемичных областях [33]. В эксперименте было показано, что у животных, которым скармливалась пища с недостатком йода, чаще появляются не только индуцированные химическим канцерогеном карциномы ЩЖ, но и спонтанные опухоли гипофиза и ЩЖ [38].

Нарушение функции ЩЖ неизбежно отразится на энергетическом гомеостазе организма. Если потребление O_2 в здоровом голодающем организме повышается при усилении функции ЩЖ, то в организме опухоленосителя такого не происходит [29] вследствие снижения кислородной емкости крови [29], анемии, изменения свойств эритроцитов и гемоглобина, формирующих в тканях, в том числе и в ткани ЩЖ, гипоксию.

По мнению В. П. Шелепова и др. [29], именно гипоксией ЩЖ можно объяснить ослабление способности ЩЖ отвечать на действие тиреотропина (другие причины рассматривались выше).

Таким образом, нормализация функции ЩЖ необходима для улучшения энергетического обмена у больных раком. Эта коррекция особенно важна для кахектичных больных, так как у истощенных людей, даже не имеющих злокачественных опухолей, снижено содержание T_3 [39].

ПИТАНИЕ И РАК

Глава IV ВИТАМИНЫ

Витамин А и ретиноиды

Витамин А (ретинол) и его аналоги (ретиноиды) завоевывают все большую популярность в клинической онкологии. Значение витамина А для экспериментальной и клинической онкологии рассмотрим ниже.

Изменения содержания ретинола и каротиноидов при раке. Подавляющее большинство исследователей обнаруживают снижение содержания витамина А в сыворотке крови больных раком различных локализаций: легкого, гортани, полости рта и глотки [79], пищевода, желудка, шейки матки [126], мочевого пузыря [119], а также больных саркомами [171]. Особенно низкий уровень этого витамина у больных раком мочевого пузыря [119].

Однако данные, полученные при определении содержания витамина А стандартным флуорометрическим методом, необходимо уточнить, так как интенсивность и характер флуоресценции зависят также от присутствия каротиноидов. Путем отдельного определения количества витамина А и каротиноидов методом жидкостной хроматографии высокого давления установлено, что в плазме крови больных раком легкого и раком толстого кишечника содержание витамина А снижено 1,5—3 раза, а уровень β -каротина достоверно не отличается от нормы [50]; А. В. Сергеев пришел к выводу, что биосинтез витамина А из его предшественников (каротиноидов) в слизистой оболочке кишечника у этих больных нарушен. У больных раком толстой кишки, мочевого пузыря [119], меланомой, саркомами [171], плоскоклеточным раком головы и шеи [126] также снижен уровень каротиноидов.

Уменьшение уровня витамина А в сыворотке крови бывает следствием подавления синтеза транспортных белков в печени больных [171]. Содержание ретинолсвязывающего белка снижается у больных раком различных локализаций [72, 126, 171]. Очевидно, относительно быстрое развитие гипервитаминоза А после назначения онкологическим больным ретинола обусловлено низкой концентрацией этого транспортного белка.

При росте злокачественных новообразований содержание витамина А снижено не только в крови, но и печени [28, 65].

Следовательно, у больных раком развивается гиповитаминоз А.

Влияние витамина А на рост опухолей в эксперименте.

Множество данных свидетельствует о том, что при недостатке ретинола резко повышается чувствительность организма к действию различных химических канцерогенов, опухолевых вирусов [39, 46], к ультрафиолетовому облучению [90]. Напротив, при введении в рацион животных витамина А, каротинов и других ретиноидов увеличивается латентный период, уменьшается число возникших новообразований и продлевается жизнь животных с индуцированными канцерогенами, ультрафиолетовым облучением опухолями [51, 174]. Кроме того, оказывая антипролиферативное действие на эпителиальные клетки молочной железы, ретинол и его аналоги подавляют канцерогенез в молочной железе [126]. Однако в дозе 82 мг/кг пищи ретинилацетат усиливает гормональный (индуцированный прогестероном) канцерогенез в молочной железе мышей [174]. В этой же токсичной дозе (уже после добавления 21 мг ретинилацетата к 1 кг диеты сильно повреждаются суставы) он не влияет на частоту возникновения спонтанных опухолей у мышей высокоракковой линии, но резко снижает частоту появления гепатом [120].

Четкий положительный эффект витамина А и ретиноидов отмечается лишь у больных эпителиальными опухолями [116]. Об их действии на новообразования соединительнотканного происхождения получены противоречивые данные, в основном отрицательные.

Антиканцерогенный эффект витамина А и ретиноидов зависит от дозы препарата. Так, при дефиците витамина А в организме усиливается химический канцерогенез в мочевом пузыре, печени и легких. При избыточном поступлении в организм витамина А ингибируется канцерогенез в молочной железе, печени и мочевом пузыре, но развитие рака легких остается прежним [74]. По сведениям других исследователей, ретинилацетат в дозе 400 000 МЕ/кг (гипервитаминоз) сильнее тормозит рост перевиваемой гепатомы, чем в оболочной дозе, и предупреждает развитие метастазов в легких [130]. Однако при гипервитаминозе А отмечаются тяжелые нарушения функции печени и суставов. Кроме того, клинически уста-

новлено, что у 18 из 19 больных раком различных локализаций при резком гипервитаминозе А, возникшем вследствие назначения ароматического ретиноида, прогрессировал рост злокачественных опухолей [152].

В сочетании с цитостатическими препаратами витамин А может оказывать на организм противоопухолевое действие в значительно меньших дозах [28]. Во всех случаях комбинация ретинилпальмитата с тиоТЭФом [28], 5-фторурацилом [170], 6-меркаптопурином, циклофосфамом и эндоксаном [64] была эффективнее, чем один только цитостатический препарат. Установлен синергизм действия ретиноидов и овариоэктомии при лечении индуцированного метилнитрозомочевинной рака молочной железы [129]. Ретинол, ретинилацетат и 13-цис-ретиноевая кислота эффективно предотвращают рецидивы рака молочной железы после хирургического удаления опухолевых узлов [129] или овариоэктомии [126], а также предупреждают рецидивы меланомы, если вводятся в организм вместе с вакциной БЦЖ [123].

Таким образом, витамин А (только не в состоянии резкого гипервитаминоза больного) весьма эффективен для профилактики канцерогенеза и лечения карцином, особенно в сочетании с цитостатическими препаратами, у животных разного вида.

Профилактика канцерогенеза. Можно считать доказанным, что низкий уровень ретинола в плазме крови — один из факторов риска возникновения рака.

В результате эпидемиологических исследований установлена обратная зависимость между количеством витамина А, поступившего с продуктами питания, и частотой возникновения отдельных форм злокачественных новообразований у человека [166]. Появилось особенно много сведений о раке легкого, риск возникновения которого снижается при достаточном потреблении витамина А и каротинов [114]. Причем определена обратная зависимость между содержанием ретинола в пище и степенью риска развития плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, но не аденокарциномы [97]. Обнаружена отрицательная корреляция между концентрацией каротина в сыворотке и риском развития плоскоклеточного рака легкого [122]. Оказалось, что уровень ретинола, как это было показано при размораживании хранившейся 16 лет сыворотки крови, был снижен по крайней мере за 12 мес до установления диагноза рака [109].

По данным В. Dykstra [88], риск заболеть раком лег-

кого у родившихся весной в 2 раза больше, чем у родившихся летом. Исследователь объяснил эту закономерность низким содержанием каротинов в молоке весной.

Результаты 5-летнего наблюдения за 8000 курильщиками, соблюдавшими диету с повышенным содержанием витамина А, свидетельствуют о существенном снижении заболеваемости раком легкого [104]. Если содержание витамина А и β -каротинов в пище низкое, также повышается риск заболевания раком мочевого пузыря [139], гортани и желудочно-кишечного тракта [97, 166].

Тем не менее появились работы, в которых существование такой строгой зависимости отрицается [113] или даже отмечается повышение риска возникновения рака предстательной железы при избыточном потреблении витамина А [97, 101, 114]. По-видимому, у больных раком предстательной железы это не случайно, так как при потреблении витамина А в значительных количествах у организма возникает потребность в повышенном синтезе в печени ретинолсвязывающего белка. Для этого необходимо мобилизовать цинк из его депо — клеток предстательной железы. Вследствие обеднения этих клеток цинком создаются условия, предрасполагающие к злокачественному перерождению железы [101].

Мы полагаем, что делать выводы о большей вероятности заболевания раком отдельных органов только на основании содержания ретинола в потребляемых пищевых продуктах нельзя, потому что этот витамин способен синтезироваться в организме человека из каротинов.

На основании результатов анализа данных работ, в которых сопоставлялась степень онкологического риска с содержанием каротинов, а также витамина А в пище и сыворотке крови, сделано заключение о существовании обратной связи между суммарным содержанием каротина и ретинола в продуктах питания, сыворотке крови и риском заболевания раком легкого [164].

Между содержанием ретинола и каротинов в крови далеко не всегда прослеживается параллелизм. Например, С. La Vecchia et al. [115] не нашли никакой связи между поступлением в организм витамина А с пищей и риском возникновения рака шейки матки, но выявили строгую обратную корреляцию между содержанием в пищевом рационе β -каротина и возникновением рака этой локализации.

В развитых странах содержание ретинола в крови жителей почти не зависит от его потребления (они при-

нимают достаточно жиров и с ними витамин А), но концентрация каротинов в крови прямо зависит от их поступления в организм с пищей [139]. R. Peto придает большое значение количеству в пище каротинов, которые, с одной стороны, могут всасываться в кишечнике в неизменённом виде и откладываться в отдельных органах и тканях, возможно, предупреждая возникновение опухолей. С другой стороны, повышение содержания витамина А в крови еще не определяет его защитной роли от возникновения и развития рака, так как у обширных контингентов женщин с высоким уровнем сывороточного ретинола в результате длительного приема контрацептивов не снижается частота появления злокачественных опухолей [139].

В связи с изложенным интересны данные ретроспективных эпидемиологических наблюдений. Так, в результате 19-летних наблюдений была установлена обратная зависимость между частотой возникновения рака легкого и содержанием в пище витамина А, главным образом не самого, а β -каротинов [161]. По данным Т. Нигуата [103], среди людей, увеличивших ежедневное употребление растительной пищи, в которой было более 1000 МЕ β -каротина/100 г продукта (морковь, шпинат, зеленый перец, тыква, салат, лук), в течение 5 лет смертность от рака желудка сократилась на 25 %. В результате приема витамина А и каротинов значительно снижался «индекс метаплазии» эпителия бронхов у заядлых курильщиков [125]. У бросивших курить благодаря ежедневному употреблению зеленых овощей значительно уменьшалась вероятность заболевания раком легких [168].

Все изложенное свидетельствует о большом значении каротиноидов в профилактике рака некоторых локализаций.

Применение витамина А и ретиноидов для лечения предраковых заболеваний и злокачественных опухолей у человека. При местном применении ретиноидов наступает значительная регрессия предраковых заболеваний кожи и слизистых оболочек [90]. Вследствие их приема внутрь также частично рассасываются или подвергаются полной ремиссии базальноклеточный рак, лейкоплакии ротовой полости, гиперкератоз гортани, химические кератозы, папилломы мочевого пузыря, базальноклеточный невус [90, 137]. Особенно эффективно длительное назначение ретиноевой кислоты для лечения лучевых керато-

зов [157]. Для лечения лейкоплакий рекомендуется вводить ретиноевую кислоту в дозе до 140 мг в день в течение 6—20 нед [180]. Описано полное исчезновение признаков мастопатии у большинства пациентов, 2—3 мес принимавших витамин А в умеренных дозах [47]. Однако другие исследователи [152] указывают, что результаты лечения распространенной меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи в начальных стадиях, хорион-карциномы «неопределенны».

Из-за высокой токсичности, способности аккумулироваться в тканях, главным образом в печени, развития явлений гипервитаминоза длительное применение ретинола и его аналогов ограничивается [39]. Синтетические ретиноиды обладают меньшей токсичностью, чем ретинол, и не накапливаются в тканях организма [137]. Сейчас уделяется большое внимание химии природных и синтетических ретиноидов, их метаболизму, механизму действия, токсичности, клиническому применению [39, 95]. Некоторые исследователи установили зависимость антибластного действия ретиноидов от их структуры [129].

Для предсказания эффективности противораковой терапии полезен анализ изменений уровня цитоплазматических белковых рецепторов витамина А и ретиноидов в неопластической ткани [72]. Белки, связывающие ретиноиды, обнаружены в эпителии легких, молочной железы, толстого кишечника при их злокачественном перерождении [27]. Они найдены у больных раком гортани, полости рта и глотки, а белки, связывающие витамин А, — только у трети этих больных [72]. Обнаружены они и в непораженной слизистой оболочке гортани больных [72], в слизистой оболочке кишечника, прилежащей к опухоли [155], а также в ткани нормальной молочной железы, где их содержится меньше, чем в молочной железе при беременности и раке, особенно гормоннезависимом. В связи с этим высказано мнение о возможном избирательном действии ретиноидов на гормоннезависимые опухоли [129]. В результате введения витамина А в сочетании с гормонами снижаются уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухоли молочной железы, скорость роста опухолей и повышается их дифференцировка [23].

Действие введенного в организм витамина А весьма многообразно. Витамин А и ретиноиды стимулируют реакции клеточного иммунитета [39, 46], в частности,

повышают активность Т-киллеров [170]. Любопытно, что и в опытах на бестимусных мышах *nude* отмечалось подавление роста трансплантируемых опухолей, зависящее от концентрации витамина А, то есть в этой модели злокачественного роста исключалось влияние витамина на аппарат иммуногенеза. Поэтому ингибирование роста опухолей объясняется непосредственным антипролиферативным действием ретинола на сами злокачественные клетки [91]. Заслуживает также внимания эффективность применения витамина А и ретиноидов в качестве адъювантов химиотерапевтических средств [39, 116].

Антибластомные свойства витамина А помимо влияния на иммунологические реакции организма обусловлены его способностью в физиологических дозах усиливать, а в повышенных дозах угнетать пролиферацию [81], способствовать нормальной дифференцировке клеточного эпителия [23, 116], участвовать в метаболической инактивации канцерогенов [43]. Антипролиферативный эффект ретиноидов и витамина А некоторые исследователи [132] связывают с уменьшением активности орнитиндекарбоксилазы, которая катализирует образование полиаминов — стимуляторов пролиферации.

Результаты изучения молекулярных механизмов действия витамина А и ретиноидов показали, что эти вещества контролируют синтез белков цитоскелета, а также рецепторов эпидермального фактора роста и плазминогена [127]. Именно усилением продукции последнего под влиянием ретинола и ретиноевой кислоты можно объяснить иногда выявляемые признаки не подавления роста опухолей, а их развития. Это зависит, как установлено в опытах по стимуляции ретиноидами выработки активатора плазминогена клетками разных линий меланомы, от генетических особенностей злокачественной опухоли, то есть от ее способности к индукции этого активатора.

Под влиянием ретинола возрастает число лизосом в раковых клетках и увеличивается их проницаемость [13, 121]. Полагают, что лабилизирующее действие ретинола на мембраны связано с инициацией в них ПОЛ (перекисное окисление липидов). Влияние на процесс ПОЛ — одно из важных действий в реализации активности витаминов группы А [27, 65]. Витамин А может выступать в роли как про-, так и антиоксиданта, в зависимости от условий среды, в которой находится витамин, его доз [15] и экспериментальной модели [74]. Чрезвычайно важно изучить условия, при которых витамин А играет

роль про- или антиоксиданта, так как в зависимости от обстоятельств онкологу приходится усиливать какую-нибудь одну сторону влияния витамина на опухоль и организм в целом. Если необходимо повредить клетки путем облучения, химиопрепаратами, гипертермией, то следует усилить лабилизирующее мембраны, *прооксидантное действие* ретинола. Скорее всего, для этого нужны большие дозы витамина. Однако для защиты тканей от усиливающего при раке ПОЛ (борьбы с энергетическим голоданием тканей, защиты не пораженных опухолью тканей от облучения) нужно повышать эффективность *антиоксидантного действия* ретинола.

Мы отмечали выше, что витамин А в больших дозах оказывает токсическое действие на организм и может интенсифицировать ПОЛ. Ретинол в физиологических концентрациях проявляет антиоксидантное действие в присутствии токоферолов [9]. Токсичность ретиноевой кислоты значительно снижается при ее сочетании с различными антиоксидантами (витамином Е). При совместном применении этих соединений значительно ускоряется дифференцировка декератинизированных клеток трахеи А-авитаминозных животных [174].

Следовательно, в результате сочетанного приема витаминов А и Е должна улучшиться защита мембран клеток от ПОЛ (деструкции). Это будет способствовать нормализации энергетического статуса клетки. Также должны действовать и ретиноиды, потому что они активно включаются в клетки и локализуются в митохондриях [165].

Витамин D

Изменение содержания витамина D при росте злокачественных опухолей. Сведения об этом немногочисленны. Обнаружено снижение содержания витамина D₃ в крови животных с перевиваемыми опухолями [156] и у больных раком различных органов [112]. У страдающих лейкозами детей [153] и больных злокачественными лимфомами уровень витамина D нормальный либо выше нормы. Нередко низкое содержание витамина у онкологических больных сочетается не с гипо-, а с гиперкальциемией (1,25-D₃ — гормонально активная форма витамина — ускоряет всасывание кальция из кишечника). При этом концентрация 1,25-D₃ в крови у больных с гиперкальциемией была меньше, чем у больных гиперпаратиреоидизмом [167].

Влияние витамина D на рост злокачественных новообразований. После введения витамина D животным с перерываемыми опухолями, как правило, угнетается рост злокачественных новообразований [176]. Причем эффект ингибции прямо зависит от дозы витамина. Витамин D и его производные затормаживают деление клеток лейкозных линий [80], альвеолярных макрофагов, кератиноцитов и остеобластов и способствуют их дифференцировке [105]. Также значительно замедляется репликация клеток РМЖ и клеток меланомы [82] после добавления витамина в культуральную среду. Причем угнетение пролиферации меланомных клеток прямо зависит от дозы витамина [82]. Предполагается, что витамин 1,25-D₃ восстанавливает нормальные взаимоотношения между ростом и дифференцировкой клеток [84].

Правда, в некоторых случаях витамин D играет роль промотора канцерогенеза и ускоряет рост некоторых перерываемых опухолей [177]. Исследователи объясняют это явление неодинаковым числом рецепторов к витамину в разных опухолях. Однако четкой зависимости между способностью опухоли связывать витамин D и течением злокачественного процесса, а также частотой образования метастазов и продолжительностью жизни организма нет.

При недостатке витамина D у пожилых людей усиливается недостаточность поступления в организм кальция. У больных раком предстательной железы с метастазами это способствует прогрессированию процесса, особенно у лечащихся эстрогенами, которые увеличивают отрицательный баланс кальция. Иногда остеомалация поддается лечению витамином D [79].

Весьма перспективно назначение этого витамина в сочетании с кальцитонином. Так, лечение этими препаратами (внутримышечными инъекциями витамина D по 20 000 МЕ/сутки 14 дней и 100 ИМ лососинного кальцитонина в течение 8—20 нед) легко переносили больные РМЖ. У них прогрессивно уменьшились боли, рентгенологические изменения в костях не отмечались. Тот факт, что не было сдвигов в содержании кальция и фосфора в крови и моче, но снижалась активность щелочной фосфатазы и уменьшалась экскреция оксипролина, свидетельствовал о резком замедлении деструкции костной ткани [118].

Профилактика злокачественных новообразований. В последнее время обсуждается роль витамина D в про-

филаксии опухолей толстого кишечника. Была прослежена судьба 2000 рабочих-мужчин, которые за 19 лет до начала эпидемиологического исследования заполнили стандартные диетические таблицы [93]. Оказалось, что риск заболевания раком толстой кишки достоверно имел обратную зависимость от уровня потребления витамина D и кальция (молока): при большем усвоении кальция, зависящем от потребления витамина D, показатель риска снижался почти в 3 раза.

Однако в пище витамина значительно меньше, чем эндогенного кальциферола, который образуется в коже, облученной солнечным светом. В связи с этим показательны результаты эпидемиологического исследования, по которым определена четкая обратная коррелятивная зависимость заболеваемости раком толстой кишки от количества солнечных дней в различных регионах США [93].

Таким образом, применение витамина D может оказаться перспективным для профилактики и лечения опухолей у человека.

Витамин К

Несмотря на то что состоянию свертывающей и противосвертывающей систем у больных раком посвящена обширная литература, о роли витамина К в канцерогенезе известно мало. Показано, например, что витамин К₃ подавляет рост клеток в культуре мышинной нейробластомы и меланомы, крысиной глиомы. Это подавление вызвано задержкой деления клеток и их гибелью [145]. Исходя из этих данных, исследователи обратили внимание на возможность использования витамина К₃ в качестве антибластного средства.

Однако в опытах на животных под влиянием витамина К было обнаружено ускорение роста злокачественных опухолей (например, карциномы Льюиса) и более раннее их метастазирование [102]. В свою очередь, вследствие недостатка витамина К в диете тормозятся рост и диссеминация опухоли [102].

Таким образом, по малочисленным и противоречивым данным нельзя сделать конкретных выводов о значении витамина К в канцерогенезе. Между тем на примере этого витамина видно, что действие какого-нибудь препарата на злокачественные клетки в культуре ткани и на опухоль в целостном организме бывает различным. Что касается витамина К, то его влияние на организм преж-

де всего будет опосредоваться функционированием свертывающей и противосвертывающей систем (известно участие витамина К в индукции синтеза протромбина и других факторов свертывания крови), динамическая взаимосвязь между которыми у больных раком нарушена. Об этом свидетельствует нередкое развитие тромбогеморрагического синдрома у онкологических больных.

Витамин Е

Это — наиболее распространенный природный антиоксидант. При увеличении концентрации витамина Е в биомембранах возрастает антиокислительная активность липидов [63] и в них подавляются процессы ПОЛ. Напротив, при Е-авитаминозе антиокислительная активность липидов снижается [21] и ПОЛ интенсифицируется [29]. Особенно изменяется энергетический обмен: в тканях снижается содержание адениловых нуклеотидов и креатинфосфата, частично разобщается окислительное фосфорилирование [8, 14], нарушается биосинтез и обмен коэнзима Q [17]. Вместе с тем именно нарушение энергетического обмена является основной причиной смерти онкологических больных, когда она наступает от осложнений основной болезни.

Наиболее ранний симптом Е-авитаминоза — гемолиз эритроцитов [21]. Под действием витамина Е нормализуется осмотическая и перекисная устойчивость эритроцитов, которые значительно изменены при злокачественном процессе. Витамин Е — синергист антиоксидантного действия ретинола. Синергизмом этих витаминов (но не их эфирных производных), вероятно, и обусловлена высокая эффективность токоферола в биомембранах, где его концентрация на порядок меньше, чем необходимо для ингибирования ПОЛ [9].

Мало изучена способность витамина Е повышать естественную киллерную активность клеток селезенки, увеличивать содержание Т-лимфоцитов в периферической крови, то есть непосредственно влиять на иммунные реакции организма [46].

Следовательно, витамин Е — эффективный антиоксидант и антигипоксанта — можно использовать как средство, воздействующее на интенсивность ПОЛ клеточных мембран и улучшающее энергетический метаболизм тканей у онкологических больных.

Не окажет ли применение этого витамина нежелательное действие на организм больного?

Для ответа на такой вопрос прежде всего необходимо определить насыщенность организма и опухоли токоферолом. Считается, что экспериментальные опухоли различного гистогенеза обладают способностью накапливать витамин Е [38, наши данные — см. гл. VIII]. В крови животных с трансплантированными опухолями содержание витамина Е остается высоким [11, 38] либо долго нормальным (наши данные — см. гл. VIII). Между тем у больных раком различных локализаций содержание токоферола в крови снижено [56, 175]. Причем оно не нормализовалось даже после радикальной операции [56].

На основании данных о быстром выведении радиоактивного токоферола из печени организма с опухолью, значительном увеличении содержания метки в крови при одновременном накапливании ее злокачественными клетками высказано предположение, что опухоль функционирует как ловушка витамина Е [38]. Однако, по нашим данным, в печени крыс с саркомой 45 во все стадии, за исключением терминальной, остается высокий уровень токоферола и убихинона. Этот факт, наряду с нормальным содержанием витамина в крови этих животных, ставит под сомнение способность любой опухоли быть более эффективным конкурентом за витамин Е, чем печень. Кроме того, далеко не все опухоли способны накапливать витамин Е. В частности, в гомогенатах опухолевой ткани больных раком желудка содержание токоферола намного ниже, чем в непроросших участках слизистой оболочки желудка у этих же больных и неонкологических больных [134].

Как показал И. И. Иванов [21], после введения эмульгированного токоферола в массивных дозах увеличивает антиокислительная активность крови здоровых животных и животных с опухолями. Однако у последних антиокислительная активность крови увеличивается медленнее.

Возможно, витамин Е слабо утилизируется тканями или быстрее превращается в хинон и другие производные. Наши данные также свидетельствуют о нарушении утилизации витамина Е тканями животных с перевиваемыми саркомами. Эта способность существенно возрастает при сочетании применении витамина Е с витаминами А и С.

В многочисленных работах отражены результаты из-

учения роли витамина Е в канцерогенезе. Так, Б. Л. Рубенчик [49], обобщив имеющиеся сведения, сделал вывод о защитной роли витамина Е при действии метилхолантрена и отметил противоречивость данных исследования других видов канцерогенеза. Причину этих противоречий Б. Л. Рубенчик объяснил различной способностью канцерогенов влиять на микросомную систему (активация одних канцерогенов и детоксикация других) и ПОЛ. Важно, что под влиянием витамина Е улучшается сопряжение окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. Эти процессы частично разобщаются при действии многих канцерогенов.

Благодаря комбинированному применению витамина Е и ДМБА (диметилбензантрацена) значительно уменьшается частота возникновения опухолей [160, 169]. Выявлен высокий защитный эффект витамина Е, прямо зависящий от его дозы, и при диметилгидразиновом канцерогенезе. На основании этих данных сделан вывод о важной роли токоферола в профилактике рака толстого кишечника у людей. Показано, что путем введения в организм витамина Е с препаратами ненасыщенных жирных кислот предотвращается канцерогенное действие последних [4], а также затормаживается возникновение злокачественных опухолей, когда вводятся экзогенные (перекиси липидов пищи) и эндогенные (продукты окисления холестерина и стерина) органические перекиси.

Способность витамина Е задерживать рост уже возникших опухолей отметили многие исследователи. Например, если мышам пиде вводить витамин Е (300 мг/кг ежедневно 5 раз в неделю), регрессируют нейробластомы. Выявлена прямая корреляция между чувствительностью злокачественных клеток в культуре, «ответом» растущей у мышей опухоли и клиническим эффектом витамина — оптимальный режим введения: внутривенно 40 мг/кг в течение 5—10 сут [99].

Под влиянием α -токоферол-сукцината тормозится рост и ускоряется дифференцировка клеточных линий меланомы, нейробластомы и глиомы крыс и мышей. Поскольку другие исследованные антиоксиданты действуют подобным же образом, антибластомный эффект витамина Е можно связать с его антиоксидантным действием [147], в частности, со способностью усиливать активность природных, зависящих от глутатиона, антиоксидантов [138].

Имеет значение и время введения в организм токофе-

рола: его эффект у бестимусных мышей бо́льший до трансплантации нейробластомы человека, чем после инокуляции этой опухоли.

Положительное влияние α -токоферола в дозе 600 мг/сутки в течение 2 мес отмечено у больных дисплазией молочной железы.

Следовательно, витамин Е может быть полезен для профилактики РМЖ.

В связи с этим интересны следующие наблюдения: у 39 из 500 женщин, кровь которых была взята на хранение, через 7—14 лет был выявлен РМЖ. Оказалось, что низкая концентрация витамина Е в размороженной крови заболевших женщин связана с высоким риском возникновения РМЖ [173]. Снижение содержания витамина Е было обнаружено в крови у 22 000 человек, кровь которых долго хранилась. У них через год после взятия крови был диагностирован рак [173].

Вместе с тем при Е-авитаминозе рост злокачественных опухолей ускоряется: к примеру, вследствие назначения диеты с высоким содержанием жиров, которая способствует развитию Е-авитаминоза, усиливается рост трансплантируемых опухолей. Защитный эффект витамина Е отмечается лишь при его введении в высоких дозах — 400 мг/кг [21].

Писать о прямом противоопухолевом действии витамина Е еще преждевременно. Однако несомненно, что в клинической практике он может использоваться как средство, повышающее резистентность организма к опухолевому росту. Кроме того, витамин Е весьма перспективен в комплексной терапии рака. Его можно назначать для усиления антибластического действия лучевой терапии и одновременного устранения ее отрицательного воздействия на организм. Например, под действием витамина Е усиливается цитотоксический эффект ионизирующей радиации на культуры клеток нейробластомы и глиомы [145]. Животные становятся более резистентными к облучению, если токоферол вводится им 2 нед [31]. Витамин Е способен значительно уменьшать или полностью устранять кардиотоксичность доксорубина и адриамицина [100]. Эта способность, по всей видимости, обусловлена предотвращением ПОЛ, индуцируемым этими соединениями. Наиболее эффективен витамин Е до введения противоопухолевого препарата [179].

Витамин С

Витамин С привлекает внимание онкологов тем, что повышает неспецифическую резистентность организма. Однако вопрос о лечебном применении этого витамина остается открытым, а об оптимальных дозировках аскорбиновой кислоты (АК) еще ведутся дискуссии. Участие витамина С в различных метаболических процессах при росте злокачественных опухолей почти не изучено.

В крови крыс с перевиваемой саркомой 45 (по нашим данным) и у собак [83] со злокачественными эпителиальными и соединительнотканными опухолями содержание витамина С долго остается в пределах нормы. Однако мы обнаружили ухудшение утилизации витамина С печенью опухоленосителей.

У онкологических больных, несмотря на то, что они съедают достаточно овощей и фруктов, в плазме крови, в лейкоцитах и спинномозговой жидкости уровень АК снижен [61, 98]. Особенно низок он у пожилых больных раком желудка, у этих больных также снижено содержание дегидроаскорбиновой кислоты. Потребность в АК увеличивается у онкологических больных во время оперативного вмешательства [41]. Содержание АК остается сниженным и через 6 мес после оперативного удаления опухоли, свидетельствуя о необходимости продления курса витаминотерапии. Очень низкое содержание витамина С у больных раком РМЖ с метастазами в кости [68]. После назначения таким больным витамина С в умеренных дозах (до 1 г в сутки) нормализовалась увеличенная экскреция гидроксипролина, то есть предотвращался усиленный распад компонентов соединительной ткани.

Значит, целесообразность назначения онкологическим больным витамина С определяется: самим фактом С-гиповитаминоза; необходимостью предотвращения деструкции соединительной ткани в связи с инвазивным ростом опухоли, особенно метастазирующей; усиленным использованием витамина С на интенсифицированный опухолью стероидогенез (повышением уровня глюкокортикоидов в крови в некоторые периоды роста опухоли); повреждающим влиянием или, по крайней мере, отсутствием стимуляции АК роста опухолевых клеток.

При дефиците витамина С в организме снижается биосинтез карнитина [77]. В результате развивается сердечная недостаточность (карнитин служит переносчи-

ком жирных кислот через митохондриальную мембрану, которые являются важнейшим энергетическим субстратом для митохондрий сердца), — одна из основных причин смерти онкологического больного.

По нашим данным и данным литературы, АК не относится к незаменимым факторам роста опухолевых клеток, хотя многие (но не все) опухоли человека и животных содержат витамина С больше, чем нормальные ткани [106]. Напротив, АК в больших концентрациях (0,5 мг/мл культуральной среды) обладает отчетливым цитотоксическим действием на опухолевые клетки [111]. В результате длительного введения АК в дозе 10 мг/кг через 24 ч после трансплантации асцитной карциномы Эрлиха ее митотический индекс снижается с 3,7 до 0 % [143].

Возможно проявление ингибирующего действия АК и по другим механизмам: значительному снижению интенсивности гликолиза в раковых клетках, увеличению в них концентрации H_2O_2 и др.

Имеется множество сведений о роли витамина С в канцерогенезе. На основании данных литературы и результатов собственных исследований Б. Л. Рубенчик [49] сделал вывод, что при включении в рацион витамина С предотвращается образование нитрозаминов из их предшественников, содержащихся в больших количествах в продуктах питания (амины и амиды пищи, взаимодействуя с нитратами, под влиянием соляной кислоты образуют в желудке нитрозамины, вызывающие опухоли печени, желудка и других органов), но организм не защищается от действия экзогенных нитрозаминов. Это мнение теперь признано всеми.

Антиканцерогенное действие АК в условиях синтеза в организме канцерогенных нитрозаминов из аминов и нитритов связано со стабилизацией функции цитохрома P_{450} гидроксилирующей системы печени. Благодаря этому блокируется нитрозирование аминов [4].

Аскорбат в больших дозах (2—3 % в пище) подавляет канцерогенез, индуцированный бензпиреном [108], диэтилстильбестролом, ультрафиолетовым облучением и высокими дозами γ -облучения [154], но ускоряет рост опухолей, индуцированных ДМБА и метилхолантреном. Такая неоднотипность влияния АК на канцерогенез объясняется, прежде всего, различиями в дозах витамина С, которые иногда бывают очень далекими от физиологических. Так, при изучении влияния витамина С на канцерогенез, индуцированный бензпиреном, вводили зондом

в желудок крысы по 0,5 г АК [108], что в пересчете на массу человека достигнет 175 г (!), однократно.

Четкий ингибирующий эффект АК обнаружен при изучении канцерогенной активности некоторых метаболитов триптофана и тирозина [48, 57]. Нарушения метаболизма тирозина и триптофана (появление канцерогенных производных обмена этих аминокислот) определяются у больных лейкозами и раком мочевого пузыря. Благоприятное действие АК на состояние больных лейкозами детей (в дозе 100 мг/кг в сутки) связано с ингибированием образования этих высокотоксичных эндогенных канцерогенов [3, 48]. В результате введения АК рабочим, в крови которых был канцерогенный продукт обмена триптофана (3-оксиантраниловая кислота), у них исчезали канцероген-белковые антигенные комплексы [26].

Следовательно, АК весьма эффективно предупреждает рост индуцированных канцерогенами злокачественных опухолей и снижает его интенсивность, а также эндогенное образование нитрозаминов у человека и животных.

Вместе с тем при недостатке витамина С в пище морских свинок (эти животные, подобно человеку, не способны синтезировать АК) ускоряется нитрозопиперидиновый канцерогенез [159]. При введении в рацион мышей АК у них, по сравнению с интактными животными, спонтанные новообразования возникали в 2 раза реже [58].

Данные литературы о влиянии АК на рост перевиваемых опухолей противоречивы. Так, по свидетельству M. Polydock et al. [143], продолжительность жизни мышей с асцитной карциномой Эрлиха, которым вводили витамин С, увеличивается, по сравнению с таковой контрольных мышей, в 2 раза, а по наблюдениям T. Shingu et al. [163], витамин С, напротив, ускоряет рост карциномы Эрлиха. Однако последние вводили в брюшную полость животным АК в очень большой дозе — 25 мг/сут на мыш, в десятки раз превышающей физиологическую потребность. J. Varga, L. Airolti [172] применяли 1 % раствор витамина С и отметили четкое торможение роста меланомы у мышей. Результаты проведенных исследований представляют интерес в том плане, что клетки меланомы не чувствительны к аскорбату *in vitro*.

Следовательно, увеличение продолжительности жизни животных обусловлено увеличением резистентности организма.

О неодинаковом влиянии различных доз АК свидетельствуют и результаты опытов на морских свинках с подкожно перевитой саркомой: введения животным витамина С в дозе 0,3 мг/кг массы сопровождались полным рассасыванием опухолей у половины из них, между тем как после включения в рацион 1 г/кг АК заметно ускорился рост этих опухолей [57]. В опытах же на мышах, получавших АК от 0,3 до 1,5 мг/кг массы, отчетливо определялась тенденция к уменьшению массы опухоли с увеличением дозы АК [55].

Таким образом, витамин С не ускоряет рост опухолей. Но, по-видимому, в мегадозах он неблагоприятно воздействует на организм, в частности, оказывает сильное промоторное влияние на развитие рака мочевого пузыря у крыс [59, 128].

Применение витамина С в клинике. АК в общепринятых терапевтических дозах широко используется в комплексной терапии злокачественных новообразований. Для этого предлагаются также мегадозы витамина С. L. Pauling [136] и другие исследователи [98] отметили, что при назначении онкологическим больным АК от 5 до 10 г в сутки увеличивается продолжительность их жизни, а иногда задерживается рост опухоли и повышается эффективность специфической терапии. По данным других исследователей [87, 98], применяя витамин С в таких количествах, можно уменьшить дозу болеутоляющих средств, предотвратить боли при метастазах в кости, создать условия для уменьшения опухоли и увеличения продолжительности жизни больных. Показано также, что у больных полипозом толстой кишки, которые принимали АК (3 г в сутки), спустя 18 мес после операции в оставшейся части толстого кишечника уменьшалось количество полипов, вплоть до их полного исчезновения у некоторых оперированных [96]. Витамин С в больших дозах (100 мг/кг в сутки) назначают детям, больным острым лимфобластным лейкозом [3].

Однако к применению витамина С в таких больших дозах многие исследователи зачастую относятся критически. По нашему мнению, назначать АК в столь больших дозах (более 2 г в сутки) нецелесообразно. Поскольку избыточные количества почти всех водорастворимых витаминов выводятся из организма, большие дозы витамина С должны лишь создавать дополнительную нагрузку на мочевыделительную систему (увеличивать экскрецию оксалатов вплоть до образования камней). Кроме

того, АК в больших дозах повреждает поджелудочную железу. Определена способность витамина С снижать уровень витамина В₁₂ в крови [87] и активировать процесс ПОЛ в клеточных мембранах [8]. Мы установили, что через 24 ч после однократного введения крысам АК 0,2—0,3 мг/кг массы в печени животных увеличивалось содержание МДА (продукта ПОЛ) и частично разобщалось окислительное фосфорилирование в митохондриях печени. Напротив, при совместном применении витамина С в этих же дозах с витаминами А и Е снижается уровень МДА и достоверно увеличивается сопряженность окисления и фосфорилирования.

Таким образом, неблагоприятное действие аскорбата в больших дозах можно устранить, назначая его в комбинации с другими витаминами антиоксидантного действия.

Большой интерес представляют данные о повышении АК эффективности некоторых противоопухолевых препаратов и облучения при лечении опухолей определенного вида. Так, аскорбат натрия усиливает действие 5-фторурацила на культуру клеток нейробластом и глиом в 5 раз [144]. Возрастание канцеростатической активности 5-фторурацила и биомитина под влиянием АК установлено в опытах на мышах с асцитной карциномой Эрлиха. При этом АК мало воздействовала на включение цитостатических препаратов в РНК интактных тканей [62]. После назначения витамина С онкологическим больным уменьшается кардиотоксичность адриамицина без снижения его противоопухолевой активности [92]. АК уменьшает также цитотоксичность ретиноевой кислоты в больших дозах. В результате введения галаскорбина при локальном облучении опухолей у животных уменьшались явления интоксикации организма без снижения эффективности лучевого лечения [16].

Следовательно, если целесообразность применения витамина С в мегадозах и оспаривается, то необходимость его использования в онкологической практике вряд ли подлежит сомнению. Такая уверенность основана на факте установления большой роли, которую в различных обменных процессах АК играет как антиоксидант и ускоритель окислительно-восстановительных реакций в организме, как непременный участник реакций гидроксилирования при синтезе коллагена, адреналина, норадреналина, кортикостероидов и как стимулятор иммунозащитных сил организма. Назначение витамина С целе-

сообразно также потому, что организм больного находится в состоянии общего гиповитаминоза и витамин С не способствует росту злокачественных новообразований. Помимо этого, витамин С усиливает противоопухолевое действие цитостатических препаратов, препятствуя образованию нитрозаминов в желудке из их предшественников и эндогенных канцерогенных метаболитов триптофана и тирозина.

Интересны попытки эпидемиологическими исследованиями выявить зависимость между заболеваемостью жителей определенных регионов и содержанием витамина С в продуктах их питания. Употребление свежих фруктов и овощей с высоким содержанием витамина С отрицательно коррелирует с развитием у человека опухолей многих видов. Для рака желудка и пищевода эта корреляция связана с подавлением образования нитрозаминов *in vivo* [128]. Для рака легкого такой зависимости не обнаружено. По данным Т. Вигг *et al.* [76], в городе с низкой заболеваемостью раком желудка жители потребляют на много больше продуктов, содержащих аскорбат, чем в другом английском городе с высокой заболеваемостью, а уровень АК в крови последних низкий.

Таким образом, витамин С действует как антиканцероген.

Витамины, участвующие в процессе тканевого дыхания

Рибофлавин и никотинамид — витамины, коферментные формы которых непосредственно участвуют в процессе тканевого дыхания. Кроме этой важнейшей функции коферментные формы витаминов В₂ и РР участвуют во многих анаболических реакциях и в регуляции биосинтеза белков. Значит, при недостатке этих витаминов в организме нарушаются многие стороны обмена веществ, особенно энергетического обмена.

Как указывалось выше, в тканях животных с перевируемыми саркомами снижены активность НАД-зависимых дегидрогеназ и содержание окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов. Уровень этих динуклеотидов уменьшен также в печени животных с индуцированными химическими канцерогенами, вирусными [52] и асцитными [42, 54] опухолями. Снижение общего содержания НАД-зависимых коферментов обнаружено в крови больных раком желудочно-кишечного

тракта, особенно подвергшихся антибластической терапии [52], и в эритроцитах больных опухолями головного мозга [61].

Обеднение крови и тканей коферментными формами витаминов возможно обусловлено как нарушением сложного многоэтапного их синтеза из предшественников, так и уменьшением содержания самих витаминов в тканях.

Наиболее изучена вторая возможность. Так, некоторыми исследователями установлено снижение содержания витаминов РР и В₂ в крови и печени при росте перививаемых опухолей [6, 19, 52]. Увеличение депонирования радиоактивной метки ¹⁴С-рибофлавина и ¹⁴С-никотиновой кислоты в тканях животных с асцитной карциномой Эрлиха [32, 42] наряду со снижением коэффициента накопления витаминов в печени животных с опухолями [19, 32] свидетельствует о развитии тканевого гиповитаминоза. РР-гиповитаминоз отражает и низкий уровень продукта распада никотинамида — N-метилникотинамида — в печени, сыворотке крови животных с опухолями [52].

Подобные изменения отмечаются при росте злокачественных новообразований у людей. Значительное снижение экскреции N-метилникотинамида (в 3 раза) обнаружено у больных РМЖ, шейки матки, дыхательных путей, прямой кишки [68], опухолями головного мозга [68, 142]. Нормализуется эта экскреция у нейрохирургических онкологических больных после назначения им не менее 120 мг/сут никотинамида [142].

Причины обеднения организма витаминами В₂ и РР при росте злокачественных новообразований окончательно не выяснены. Полагают, что одна из них — интенсивный захват витаминов опухолью. В опытах на В₂-витаминдефицитных крысах с трансплантируемыми саркомами, которым скармливали синтетические флавины, было показано, что злокачественная опухоль интенсивнее, чем печень, накапливает рибофлавин [150]. О способности опухолей накапливать рибофлавин свидетельствуют данные определения накопления метки ¹⁴С-В₂ в опухолях и тканях опухоленосителя: постоянно высокое накопление этой метки в клетках асцитной карциномы Эрлиха, нарастающее — по мере прогрессирования процесса в асцитической жидкости и уменьшающееся — в печени [32, 42]. Аналогичные результаты получены и при исследовании клеток асцитной карциномы, в которых накапливается ¹⁴С-никотиновая кислота [42].

Метаболизм этих витаминов в раковых клетках не изучен. Но возможно, что включение их в состав коферментов затруднено, так как активность НАД-зависимых дегидрогеназ дыхательной цепи, цикла Кребса и сукцинатдегидрогеназы, а также содержание пиридиннуклеотидов в опухолях самого различного происхождения низкие [52]. Эти данные, наряду с фактом уменьшения числа митохондрий и снижения pO_2 [33], свидетельствуют о низкой эффективности тканевого дыхания в опухолях *in vivo*.

Доказано, что основной источник энергии для опухоли *in vivo* — интенсивный анаэробный гликолиз [60]. Поэтому, вероятно, при введении в организм субстратов тканевого дыхания и других компонентов дыхательной цепи не ускорится рост раковых клеток, но улучшится энергетический статус самого организма. Тем самым повысится его сопротивляемость губительному воздействию опухоли. Существенную роль должны сыграть введенные в организм компоненты дыхательной цепи — витамины B_2 и РР.

Что же показали результаты экспериментальных исследований?

Установлено, что после введения рибофлавина и витамина РР рост трансплантированных животным опухолей не ускоряется [16]. Вследствие применения витаминов B_2 и РР в дозах, в 3 раза превышающих физиологические, с 14-го по 24-й день после имплантации саркомы 45, значительно продлевалась жизнь животных [52]. Определена роль витамина B_2 и никотинамида в защите организма от химического канцерогенеза — индукции злокачественных опухолей метилхолантеном, нитрозобис(2-оксипропил)амином [140], прокарбазином [40]. Ингибирующее действие витамина РР связывают как с его способностью ускорять репаративный синтез ДНК, поврежденный канцерогенами, так и со стимуляцией окислительно-восстановительных процессов в организме. Используя антиканцерогенные свойства никотинамида и его низкую токсичность, по мнению Р. Роуг, Т. Lawson [140], можно обеспечить новые подходы к профилактике рака у человека. Правда, никотинамид в больших дозах бывает промотором диэтилнитрозаминового канцерогенеза [151].

Профилактика рака витаминами. О значении витаминов B_2 и РР в профилактике рака некоторых локализаций свидетельствуют результаты эпидемиологических

наблюдений. Так, у жителей Южной и Центральной Африки больных пеллагрой (авитаминозом РР), возникающей при питании кукурузой, выявляются специфические изменения в желудочно-кишечном тракте, в частности пищеводе, которые нередко предшествуют развитию рака пищевода [148]. Установлена также связь между обеспеченностью населения витамином В₂ и частотой развития рака пищевода (в некоторых областях Китая и Ирана последняя в 50—60 раз превышает среднемировую). Например, из 527 выявленных больных с предраковыми изменениями пищевода у 97 % было мало рибофлавина в крови [178]. По данным других исследователей, у 96 % страдающих хроническим эзофагитом найден «паразитарный дефицит» витамина В₂ в крови и сниженный уровень витамина А [124].

К сожалению, данных литературы о раздельном применении витаминов В₂ и РР в клинике мы не встретили. Эти витамины нередко назначают в комплексе с другими.

По-видимому, необходимо больше внимания уделять этим витаминам и шире, чем обычно, назначать их онкологическим больным, так как: у них четко проявляется гиповитаминоз В₂ и РР; вследствие введения каждого из этих витаминов не только не ускоряется рост опухолей, но и, иногда, он затормаживается, и жизнь экспериментальных животных продлевается; одна из причин энергетического голодания организма при раке — дефицит в нем коферментных форм витамина РР, а возможно, и витамина В₂. Вместе с тем улучшение биоэнергетики организма необходимо для повышения его сопротивляемости опухоли.

Представляет также интерес гипополипидемическое действие никотиновой кислоты (у онкологических больных нередко развивается гиперлипидемия).

Тиамин

Тиаминовая недостаточность при росте злокачественных опухолей. Факт тиаминовой недостаточности в тканях животных и человека при росте злокачественных новообразований общепризнан. Низкое содержание общего тиамин обнаружено в крови и тканях животных с различными перевиваемыми саркомами [20, 54], альвеолярным слизистым раком [19], бронхиальной карциномой [68], асцитной карциномой Эрлиха [54]. Уменьшаются также содержание коферментных форм тиамин в печени опу-

холеносителя [42, 54] и выделение этого витамина с мочой. У больных раком различных локализаций уровень тиамин в крови снижается и значительно уменьшается экскреция тиамин [12, 22, 54]. Эти данные, а также результаты проб с нагрузкой тиамин (после приема 25 мг/сут тиамин экскреция его оставалась ниже нормы) свидетельствуют о В₁-гиповитаминозе у больных [41]. Это состояние отражает и факт снижения активности ферментов, коферментную функцию в которых выполняет тиаминпирофосфат (ТПФ) — пируват- и α -оксoglутаратдегидрогеназы, а также факт накопления в крови лактата и пирувата [15, 16 — гл. I, 7, 42]. Кроме того, постепенное развитие тканевого гиповитаминоза у опухоленосителей доказывается фактом значительного повышения включения метки ¹⁴C-тиамин органами животных [54]. Дефицит витамина В₁ и тиаминпирофосфата у онкологических больных усугубляется оперативным вмешательством [22] и цитостатиками [66].

Каковы причины развития тиаминовой недостаточности при раке? Прежде всего нужно думать о нарушении всасывания витамина. Однако на всех стадиях роста асцитной карциномы Эрлиха включение метки ¹⁴C-В₁ в органы животных с опухолью почти не отличается от нормального, и метка обменивается более интенсивно, чем у интактных животных.

Следовательно, опухоленосители нуждаются в большем количестве витамина, чем здоровые животные. У них быстрее развивается авитаминоз, если они содержатся на бестиаминовом рационе [54]. Этот вывод подтверждается и данными о низкой концентрации меченых метаболитов в моче больных животных без нарушения всасывания тиамин.

В самих злокачественных опухолях животных [42] и человека [12] уровень тиамин и ТПФ низок. Эти факты нельзя объяснить неспособностью опухоли «захватывать» витамин, так как после добавления ТПФ к опухолевым клеткам в них, в отличие от нормальных, повышается активность транскетолазы. Это свидетельствует о запасе в раковых клетках апофермента, который должен обеспечить тканям опухоли преимущество в использовании тиамин перед другими тканями [54]. Из-за возрастающего дефицита тиамин в опухоли при одновременном резком снижении содержания ТПФ в тканях опухоленосителя повышается напряженность обмена витамина и возникают конкурентные отношения «опухоль — орга-

низм». Наиболее ярко последние проявляются в условиях гиповитаминоза на фоне введения антивитамина (окситиамина) или после назначения животным тиаминдефицитного рациона [42, 54]. Помимо того, что злокачественная опухоль способна конкурировать с тканями организма за тиамин, недостаток коферментных форм витамина в тканях возникает в результате повышения его катаболизма [42] — вероятно, вследствие увеличенной проницаемости биомембран, — а также нарушения синтеза, потому что снижается активность тиаминкиназы печени [54].

Следовательно, в организме при росте злокачественных опухолей развивается гиповитаминоз В₁, как из-за повышенной потребности тканей и самой опухоли в тиамине, так и способности злокачественной опухоли успешно конкурировать за витамин с тканями.

Влияние введения в организм тиамина на рост опухолей. Сам факт тиаминовой недостаточности в организме больного ставит вопрос о необходимости проведения заместительной терапии. Но если принять во внимание, что и потребность злокачественной опухоли в тиамине повышена, то не исключено, что при введении в организм витамина ускорится рост самой опухоли.

В состоянии алиментарной тиаминовой недостаточности замедляется рост перевиваемых опухолей. Однако и животные гибнут быстрее, чем животные с опухолями и нормальным содержанием витамина [20]. Например, рост трансплантированной саркомы 45 у крыс замедляется также после введения окситиамина: в дозе 400 мг/кг однократно — на 37 %, «двухкратное его введение увеличивает процент торможения, но третья инъекция приводит животных к гибели», в меньших дозах этот антивитами́н неэффективен [54]. Вместе с тем окситиамин в нетоксичных дозах (50 мг/кг), не влияя на саркому 45, на 50 % тормозит рост агрессивной карциносаркомы Уокера [54].

Неодинаковое влияние антивитамина на разные опухолевые штаммы, вероятно, не случайно и может зависеть от митотического индекса неоплазм: быстро растущие злокачественные клетки благодаря запасу тиаминзависимого апофермента должны интенсивнее накапливать структуроподобные антивитамины и, следовательно, быстрее погибать. Разной скоростью деления клеток перевиваемых опухолей и спонтанных новообразований скорее всего и обусловлена значительно меньшая эффек-

тивность антимитотических препаратов у онкологических больных, чем у экспериментальных животных. Поэтому наиболее близкими к реальной ситуации в клинике будут такие условия испытания цитостатических препаратов, при которых модель опухолевого роста (спонтанные новообразования у животных) будет наиболее приближена к проявлениям злокачественного роста у человека. К сожалению, работ, в которых сообщались бы результаты исследования влияния авитаминов на рост спонтанных опухолей, мы не обнаружили.

Животные, страдающие авитаминозом В₁, погибают от глубокого расстройства энергетики и анаболических процессов (блокирования пентозофосфатного цикла на стадии транскетолазных реакций). Вместе с тем ситуация, при которой больной был бы полностью лишен тиамин, вряд ли возможна в клинике. Поэтому интерес представляют данные о дополнительном введении тиамин в организм с опухолью. Поскольку результаты таких исследований противоречивы, мы их анализируем, учитывая количество введенного витамина.

После введения животным тиамин в терапевтической дозе не ускоряется рост трансплантированных опухолей и не сокращается жизнь животных [52]. При кратковременном введении тиамин в дозе, которая в 3 раза превышает физиологическую, жизнь животных с саркомой 45 продлевается до 77 дней — нелеченные животные живут 63 дня [52]. Аналогичные данные получили Р. В. Требухина и др. [54], которые показали, что после введения тиамин в физиологических (или несколько больших) дозах не ускорялся рост трансплантированных сарком у крыс. Вместе с тем Л. В. Дьячкова и др. [20] обратили внимание, что витамин В₁ влияет на рост опухолей по-разному, в зависимости от исходной обеспеченности организма тиамином: в условиях гиповитаминоза тиамин в дозах, превышающих физиологическую потребность организма в 10—20 раз, не влияет на рост саркомы 298, а при субнормальной обеспеченности им организма (без признаков авитаминоза) рост саркомы угнетается на 35 %. По данным Ю. М. Островского и др. [42], Р. В. Требухиной и др. [54], после инъекции тиамин и кокарбоксилазы в физиологических или в 10 раз больших дозах не ускорялся рост асцитной карциномы Эрлиха мышей и карциносаркомы Уокер крыс. При этом значительно восстанавливалась активность тиаминзависимых ферментов в печени, снижался повышенный при росте опухолей уро-

вень лактата в крови, нормализовался обмен пирувата, восстанавливался общий энергетический потенциал тканей. Кроме того, внешний вид, подвижность леченных животных были лучше, чем контрольных.

Таким образом, по мнению большинства исследователей, после введения тиамин или кокарбоксилазы в физиологических или несколько больших дозах животным с различными опухолями не ускоряется злокачественный рост, нормализуется энергетический метаболизм тканей, смягчаются проявления системного действия злокачественной опухоли на организм и несколько продлевается жизнь опухоленосителей.

Применение тиамина в клинической онкологии. Тиамин назначается не с целью уничтожения раковых клеток. Для этого может оказаться перспективным его конкурентный аналог — окситиамин, поскольку опухолевая ткань, в отличие от нормальных тканей, содержит избыток апофермента транскетолазы и нередко избирательно накапливает антивитамины. При этом она погибает [42, 54].

Тиамин используется как «общеукрепляющее» средство. Вследствие назначения больным раком гортани в пред- и послеоперационном периоде внутримышечных инъекций тиамина нормализовалась их обеспеченность тиамин и благоприятно протекал послеоперационный период [22]. В результате включения кокарбоксилазы в комплексную предоперационную подготовку больных раком желудка улучшалось их общее состояние.

Путем введения тиамина повышается эффективность химиотерапии [85]. При длительном применении цитостатиков (тиоТЭФа, тиофосфамида и др.) развивается глубокая В₁-недостаточность [6], которая устраняется после введения тиамина 100 мг/сут [66]. Тиамин не ослабляет противоопухолевую эффективность химиотерапевтических препаратов (эмбихина, сарколизина, допана и многих других) и в некоторых случаях способствует нормализации обмена белков, углеводов, окислительно-восстановительных процессов [30].

Значение тиамина для больного возрастает при введении в организм глюкозы, так как этот витамин входит в состав коферментов пируват- и α -оксоглутаратдегидрогеназ, участвующих в процессе усвоения глюкозы клетками. Если в злокачественных клетках *in vivo* глюкоза утилизируется преимущественно путем гликолиза [60] с образованием лактата (без участия тиамина), то в тка-

нях организма преобладает аэробный путь распада глюкозы. Он намного эффективнее гликолиза в энергетическом отношении и зависит от уровня ТПФ. Поэтому, если с целью коррекции энергетического статуса организма делаются инфузии глюкозы, их следует сочетать с введениями тиаминкиназы (лучше кокарбоксилазы), так как активность тиаминкиназы, необходимой для фосфорилирования тиамина, снижена. Введение ТПФ нужно для лучшего использования глюкозы тканями организма. Оно является заместительной терапией.

Витамин В₆

Витамин В₆ называют «королем обмена аминокислот», потому что коферментные формы витамина участвуют в основных реакциях метаболизма аминокислот, в обезвреживании канцерогенных метаболитов триптофана, в метилировании ДНК и дифференцировке клеток, в биосинтезе антител и в реакциях клеточного иммунитета [149]. Такие стороны действия витамина не могут не привлекать внимания онкологов.

Какова обеспеченность организма витамином В₆ при росте злокачественных опухолей?

Снижение содержания витамина В₆ в сыворотке крови отмечено при рецидивировании процесса или выявлении метастазов у больных РМЖ, раком толстого кишечника, шейки и тела матки. Выделение главного метаболита — 4-пиридоксиновой кислоты — уменьшено у больных раком мочевого пузыря [24], РМЖ. Причем у последних вероятность рецидива прямо зависит от уровня экскреции с мочой 4-пиридоксиновой кислоты [71]. Эти данные свидетельствуют о гиповитаминозе В₆ в организме больных раком. В₆-недостаточность усиливается у больных, получавших канцеростатические препараты, например адриамицин [149].

Снижение уровня витаминов в крови при раке бывает обусловлено как нарушением их всасывания, так и усилением использования витаминов тканями организма и самой опухолью. В опытах на крысах с введением внутривенно или зондом в желудок ³H-пиридоксина всасывание витамина у животных с асцитной карциномой Эрлиха даже в терминальной стадии роста опухоли не нарушено. Об этом свидетельствует высокая концентрация радиоактивной метки в крови через час после орального введения ³H-пиридоксина [53]. Эти данные наряду

с фактом снижения уровня метаболитов витамина В₆ в моче позволяют думать об усилении утилизации витамина в организме опухоленосителя. Действительно, ткани животных с опухолями более интенсивно связывают меченый пиридоксин. Причем скорость связывания зависит от глубины патологического процесса и особенностей метаболизма тканей: в начальных стадиях роста асцитной карциномы Эрлиха метка включается наиболее интенсивно в серое и белое вещество мозга (возможно, отражает наиболее раннее снижение запасов витамина в этом органе), а в последующем — и в другие органы, особенно в сердце [53]. Значительное связывание ³H-пиридоксина свидетельствует о постепенном развитии тканевого В₆-гиповитаминоза при развитии опухоли.

Установлено, что содержание радиоактивной метки после введения меченого пиридоксина в опухолевых клетках выше, чем в плазме крови [53]. Выявлен также концентрационный градиент коферментов В₆ между плазмой и асцитной жидкостью [44].

Следовательно, опухоль способна интенсивно поглощать витамин и его утилизировать. Справедливость последнего положения доказывается результатами опытов, в которых было обнаружено, что содержание фосфорилированных форм витамина в крови, оттекающей от лимфосаркомы, ниже, чем в крови, взятой из аорты [44]. О способности раковых клеток утилизировать пиридоксин свидетельствует высокая активность пиридоксалькиназы в различных опухолях животных [18].

Таким образом, постепенно развивающийся в организме при раке гиповитаминоз В₆ обусловлен повышенной потребностью в нем интактных тканей и растущей злокачественной опухоли.

Влияние витамина В₆ на рост опухолей. После введения животным физиологических или несколько больших доз витамина В₆ существенно не менялся рост перевиваемых опухолей. Р. В. Требухина и Г. Н. Михальцевич [53] показали, что после введения витамина В₆ в дозах, эквивалентных физиологическим, рост асцитной карциномы Эрлиха не ускорялся. После увеличения дозы в 10 раз несколько тормозился рост опухоли, причем выживаемость этих животных была такой же или большей, чем животных, не получавших витамин В₆.

Недавно было впервые продемонстрировано антиканцерогенное действие пиридоксина на химический (прокарбазиновый) канцерогенез у мышей [40].

Данных отдельного назначения витамина В₆ при онкологических заболеваниях и сопоставления его эффективности с эффективностью других витаминов мы в литературе не нашли. Однако факты отсутствия стимуляции роста опухолей после введения животным физиологических или несколько больших доз витамина, развития В₆-тканевой недостаточности при раке, существенного повышения витамином защитных сил организма позволяют рекомендовать включение витамина В₆ в комплексную терапию рака. В частности, при недостатке пиридоксина у больных запущенным раком может ухудшиться состояние [142].

Фолиевая кислота и кобаламины

Коферментная форма фолиевой кислоты — тетрагидрофолиевая кислота (метилованные, формильные и другие производные) — неперенный участник в синтезе пуриновых оснований, тимидилатов и аминокислот. Наряду с коферментными формами витамина В₁₂ оба витамина необходимы для роста и размножения клеток. В связи с этим при их недостатке в организме в первую очередь страдают быстро обновляющиеся клетки: клетки костного мозга и эпителия кишечника. Клинически это проявляется анемией и нарушениями функций желудочно-кишечного тракта.

Фолиевая кислота

Содержание витамина В₉ у больных различными злокачественными новообразованиями изменяется неодинаково: у больных раком шейки матки оно снижено, у больных опухолями головного мозга повышено [135]; не обнаружено корреляции между содержанием фолатов и течением мелкоклеточного рака легкого [78].

Однако организм онкологического больного испытывает повышенную потребность в витамине вследствие, с одной стороны, ускоренного метаболизма фолиевой кислоты тканями, а с другой стороны, активного «захвата» ее опухолью.

Об интенсивности обмена витамина можно судить по количеству образовавшихся метаболитов ¹⁴С-фолиевой кислоты, введенной в организм опухоленосителя. Увеличено содержание метаболитов меченого фолата у животных с перевиваемыми опухолями. Причем было установлено, что увеличение скорости распада витамина обу-

словлено большей скоростью обновления опухолевых клеток, а не возрастанием клеточной массы [110]. Как отметили в обзоре В. Andondonskja-Renz, H. Zeitler [67], опухолевый процесс по-разному действует на содержание различных фракций птеридинов в организме: некоторые из них исчезают, концентрации других снижаются, количество третьих не изменяется или увеличивается. Наиболее характерно для всех больных злокачественными опухолями увеличение концентрации монаптерина и снижение содержания или исчезновение биоптерина. В целом же сумма всех птеринов в моче больных сильно увеличена [25]. По специфическим изменениям их фракций Т. Goldberg et al. [94] предлагают дифференцировать опухоли. Интересно, что регенерация печени после гепатэктомии сопровождается увеличением выделения 6-оксиметилптерина в 4 раза, а при максимальной скорости роста асцитной опухоли Йосида — в 40 раз [131].

О способности злокачественных опухолей поглощать фолиевую кислоту свидетельствуют данные о высокой скорости включения в нее (как и в печени) меченной ^3H -фолиевой кислоты [70]. Это обусловлено присутствием в опухоли специальных белков-рецепторов, связывающих фолаты. Такие белки обнаружены и в тканях больных раком различных локализаций. Причем в клетках самих злокачественных опухолей их больше, чем в клетках непораженных тканей [162].

Представленные данные свидетельствуют о высокой потребности тканей опухоленосителей и самой злокачественной опухоли в фолате. Из-за лейкопении и анемии у больных, осложняющих проведение химио- и лучевой терапии, хирургического вмешательства, приходится стимулировать костномозговое кроветворение. Однако онкологи опасаются назначать этот витамин в связи с возможным ускорением роста опухоли. Онкологи широко применяют в практике именно конкурентный антагонист фолиевой кислоты — метотрексат (см. ниже). Опубликованы лишь сведения о профилактическом назначении фолиевой кислоты женщинам с дисплазией шейки матки [107].

Такие же опасения высказывают и в отношении витамина B_{12} , который также способен ускорять рост опухолей. Кроме того, кобаламидные коферменты на уровне кобаламинзависимой метионинсинтетазы контролируют образование активных форм фолиевой кислоты [35] и способствуют их поступлению в ткани [34].

Кобаламины

В кобаламине нуждаются раковые клетки, которые способны его интенсивно поглощать [35]. Так, содержание кобаламинов в асцитной гепатоме Зайдела больше, чем в печени и почках [5]. Метилкобаламин значительно ускоряет рост перевиваемых опухолей у мышей, крыс, морских свинок и собак. На примере аденокарциномы молочной железы мышей, в частности, было показано, что рост опухоли ускоряется в результате увеличения пролиферативного пула опухоли при стабильности митотического цикла [10]. Механизм этого действия метилкобаламина на пролиферацию клеток заключается в индукции кобаламинзависимой метионинсинтетазы и ферментов биосинтеза полиаминов [36].

Вследствие введения различных доз витамина B_{12} ускоряется рост опухолей, индуцированных ДМБА, метилхолантrenom, 2-ацетиаминофлуореном и другими химическими канцерогенами [5]. Усиление процесса азоксиметанового канцерогенеза связывают с активированием препарата в результате его метилирования при участии метилкобаламина. Влияние метилкобаламина на пролиферативную активность эмбриональных клеток в пренатальном периоде определяет модификацию трансплацентарного эффекта N-нитрозоэтилмочевины [36].

Значит, путем введения кобаламина и его производных можно ускорить рост как перевиваемых, так и индуцированных химическими канцерогенами опухолей.

Несмотря на большую потребность опухолевых клеток в кобаламинах, в тканях и крови опухоленосителей их достаточное количество. Так, методом изотопного разбавления было установлено, что содержание витамина B_{12} и его коферментных форм практически одинаково в тканях здоровых крыс и крыс с саркомой Йосида [141]. Увеличение содержания витамина B_{12} в крови обнаружено у больных первичным раком печени [133]. Однако существуют исключения: если в плазме крови детей с Т-клеточным подвариантом острого лимфобластного лейкоза концентрация кобаламина высокая, то у детей с нулевым подвариантом лейкоза он резко снижен, скорее всего из-за функциональной недостаточности транскобаламина II [37].

Транскобаламинам принадлежит важная роль в метаболизме витамина B_{12} . Наряду с внутренним фактором (гастромукопротеином) транскобаламин I участвует во всасывании витамина B_{12} из подвздошной кишки. В клет-

ках эпителия кишечника внутренний фактор, вероятно, разрушается и B_{12} связывается с транскобаламином II и поступает в кровь.

Таким образом, от уровня транскобаламинов и их функционального состояния зависит обеспеченность организма кобаламином. Поэтому оценка состояния этих белков важна для определения тактики лечения витамином B_{12} . У животных с опухолями и у большинства больных РМЖ, особенно с метастазами [146], первичным раком печени [133], раком легкого [133, 146] отмечено повышение уровня транскобаламина II. Аномально высокие концентрации транскобаламинов обнаруживаются у больных злокачественными болезнями крови: у больных хроническими миелолейкозами увеличивается содержание в крови транскобаламина I, у больных острыми лейкозами и лимфомами — транскобаламина II [117].

Некоторые исследователи обращают внимание на большую диагностическую ценность данных определения фолат- и B_{12} -связывающих белков у больных с подозрением на опухоль и во время лечения болезни [133]. Например, эти данные используются для диагностики фиброламеллярной формы рака печени, характеризующейся отсутствием α -фетопротейна в сыворотке (значительным увеличением способности транскобаламина I к связыванию витамина B_{12}).

Перспективы применения витамина B_{12} в онкологии.

Как указывалось выше, под влиянием кобаламинов ускоряется рост злокачественных опухолей. Витамин B_{12} повышает также устойчивость опухолей к радиации [5]. Тем не менее этот витамин может занять большое место в арсенале средств противоопухолевой защиты.

Метилкобаламин заслуживает внимания как соединение, повышающее избирательность действия S-фазово-специфичных антиметаболитов, в частности, метотрексата [1, 37]. Оказалось, что после одновременного применения метилкобаламина и метотрексата рост аденокарциномы у мышей тормозится почти в 2 раза сильнее, чем после изолированного введения метотрексата. При этом существенно увеличивается продолжительность жизни животных. Усиление эффективности противоопухолевого препарата исследователи объясняют увеличением пула пролиферирующих клеток, которые вступают при действии кобаламина в фазу S, а также ускорением транспорта антиметаболита фолата в клетки опухоли [1, 35, 37].

Н. В. Мясищева и ее сотрудники впервые разработа-

ли показания к витаминотерапии при острых миело- и лимфобластных лейкозах у детей. Они установили, что между степенью пролиферации бластных клеток при иммунологических подвариантах острого лимфобластного лейкоза у детей и концентрацией у них кобаламинов существует линейная зависимость. Вместе с тем пролиферация бластных клеток, чувствительных или нечувствительных к метотрексату, при лейкозах различна: при ее значительном повышении терапия детей метотрексатом мало эффективна. В результате 5-кратного введения метотрексата в комбинации с метилкобаламином через каждые 24 ч повышается чувствительность кроветворной ткани к метотрексату и активно пролиферирующие ткани защищаются от токсического действия этого соединения [37]. Данные таких исследований заслуживают внимания тем, что открывают новый подход к повышению избирательности действия противоопухолевых препаратов.

Заключение. Среди мероприятий, повышающих сопротивляемость организма злокачественной опухоли, трудно переоценить витаминотерапию, так как без относительной нормализации витаминного баланса нельзя рассчитывать и на ликвидацию энергетического дефицита тканей у больных раком. Такая терапия необходима прежде всего потому, что у онкологических больных развивается общая витаминная недостаточность (за исключением кобаламина при солидных опухолях и, возможно, фолиевой кислоты).

В связи с тем, что одна из причин энергетического голодания тканей у больных раком — дефицит коферментных форм витамина РР и, вероятно, витамина В₂, введением этих витаминов можно вести борьбу с истощением энергетических ресурсов организма. Важно отметить, что их введение не ускоряет рост злокачественных новообразований и продлевает жизнь животных с опухолями. По-видимому, отсутствие стимуляции опухолевого роста при введении витаминов РР, В₂ и В₁ обусловлено низкой интенсивностью аэробного образования энергии в раковых клетках *in vivo*. Вместе с тем эти витамины должны стимулировать продукцию энергии в неопухолевых тканях, особенно при введении в организм глюкозы.

Польза витаминов не исчерпывается их способностью нормализовать энергетический статус организма. Многие витамины могут потенцировать действие цитостатиче-

ских препаратов, облучения и снижать токсическое их влияние. Некоторые витамины оказывают канцеростатическое действие.

Несмотря на то что поливитаминные препараты широко применяются в онкологии, научного обоснования использования той или иной комбинации витаминов в зависимости от клинической ситуации еще нет. Но в последнее время в связи с раскрытием роли ПОЛ в бластомогенезе заслуживают внимания данные о высокой эффективности витаминов-антиоксидантов — С, Е, А.

Результаты наших экспериментальных исследований и клинических наблюдений позволяют рекомендовать для широкого использования в клинической онкологии комплекса витаминов Е, А, С в определенных дозах. Необходимо применять естественные антиоксиданты липидной и водной фазы клетки (витамины Е и С) комплексно. Кроме того, без витамина С, как указывалось на XIII международном конгрессе по вопросам питания (1983 г.), один витамин А не обладает защитным действием при онкогенезе. Кстати, существует прямая корреляция между низким уровнем ретинола и аскорбиновой кислоты и подавлением пролиферативного ответа лимфоцитов на антигены у больных раком [50].

Таким образом, антиоксидантная защита организма будет особенно эффективной, если применять витамин А в сочетании с витаминами Е и С. Эти витамины защищают биомембраны клетки от повреждения продуктами ПОЛ, количество которых в тканях организма с растущими злокачественными опухолями значительно увеличивается. Особенно важна защита интактных тканей от интермедиантов ПОЛ во время лучевой терапии и действия некоторых канцеростатических препаратов. Вместе с тем комплекс этих витаминов не стимулирует роста опухолей.

Витамины А и С выполняют функцию антиоксидантов на фоне нормального или повышенного уровня токоферола в организме. Назначенные отдельно и особенно в высоких концентрациях они будут способствовать стимуляции ПОЛ. Ускорение свободнорадикального окисления лежит в основе противоопухолевого действия облучения. В связи с этим во время проведения лучевой терапии полезно усилить именно прооксидантное, лабилизирующее лизосомы, действие ретинола и его аналогов.

Таким образом, витамины А и С в зависимости от условий введения (дозы, длительности назначения, соче-

тания с другими терапевтическими средствами) могут оказывать разное влияние на устойчивость тканевых структур организма и опухоли к повреждающим факторам.

Разработка практических рекомендаций по назначению витаминов и определение наиболее эффективного их сочетания для комплексной терапии рака — насущная задача современной онкологии.

Глава V

ЛИПИДЫ И РОСТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Влиянию жиров пищи и их отдельных компонентов на бластомогенез посвящено множество работ [9]. В дальнейшем было установлено следующее.

Влияние липидов на индуцированный бластомогенез. Маложировая диета задерживает бластомную трансформацию клеток молочной железы (МЖ) под влиянием ДМБА [37]. При этом, если крыс кормить в равных количествах насыщенными и ненасыщенными жирами, частота РМЖ достоверно снижается у животных, получавших насыщенные жиры. По данным S. Selenskas et al. [81]), кукурузное, подсолнечное масла и лярд, содержащие до 60 % ненасыщенных жирных кислот (НЖК), увеличивают частоту возникновения и число РМЖ под влиянием ДМБА. Между тем рапсовое, кокосовое масла (в которых много насыщенных кислот) и говяжий жир почти не влияют на бластомогенез. По данным L. Cohen, D. Thompson [25], диета с высоким содержанием жиров, насыщенных (в основном) и ненасыщенных, не оказывала промоторного действия на индукцию РМЖ N-нитрозометилмочевинной. Не вызывала такого эффекта и диета с низким содержанием жиров.

Следовательно, стимуляция канцерогенеза в МЖ зависит не столько от количества жира в пище, сколько от его типа: при преобладании в пище ненасыщенных жиров стимулируется канцерогенез.

В результате увеличения в рационе содержания говяжьего жира (с 5 до 20 %) сокращается латентный период возникновения опухолей толстой кишки и увеличивается их число под влиянием 1,2-диметилгидразина и азоксиметана [75]. Имеет значение и жирнокислотный состав пищи. Так, вследствие включения в рацион мышей 17 % моноенового жира у них чаще появлялись опухоли, чем у животных, получавших то же количество насыщен-

ных жиров [22]. Более частое развитие рака толстой кишки (РТК) у потребляющих 20 % жировой рацион, который назначали лишь после прекращения введения канцерогена, свидетельствует о том, что при увеличении содержания жира в пище создаются условия не для инициации, а активации канцерогенеза [71].

Обнаружено учащение случаев развития РТК при бензопириновом канцерогенезе под влиянием жиров, содержащих много ненасыщенных жирных кислот (НЖК). Исследователи [45] объясняют это явление образованием активных метаболитов бензопирена под влиянием НЖК. Например, арахидоновая и линолевая кислоты усиливают гидроксилирование канцерогена в 4—5 раз, но стеариновая и пальмитиновая кислоты не влияют на окисление.

Значит, на активацию канцерогенеза в толстом кишечнике влияет не только общее количество жиров, но и степень их насыщенности. У больных РТК жирные кислоты также действуют как промоторы канцерогенеза, не влияя на инициацию. Изложенное относится и к случаям возникновения опухолей поджелудочной железы. Имеет значение скормливание животным рациона с высоким содержанием жира, но после (а не до) инъекции канцерогена [23]. Немаловажное значение имеет качественный состав жира: индуцированные азосерином опухоли возникают у крыс в 2 раза чаще, когда их кормят кукурузным маслом, а не насыщенным жиром [79].

Количество жира и его качественный состав играют большую роль в бластомогенезе, индуцированном ультрафиолетовым и рентгеновским облучением, а также в процессе гепатоканцерогенеза [43]. В первом случае, если в диете преобладали НЖК, укорачивался латентный период возникновения опухолей [17], а во втором случае при высоком содержании в пище жира опухоли возникают чаще.

Влияние липидов на рост перевиваемых опухолей. В результате изучения этого действия получены противоречивые данные. Так, одни исследователи установили, что при высоком содержании жира в рационе тормозится рост саркомы М-1 [3] и рака прямой кишки МА16 [88]. Другие [32], определявшие влияние 20 % интралипида на рост опухоли Льюис у мышей, напротив, обнаружили достоверное ускорение роста как локальных новообразований, так и метастазов. Применив этот препарат (20 % раствор по 1000 мл в течение трех дней) больным раком,

они отметили достоверное снижение иммунозащитных реакций организма.

Множество работ посвящено выяснению роли жирнокислотного состава липидов. Убедительно доказано, что НЖК в гораздо большей степени, чем насыщенные кислоты, ответственны за ускорение роста перевиваемых опухолей у мышей и крыс [58], а также, что при кормлении животных свободными НЖК больше сокращается жизнь опухоленосителей, чем при кормлении их насыщенными кислотами.

Влияние липидов на рост спонтанных новообразований. Результаты исследований, проведенных в основном на животных высокоразвитых линий, спонтанно болеющих РМЖ, однотипны. Показано, что при избытке жиров в пище учащается развитие этих опухолей [47]. Не столько важно количество, сколько качество жиров: именно НЖК в рационе потенцируют развитие РМЖ [58]. Высказано мнение, что данный феномен потенцирования вряд ли связан с нарушениями обмена эстрогенов, так как большие количества жира ускоряют развитие и других опухолей, в частности, гепатом, развитие которых мало связано с влиянием на них гормонов.

Однако при содержании животных на безжировой диете или диете с очень низким содержанием липидов укорачивается латентный период возникновения РМЖ [18], у животных появляются опухоли мочевого тракта [67].

Пока трудно объяснить, почему при резком ограничении жиров в пище ускоряется возникновение спонтанных новообразований. Но неблагоприятное влияние безжировой диеты (особенно диеты без НЖК) на рост и развитие здорового организма хорошо известно. Поэтому линолевую и линоленовую кислоты (которые не синтезируются в организме) и арахидоновую кислоту называют незаменимыми: они — неперенные структурные компоненты клеточных мембран. Причем две последние кислоты служат исходным субстратом для синтеза тканевых гормонов — простагландинов. Показано, например, что в результате длительного содержания мышей и крыс на рационе, лишенном НЖК, увеличивался митотический индекс эпителия кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, появлялись признаки гиперкератоза и гиперплазии эпителия [67].

Ускорение опухолевого роста избыточным количеством ненасыщенных жиров обусловлено действием такой ненасыщенной кислоты, как арахидоновая, и, следова-

тельно, увеличением синтеза простагландинов. Например, в опытах на мышах и крысах с перевиваемым РМЖ ускорение неопластического роста, вызванное большим количеством НЖК, устранялось путем введения аналога линолевой кислоты, тормозящего ее превращение в арахидоновую кислоту [51].

Таким образом, рацион с большим количеством липидов, особенно ненасыщенных, способствует росту различных злокачественных новообразований (индуцированных химическими канцерогенами, ультрафиолетовым и рентгеновским облучением), трансплантированных и спонтанных.

Влияние жирового рациона на частоту развития рака у людей. *Заболеваемость РМЖ.* Многочисленные исследователи определили прямую коррелятивную связь между потреблением жиров и заболеваемостью РМЖ в разных странах [5, 23, 57]. По данным J. Weisburger et al. [94], частота развития РМЖ и РТК увеличивается почти параллельно с ростом количества ежедневно включаемых в питание жиров.

Смертность от РМЖ в Англии во время второй мировой войны снизилась на 13 %, а потребление жира — на 18 %. После войны потребление жиров повысилось на 25 %, а через 12 лет смертность от РМЖ увеличилась на 14 % [30]. Среди вегетарианцев частота возникновения РМЖ достоверно меньше, чем среди обычно питающихся [57]. В Японии — стране с самой низкой смертностью от РМЖ — жиров употребляют в 2—3 раза меньше, чем, например, в Нидерландах и США [13]. Но среди женщин разных этнических групп самой Японии не обнаружено связи развития РМЖ с высоким потреблением ими жиров [55]. Географическое распределение частоты возникновения РМЖ в США коррелирует с различиями в употреблении жиров жителями различных районов [64]. Роль пищевых, а не генетических факторов подтверждается ростом смертности от рака у переселенцев в США из Японии [23]. Заболеваемость РМЖ в США, но не в Японии, в большей степени коррелировала с измененными условиями питания, чем с возрастом первородящих.

Между смертностью от РМЖ в постменопаузе и качественным составом потребляемых жиров существует положительная корреляция [78]. Но одни исследователи придают значение избыточному потреблению ненасыщенных жиров в увеличении риска возникновения РМЖ, а другие — потреблению насыщенных жиров. Увеличение

потребления липидов коррелировало, хотя и умеренно, с уменьшением продолжительности жизни больных. Однако продолжительность жизни больных локальным РМЖ или с регионарными метастазами не зависела от количества жира в их рационе, а относительный риск смерти больных с отдаленными метастазами увеличивался в 1,5 раза на каждые 1000 г/мес потребленного жира [46].

Следовательно, существует прямая зависимость между количеством потребляемых с пищей жиров и увеличением степени риска развития РМЖ.

Исключения из этой закономерности, вероятно, не случайны. Например, у жителей сельской местности Дании, несмотря на большее, чем у горожан, содержание жира в рационе, реже возникает РМЖ [15]. Однако негородское население употребляет больше растительной пищи, а это может накладывать отпечаток на заболеваемость.

Много жира потребляют и эскимосы. Тем не менее их заболеваемость РМЖ низкая. В жире употребляемых эскимосами в пищу морских животных содержатся эйкозопентаеновая и другие НЖК — ингибиторы синтеза простагландинов [56], которые играют важную роль в развитии РМЖ.

Заболеваемость раком половой сферы. Полагают, что высокий риск рака половой сферы связан с увеличенным потреблением жира — 40 % и более [36]. Выявлена прямая зависимость между увеличением риска поражения эндометрия, яичников, предстательной железы, смертностью и потреблением жира на душу населения [5, 93], особенно у пожилых [36].

Заболеваемость раком желудочно-кишечного тракта. Подавляющее большинство исследователей разных стран отмечают прямую коррелятивную связь между общим количеством потребляемых жиров и частотой возникновения рака толстой и прямой кишок (РПК) [23, 36]. М. Thompson et al. [90] предположили, что возникновение РТК связано именно с высоким содержанием жира и белка в пище, а не с присутствием в продуктах питания канцерогенов, так как между частотой развития РТК и количеством последних (в том числе нитрозаминов) в пище нет корреляции. Однако богатая жирами пища, по-видимому, препятствует возникновению рака желудка [49].

Одни исследователи [65] отмечают прямую зависимость между заболеваемостью РТК и потреблением насыщенных жиров и резко отрицательную при преобладании

нии в рационе растительных масел, другие, напротив, считают, что именно насыщенные жиры способствуют возникновению РТК и РПК [76], третьи эту связь отрицают вообще [16]. Установлено, например, что пища приверженцев секты мормонов, смертность которых от РТК на 34 % меньше, чем в целом по США, по количественному содержанию жира не отличается от пищи основного населения этой страны [61]. Факт, что не всегда удается установить взаимосвязь между заболеваемостью РТК и количеством потребляемых с пищей жиров, свидетельствует о том, что на заболеваемость РТК влияют другие факторы питания, особенно количество растительной пищи. В результате употребления овощей из семейства крестоцветных снижается риск развития РТК даже при большом потреблении жира [36, 75].

Ожирение и рак

Ожирение (увеличение индекса масса тела/рост) является фактором риска возникновения РМЖ и рака тела матки [4, 82, 93]. У больных РМЖ с массой тела до 60 кг рецидивов отмечается меньше, чем у больных с массой тела 60—70 кг, а выживаемость больных, у которых нет метастазов, в 2,6 раза больше [31]. При избыточной массе тела относительный риск развития РПК у мужчин и женщин возрастает в среднем в 3,3 раза [74].

По данным А. Nomura et al. [72], в течение 15 лет изучавшим влияние массы тела на степень канцерогенного риска у 8006 пожилых японцев, тучность во время обследования и прибавка массы тела с 25 лет положительно коррелируют только с повышением риска возникновения РПК у людей 65 лет и старше, а низкий индекс масса тела/рост связан с понижением риска развития рака желудка, но с повышением риска возникновения рака легкого.

Следовательно, переедание и ожирение являются факторами риска развития рака указанных локализаций. Однако G. Nems [48], проанализировав эпидемиологические данные по 18 странам мира, пришел к выводу, что между развитием РМЖ у женщин старше 60 лет и массой тела (степенью ожирения) нет устойчивой зависимости. Некоторые исследователи также не установили связи между количеством жировой ткани и возникновением РТК у женщин, но определили, что при увеличе-

нии массы тела в 50—79 лет относительный риск заболевания раком яичников уменьшается.

Не совсем ясны причины получения этих противоречивых данных. По-видимому, степень риска развития рака при ожирении в разном возрасте различна. Так, по результатам обследования 121 964 женщин в менопаузе риск возникновения РМЖ у тучных женщин был на 35 % меньше, чем у худых. Подобная закономерность выявлена и у 18-летних [96]. В менопаузе ожирение служит фактором риска возникновения РМЖ и рака тела матки [93].

К сожалению, авторы всех приведенных выше работ не указали виды РМЖ (ведь гистологическое строение таких опухолей зависит от состояния яичников, щитовидной железы, печени и надпочечников), при которых гормональный фон, а следовательно, степени ожирения и канцерогенного риска бывают различными.

Таким образом, несмотря на противоречивость сведений об избыточной массе тела как факторе риска возникновения РМЖ и РТК, большинство исследователей признает, что эти факторы взаимообусловлены. В основном не вызывает сомнений ведущая роль высокожировой диеты в бластомогенезе желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системе.

Каковы причины ускорения липидами роста злокачественных опухолей? Ими, как полагает В. М. Дильман [4] может быть развитие метаболической иммунодепрессии, то есть снижение реакций клеточного иммунитета в результате таких метаболических сдвигов, как повышение концентрации НЖК, холестерина, ЛПНП, инсулина в крови. Все эти изменения неспецифические, они возникают, когда главным энергетическим субстратом клеток становятся НЖК. Кроме того, рост опухолей, вероятно, ускоряется превышением интенсивности деления соматических клеток над свойственным им уровнем в результате увеличения в организме при ожирении содержания инсулина, соматомедина и ЛПНП. Эти же факторы угнетают деление Т-лимфоцитов и макрофагов. Инсулиновые рецепторы и эстрогены — медиаторы влияния липидов на скорость роста РМЖ у крыс [34].

Снижение некоторых показателей Т-клеточного иммунитета при использовании высокожировой диеты, особенно при преобладании в рационе НЖК, у человека и животных отметили и другие исследователи [84]. НЖК, включаясь в липиды клеточных мембран, изменяют их

текучесть, проницаемость, способность связываться с гормонами.

Изменение липидного состава биомембран может явиться ключом митогенных сигналов.

Роль НЖК, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран, для жизнедеятельности клетки имеет самостоятельное значение. Мы остановимся лишь на изменениях липидной фазы мембран при значительном поступлении в организм липидов. Увеличение содержания НЖК в клеточных мембранах стимулирует процессы ПОЛ в них, а избыточное накопление продуктов ПОЛ повреждает структурные компоненты клетки и нарушает их функции. Предполагаемое значение жиров в возникновении РМЖ и РТК некоторые исследователи связывают именно с образованием свободных радикалов и стимуляцией ПОЛ, а антиканцерогенное действие пищи объясняют активностью ее компонентов, обладающих антиоксидантными свойствами. Действительно, препаратами, снижающими окисление НЖК, тормозится развитие опухолей МЖ, индуцированных канцерогенами и спонтанно появившихся у мышей [1].

Промоторное действие НЖК возможно обусловлено увеличением образования из них простагландинов. Как отмечалось выше, индометацин — ингибитор синтеза простагландина E_2 — способствует замедлению роста РМЖ на фоне применения высокожировой диеты. В эту же схему укладывается и свойство пролактина ускорять индукцию опухолей МЖ, так как под его влиянием активируется липаза адипоцитов МЖ и, следовательно, увеличивается количество НЖК. Последние, в отличие от насыщенных кислот, необходимы для стимуляции пролиферации клеток [4, 97].

Ожирение связано с изменением продукции гормонов, их метаболизмом и рецепцией периферическими тканями. При ожирении увеличивается продукция эстрогенов у молодых и старых женщин и мужчин [24]. Повышение содержания половых стероидов может быть обусловлено низким уровнем гамма-глобулинов, связывающих стероиды [82].

В. Zumoff [98] отметил, что при ожирении введенный радиоактивный эстрадиол задерживается в организме женщин, но не мужчин. Это явление обусловлено существованием специфических рецепторов эстрогенов в жировой ткани женщин. Кстати, именно из-за активной рецепции гормонов жировой тканью у тучных женщин не

всегда можно обнаружить гиперпродукцию эстрогена и эстрадиола по их содержанию в крови. Скорость роста РМЖ у крыс в результате введения эстрогенов в большей степени снижается у животных, получавших диету с низким содержанием жира [34].

Увеличению относительного уровня эстрогенов придается значение в развитии не только РМЖ, но и рака предстательной железы, особенно в условиях питания так называемой «западной» диетой (в которой много жиров и мяса). Это может привести к гиперплазии эпителия протоков предстательной железы с последующим возникновением злокачественной опухоли [50].

При ожирении и повышении содержания жира в пище увеличивается секреция пролактина и инсулина [2]. У женщин-вегетарианок, относящихся к популяции с низкой заболеваемостью РМЖ, пролактина в крови значительно меньше, чем у питающихся смешанной пищей, у которых относительно меньше реабсорбируется эстрогенов. У вегетарианцев-мужчин более низкие ночные уровни гонадотропинов гипофиза и тестостерона, чем у принимающих смешанную пищу [50].

Несмотря на получение многочисленных данных эпидемиологических, эндокринологических и иммунологических исследований, роль отдельных гормонов и их взаимоотношений в механизмах развития злокачественных новообразований остается не совсем ясной. Тем не менее несомненно, что режим питания непосредственно влияет на гормональный фон организма. Однако еще предстоит приложить немало усилий, чтобы выяснить, от каких сторон гормонального дисбаланса при избыточном питании и ожирении зависят инициация и (или) стимуляция опухолевого роста.

И наконец, многие канцерогены являются жирорастворимыми соединениями, которые легко аккумулируются в жировой ткани. Поэтому при жировом рационе действие канцерогенов усиливается в результате увеличения их концентрации.

Заключение. Изучая влияние избытка липидов в рационе на рост различных экспериментальных (индуцированных химическими канцерогенами, ионизирующими излучениями, спонтанных и перевиваемых) новообразований и частоту их появления, смертность от рака желудочно-кишечного тракта, РМЖ, рака тела матки, предстательной железы у человека, подавляющее большинство исследователей получили схожие результаты по

стимуляции канцерогенеза большими количествами жира. В опытах на животных установлено ускоряющее опухолевый процесс действие ненасыщенных липидов, между тем по данным эпидемиологического обследования населения различий во влиянии насыщенных и ненасыщенных жиров не выявлено. По мнению К. Carroll et al. [23], у людей, в отличие от животных, имеет значение общее количество в пище жиров независимо от того, растительные они или животные и содержания в них жирных кислот.

Большинство исследователей одной из основных причин увеличения частоты возникновения РМЖ называют способность избытка липидов изменять соотношение пролактин/эстрогены. Однако высокожировая диета стимулирует рост и «гормононезависимых» опухолей. (Все же в строгом смысле слова гормононезависимых опухолей не существует. Например, половые гормоны влияют на канцерогенез в толстом кишечнике путем изменения функции печени и метаболизма желчных кислот.) Избыточная масса тела часто сочетается с пониженной функцией щитовидной железы и развитием РМЖ. Это необходимо учитывать при профилактике и лечении РМЖ [10].

При гиперлипемии угнетаются защитные реакции клеточного иммунитета. Немаловажную роль играет также стимуляция ПОЛ при высокожировой диете, так как накопление продуктов ПОЛ приводит к повреждению клеточных мембран, изменению их способности реагировать на гормональные и медиаторные сигналы.

Для активации бластомогенеза в толстой кишке существенно участие метаболитов желчных кислот. Во многом бластомогенез зависит от клетчатки, ее количества и вида. Особое значение в питании как факторы антиканцерогенеза имеют витамины-антиоксиданты.

Однако и при резком ограничении жиров в диете увеличивается канцерогенный риск, ускоряется развитие спонтанных новообразований у животных высококачественных линий. В результате резкого ограничения липидов в рационе не только снижаются энергетические ресурсы организма, но и затрагиваются многие другие функции. Это объясняется важной метаболической ролью входящих в состав липидов незаменимых НЖК (линолевой, линоленовой, арахидоновой).

Холестерол

Холестерол (Хс) поступает в организм с животными жирами. Роль Хс как канцерогена не доказана. Однако он может быть предшественником эндогенных бластоогенных метаболитов. Установлено свойство Хс ослаблять межклеточное взаимодействие в популяции опухолевых клеток, приводя к изменению скорости деления клеток и стимуляции метастазирования [37].

Влияние Хс на рост опухолей в эксперименте. После добавления Хс к рациону животных, подвергающихся воздействию некоторых химических канцерогенов, сокращается латентный период развития злокачественных новообразований и увеличивается их число [9, 26]. Однако установлению прямого влияния Хс на развитие таких опухолей препятствует различное содержание в диете насыщенных и ненасыщенных жиров, от соотношения которых непосредственно зависит частота развития опухолей [63]. Не обнаружено ускорения роста перевиваемой асцитной карциномы Эрлиха после добавления в пищу мышей 1 % Хс, несмотря на то, что содержание эстерифицированного Хс в сыворотке крови у животных увеличилось в 3—4 раза, а в асцитической жидкости было в 10 раз выше [40]. Включением 2 % Хс в рацион не ускорилось возникновение опухолей на коже мышей под влиянием УФ-облучения [17].

Таким образом, из-за немногочисленности экспериментальных данных невозможно сделать определенных выводов об особенностях влияния избыточного количества Хс на процесс канцерогенеза.

Достаточно полно изучена взаимосвязь гиперхолестеринемии (с учетом содержания Хс в пище) с частотой развития злокачественных новообразований у человека.

Предшествующая раку холестеринемия и частота появления злокачественных новообразований у человека. За 33 года до заболевания (из 1337 обследованных заболело 30 мужчин) содержание Хс в сыворотке у заболевших меланомами и раком легкого было сниженным, но относительно высоким оно было у заболевших раком головного мозга и мочевого пузыря [89]. За 20 лет до заболевания (из 2654 человек заболело 177) показатель кумулятивного риска смерти от рака оказался на 40 % большим у обследованных с полярными (наименьшими и наибольшими) значениями Хс, по сравнению с его средним уровнем в сыворотке [14].

Результаты проводимого в течение 16 лет неоднократного исследования содержания Хс в сыворотке крови 16 711 человек показали, что частота появления у них опухолей была наибольшей при самом низком уровне Хс ($<4,8$ ммоль/л), особенно у больных как раком легкого и раком желудка мужчин, так и у больных РМЖ, раком шейки матки и яичников [54].

Отмечена обратная зависимость (за 8 лет до развития злокачественных опухолей у 179 человек из 9824 наблюдавшихся) между уровнем холестерина и смертностью от рака больных 40—50 лет. При этом результаты многофакторного анализа риска развития рака (массы тела, гематокрита, курения, особенностей питания) свидетельствуют, что количество ХС как фактор риска играет самостоятельную роль. Для мужчин сельской местности он имеет меньшее значение, чем для горожан [41]. В результате 5-летнего наблюдения за 10 940 людьми, из которых 286 заболели раком, установлена достоверная обратная зависимость между содержанием Хс в сыворотке крови и частотой возникновения рака [68].

Об обратной связи между содержанием Хс и частотой возникновения рака, особенно РТК и РПК, свидетельствуют и данные других исследователей. Относительный риск развития рака у мужчин при содержании Хс в сыворотке $6,2—7,0$ ммоль/л $=2,66$, при уровне Хс выше $8,6$ ммоль/л снижается до $0,84$ [62].

Таким образом, вопреки ожидаемому, фактором онкологического риска является не высокий, а низкий уровень холестерина, особенно риска возникновения РТК. Причина этого не ясна. Вероятно, связь между низкой концентрацией Хс и раком вторична по отношению к низкой концентрации ретиноидов и развитию злокачественных опухолей [13, 62]. Предполагается также существование генетически обусловленной связи между понижением содержания Хс в крови и возникновением РТК [63].

Содержание Хс в организме онкологических больных. Содержание общего Хс у больных РМЖ в крови повышено, но снижено содержание Хс липопротеинов высокой плотности [19]. У большинства больных раком предстательной железы, яичников, больных лейкозами, саркомами, особенно на ранних стадиях, оно снижено [29, 33].

Гипохолестеринемия постоянно отмечается у мужчин, больных раком толстого кишечника [28]. Причем содер-

жание Хс в сыворотке крови операбельных больных РТК меньше, чем у оперированных по поводу других болезней толстого кишечника [66]. Даже у страдающих ишемической болезнью сердца в 63 % случаев начальный уровень Хс в крови при заболевании раком толстого кишечника ниже нормы. Между тем при раке других локализаций исходный уровень Хс был высоким, который и свойствен больным коронарной болезнью [77]. Возрастание смертности больных раком толстого кишечника с гипохолестеринемией нельзя объяснить только тем, что «лица с высоким содержанием Хс быстрее умирают от сердечно-сосудистых заболеваний» [33], так как на риск развития опухолей влияют множество факторов: возраст, вредные привычки, генетическая предрасположенность, особенности питания. Установлена связь пониженного уровня Хс с низкой концентрацией витамина А в сыворотке крови [33]. Сочетание большой массы тела с высоким содержанием Хс в крови в 2 раза и более ухудшает показатели 5-летней выживаемости на 32 % [87]. Риск возникновения рака и смертность от рака мужчин с низким уровнем Хс в 2 раза выше, чем мужчин с нормальным уровнем Хс [80]. Некоторые исследователи полагают, что гипохолестеринемия может быть косвенным маркером рака у мужчин старше 50 лет, особенно если она сочетается с низкой массой тела [28].

Содержание Хс в моче больных как доброкачественными, так и злокачественными опухолями колеблется в широких пределах, а у больных инфекциями мочевыводящих путей изменяется незначительно. Повышенная экскреция неэстерифицированного Хс с мочой отмечена у больных раком шейки матки и карциномой эндометрия, аденокарциномой предстательной железы, а также раком органов, продуцирующих стероиды, или органов-мишеней, чувствительных к стероидам [11]. Это может служить дополнительным диагностическим тестом. Увеличение уровня Хс отмечено и в фекалиях онкологических больных [60].

Обнаружено увеличение доли эфиров Хс в подкожной жировой ткани больных РМЖ и раком легкого [2].

Следовательно, рост злокачественных новообразований большинства локализаций сопровождается гипохолестеринемией, повышением экскреции Хс с мочой и фекалиями.

Установлено, что гипохолестеринемия — следствие роста опухоли, а не наоборот [83]. В свою очередь, низкий

уровень Хс, как правило, сочетается с низким уровнем ретинола. Может быть, это в большей степени связано с питанием, чем с развитием в организме злокачественной опухоли [35]. Гипохолестеринемия у больных РТК некоторые исследователи [66] объясняют усиленным транспортом Хс из плазмы в желчь с последующим его выделением с калом. Нельзя не учитывать и того, что Хс жадно «захватывается» интенсивно делящимися раковыми клетками для построения биомембран. Выявлено 8-кратное увеличение содержания эфиров Хс в мембранах опухолевых клеток [69]. Опухолевые клетки способны синтезировать Хс. Причем скорость биосинтеза Хс *de novo* в гепатоме, опухоли почек, лейкозных клетках [27] значительно выше, чем в окружающих тканях. Причиной накопления свободного Хс в опухоли может быть медленное его выведение [27].

Способность опухоли быть «ловушкой» Хс проливает свет на патогенез гипохолестеринемии у опухоленосителей. Однако роль гипохолестеринемии как фактора онкологического риска остается неясной. Общеизвестно, что повышение содержания Хс в крови предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых болезней, в связи с чем рекомендуются соответствующие меры профилактики. Но злокачественный процесс, как правило, начинается на фоне гипохолестеринемии. В связи с этим возникает вопрос: нужно ли стремиться к снижению уровня Хс в крови?

М. Splitz [86] писал: «В случае высокого содержания Хс в сыворотке... можно снизить его путем коррекции пищей, но, учитывая отрицательную корреляцию между злокачественной опухолью и содержанием Хс, неизвестно, нужно ли это».

Действительно, каким должно быть оптимальное (для профилактики рака) содержание Хс в пище, определить очень сложно, а данные литературы о влиянии Хс пищи на частоту появления злокачественных опухолей у человека противоречивы. Так, у больных предопухолевыми заболеваниями, длительно принимавших низкохолестериновую диету, реже и значительно позже появлялись злокачественные опухоли, чем у больных, которые не соблюдали эту диету [7]. Потребление продуктов, снижающих уровень Хс в крови, больными раком желудочно-кишечного тракта, тела матки и РМЖ несколько замедляло опухолевый рост [7]. Другие исследователи также указали на прямую зависимость содержания Хс в пище от

риска возникновения рака легкого и злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [21].

Однако L. Neilbrun et al. [52], изучив пищевой рацион 7539 человек, из которых 113 в течение 15 лет наблюдения заболели раком, не обнаружил какой-либо зависимости между содержанием Хс в пище и риском возникновения рака легкого.

И, наконец, есть данные, что снижение содержания Хс в диете ведет к возрастанию частоты развития рака желудочно-кишечного тракта [53].

Низкое содержание Хс в пище способствует снижению уровня Хс в крови. Тем не менее снижение содержания Хс в пище редко коррелирует с увеличением частоты злокачественных новообразований у людей. Напротив, чаще именно низкое содержание Хс в диете является фактором антиканцерогенеза. Видимо, не случайно, что вероятность возникновения рака толстого кишечника у строгих вегетарианцев (например, у членов некоторых религиозных сект) наименьшая. Итак, существует несоответствие между степенью онкологического риска и содержанием Хс в рационе. Особенно впечатляет относительно большая частота развития РТК у больных сердечно-сосудистыми болезнями с необычным для таких больных низким уровнем Хс в крови [33]. Однако установлен и факт меньшей частоты РТК у вегетарианцев, содержание Хс в крови которых низкое. По нашему мнению, длительная гипохолестеринемия лишь тогда способствует уменьшению онкологического риска, когда она обусловлена механизмами, не связанными с усилением экскреции Хс желчью.

По-видимому, не следует стремиться снижать содержание Хс в крови путем назначения препаратов типа линетол и других, содержащих НЖК, так как результатами экспериментальных и эпидемиологических исследований убедительно доказано увеличение частоты рака у людей, избыточно потребляющих НЖК [39]. Некоторого снижения уровня Хс в крови можно добиться корректирующей диетой (потреблением продуктов с низким содержанием Хс, увеличением в рационе количества растительной пищи). Так, заболеваемость РТК вегетарианцев, в пище которых мало Хс и много пектина, низкая.

Желчные кислоты

Одной из важнейших причин ускорения бластомогенеза в толстой и прямой кишках при богатом жирами

рационе является увеличение количества выделяемых из организма желчных кислот. Установлено, что концентрация желчных кислот прямо зависит от количества жира, поступающего в организм с пищей [90]. Пища с избыточным количеством жира увеличивает секрецию желчных кислот приблизительно в 2 раза и в 11 раз повышает их содержание в толстом кишечнике [20]. Изменение экскреции желчных кислот связано с увеличением количества жира независимо от того, растительный он или животный [75]. На соотношение различных фракций желчных кислот и их количество влияет качественный состав жира. Например, у крыс, получавших кукурузное и подсолнечное масло, в кале содержание дезоксихолевой и литохолевой желчных кислот значительно увеличивалось, а у крыс, которых кормили оливковым и кокосовым маслом, соотношение этих кислот и их количество оставались прежними [75].

Усиление бластомогенеза толстого кишечника желчными кислотами доказывается следующими фактами [5, 8].

Экспериментально установлено, что желчные кислоты ускоряют действие некоторых химических канцерогенов. Этот эффект желчных кислот хорошо прослеживается в опытах с диметилгидразином на крысах, которых оперировали так, чтобы содержимое двенадцатиперстной кишки попадало непосредственно в поперечно-ободочную кишку. Через 19 мес почти у всех животных образовывались аденомы или слизистые раки толстой кишки. Ни у одной из контрольных крыс они не обнаружены [99]. Такое явление некоторые исследователи объясняют тем, что по строению желчные кислоты похожи на полициклические ароматические углеводороды, а также тем, что, являясь сильными детергентами, они модифицируют ультраструктуру слизистой оболочки толстой кишки и она становится уязвимой для действия канцерогена.

Концентрация желчных кислот в кале людей с высоким риском заболевания РТК повышена [75, 90], особенно по сравнению с их концентрацией у вегетарианцев. Данные определения содержания в кале желчных кислот, их метаболитов, особенно соотношения кислот литохолевой/дезоксихолевой можно использовать в качестве показателей риска появления РТК и РПК [90], а также как важный маркер в диагностике РТК и РПК [73].

Количество желчных кислот в фекалиях больных РТК и РПК [49, 73] либо их отдельных фракций и метаболитов

тов повышено. Вместе с тем у всех больных РТК в сыворотке крови повышено содержание литохолевой кислоты [59].

Время продвижения пищи по желудочно-кишечному тракту у людей с повышенным риском заболеваемости РТК увеличено. Это способствует более длительному контакту слизистой оболочки толстого кишечника с желчными кислотами и увеличению их адсорбции [95]. Косвенно об усилении бластомогенеза под влиянием желчных кислот также свидетельствует увеличение заболеваемости РТК перенесших холецистэктомию.

У больных РТК и у людей с повышенным риском развития РТК (аденоматозом толстого кишечника) значительно увеличено число анаэробных микроорганизмов (кловстридий), ферменты которых способны расщеплять желчные кислоты и превращать продукты их метаболизма в канцерогенные соединения [90, 95]. Количество кловстридий коррелирует с риском озлокачивания аденом толстой кишки [49].

Активность фекальных бактериальных ферментов снижается при употреблении в пищу хлебных злаков, ацидофильных продуктов. При этом снижается и заболеваемость РТК животных, которым вводятся канцерогены [49] или продукты с потенциальным канцерогенным действием, в частности, метаболиты триптофана [44]. Отчетливую устойчивость безмикробных (содержащихся в стерильных условиях) мышей ко многим химическим канцерогенам, индуцирующим опухоли в кишечнике, некоторые исследователи объясняют отсутствием в кишечнике этих мышей бактерий, которые участвуют в образовании активных канцерогенных метаболитов [75]. Поскольку в фекалиях вегетарианцев исследователи не обнаруживали бактериальных мутагенов, а у основного населения находили их в 20 % случаев, S. Venitt [91] высказал даже мнение о ведущей роли анаэробной кишечной микрофлоры в этиологии РТК [91].

Заключение. Избыток жира в пище, усиливая секрецию желчных кислот, продукты распада которых обладают коканцерогенным действием, способствует стимуляции бластомогенеза в толстом кишечнике. Кроме того, избыток жира в пище изменяет микрофлору кишечника [75], ферменты которой ускоряют распад желчных кислот с образованием указанных выше продуктов [70]. Последние, в свою очередь, также служат важным фактором усиления риска возникновения РТК. Поэтому с целью

профилактики РТК в пище следует повысить содержание балластных веществ и снизить количество жиров, чтобы понизить концентрацию желчных кислот [49].

Увеличение секреции желчи и изменение микрофлоры кишечника являются звеньями патогенеза не только РТК, но и РМЖ. Например, под действием клостридий увеличивается содержание эстрогенов у 58 % больных РМЖ и лишь у 15 % здоровых [70]. По мнению S. Gorbach [44], микрофлора кишечника играет ключевую роль в обмене женских половых гормонов. Показано, что эстрогенные стероиды могут образовываться из желчных кислот [75].

На секрецию и метаболизм желчных кислот влияет содержание клетчатки в пище. У потребляющих диету с большим количеством растительных волокон в пище, концентрация мутагенов и желчных кислот, в частности литохолевой и деоксихолевой, в фекалиях снижена [75, 90]. Однако роль клетчатки заключается не только в этом. По данным литературы, большое количество клетчатки в пище — фактор антиканцерогенеза для человека.

Ниже рассмотрим роль клетчатки (и углеводов в целом) в бластомогенезе подробнее.

Глава VI

УГЛЕВОДЫ ПИЩИ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

В последние годы значительно возросла доля легкоусвояемых углеводов (сахара, белого хлеба, кондитерских изделий) в питании населения промышленно развитых стран. Вследствие этого, с одной стороны, увеличивается общая калорийность рациона и это способствует ожирению, а с другой стороны, — перенапрягается инсулярный аппарат организма. Отмечена закономерность между снижением толерантности к углеводам и учащением развития РМЖ, рака эндометрия, предстательной железы, почек [44]. S. Steely, D. Horrobin [38] обратили внимание на строгую корреляцию у старых женщин между смертностью от РМЖ и потреблением сахара (коэффициент корреляции = 0,9) и более слабую корреляцию — между смертностью от РМЖ и потреблением жиров. У молодых женщин подобная корреляция практически не улавливалась.

Методом «случай — контроль» было установлено, что развитие аденокарциномы желудка у человека ассоции-

руется с преимущественным употреблением пшеничных хлебобулочных изделий, сладостей, мяса при недостатке в пище овощей и фруктов [41]. Но в отношении возникновения рака поджелудочной железы отмечена обратная коррелятивная связь с потреблением углеводов [15].

На основании результатов анализа эпидемиологических данных группа экспертов Национальной академии наук США придает особое значение уменьшению содержания в пище легкоусвояемых углеводов для профилактики опухолей. Однако по этим данным трудно определить прямое усиление углеводами риска заболевания раком, так как избыток углеводов превращается в жиры, которые сами способствуют развитию канцерогенеза. Кроме того, пища человека — смешанная, поэтому и неизбежно наложение на действие углеводов других компонентов диеты.

Следовательно, в эксперименте можно так смоделировать диету, чтобы роль углеводов проявилась более наглядно. Приведем некоторые примеры.

Влияние изокалорийного рациона, содержащего 65 % глюкозы и 65 % сахарозы, изучено на мышах, которым за 3 нед до назначения этой диеты вводили диэтилнитрозамин: обнаружен промоторный эффект [22].

Интересные результаты получены в опытах: через 120 дней скормливания мышам декстрина или сахарозы (2,68 ккал/г массы тела) опухоли молочной железы возникали только у мышей, получавших корм с сахарозой [21].

При использовании в качестве энергетического субстрата декстрозы в адекватных количествах рост РМЖ не усиливался и не увеличивалась потеря массы тела животного [9]. А при добавлении мышам с асцитной карциномой Эрлиха в питьевую воду D-маннозы, D-рибозы или D-глюкозамина (но не глюкозы) подавлялось развитие опухолей и увеличивалась продолжительность жизни животных [13].

Таким образом, декстроза и различные моносахариды, но не сахароза, в изокалорийном рационе не вызывают промоторного или усиливающего рост злокачественных новообразований действия. Причина последнего явления еще не совсем ясна. Вероятно, определяемое эпидемиологическими исследованиями увеличение степени риска возникновения рака отдельных локализаций обусловлено не углеводами как таковыми (за исключением, по-видимому, сахара), а увеличением в результате

избыточного их потребления общей калорийности рациона.

Влияние диеты различной калорийности на рост злокачественных новообразований. При ограничении количества поедаемой пищи, то есть частичном калорийном голодании, уменьшается число индуцируемых канцерогенами (преимущественно ДМБА) опухолей и их метастазов у животных [8, 39]. Частота появления индуцированных новообразований зависит от времени частичного голодания, предшествующего введению канцерогена, и длительности ограничения рациона после его введения.

Пока не ясно, что играет первостепенную роль: общая калорийность пищи или же увеличенное в ней количество жира. Одни исследователи [34] потенцирующее действие рациона с высоким содержанием жира на канцерогенез в толстом кишечнике связывают не столько с повышением калорийности пищи, сколько с воздействием избытка жира на секрецию желчных кислот и увеличением их содержания в толстом кишечнике. Другие исследователи [5, 28] полагают, что калорийность пищи играет большую роль, чем содержание в ней жира, так как у животных, получающих высококалорийный рацион, возникает больше опухолей, чем у находящихся на изокалорийной диете, но с разным содержанием жира в пище.

Частота развития спонтанных опухолей различной локализации и лимфолейкозов у мышей независимо от пола снижается при уменьшении калорийности диеты [28, 42]. Напротив, при избыточном кормлении учащаются случаи развития спонтанных новообразований [35].

Значит, путем ограничения калорийности рациона можно уменьшить частоту появления не только индуцированных, но и спонтанно возникающих злокачественных новообразований. Увеличение калорийности пищи (жирами, белками или углеводами) также способствует учащению возникновения некоторых форм рака у человека [19, 36], исключая рак желудка, который чаще возникает при недостаточно калорийном питании — потреблении картофеля в большом количестве и ограниченном приеме молочных жиров [18].

Крайне сложен вопрос о влиянии питания на уже развившиеся злокачественные опухоли. Действительно, рост некоторых быстрорастущих сарком задерживается при ограничении рациона [2, 3], а при высококалорийном питании возможно усиление роста трансплантированных сарком [27]. Но скорость роста перевитых опухолей у

животных значительно выше, чем злокачественных опухолей у человека, и резкое ограничение притока питательных веществ неизбежно отразится на темпах роста трансплантированных опухолей. В связи с этим скорее должно удивлять то, что, несмотря на снижение темпов роста опухоли, продолжительность жизни опухоленосителя, рацион которого ограничен, не только не увеличивается, но и даже уменьшается [31].

Следовательно, ограничение питания неблагоприятно отражается в первую очередь на самом опухолевом организме. Так, у мышей с перевитой саркомой при полном голодании 24 или 96 ч снижаются масса тела и включение тимидиновой метки в ДНК печени, а масса опухоли нарастает параллельно контролю, то есть опухоль начинает больше потреблять жизненно важных компонентов тканей хозяина [20]. Более того, по данным [37], изучавшим острое голодание крыс с перевиваемыми гепатомами, карциносаркомой Уокера и саркомой Йенсена, рост опухоли у голодающих крыс ускорялся в 3—4 раза, по сравнению с их ростом у интактных животных. Сразу же после перевода животных на обычный рацион скорость роста опухолей замедлялась. Интересны также сведения о проявлении антиметастатического эффекта ограничения питания, но только после (или до и после) удаления первичной опухоли у больных без метастазов [3].

Не может не обратить на себя внимание факт значительного снижения клеточного иммунитета при росте злокачественных новообразований у животных, даже когда предшествующее появлению опухоли частичное голодание способствовало уменьшению «выхода» новообразований. Иммунодепрессия — постоянный спутник любой злокачественной опухоли, независимо от вида применяемой диеты.

Наконец, животные с опухолями намного хуже переносят различные терапевтические и хирургические воздействия, если содержатся на ограниченном рационе питания.

Таким образом, несмотря на защитную роль частичного ограничения калорийности пищи в стадии промоции как индуцированного, так и спонтанного канцерогенеза, частичное голодание организма с уже растущей злокачественной опухолью нежелательно. Однако определить, необходимо ли полноценное калорийное питание, можно лишь по результатам тщательного изучения особенностей

энергетического обмена организма, пораженного опухолью. Кроме того, уже накоплен немалый опыт применения дополнительного (парентерального) питания онкологических больных.

Роль пищевых волокон в бластомогенезе. Пищевые волокна (кроме легнина) являются углеводами и под действием кишечной микрофлоры распадаются. В опытах на животных обнаружено как стимулирующее, так и ингибирующее влияние пищевых волокон (целлюлозы, гемицеллюлозы, пектина и др.) на образование опухолей толстой кишки.

Существует несколько возможных причин получения противоречивых результатов исследований. Одна из них — зависимость влияния от дозы канцерогена: защитное действие клетчатки проявляется при низких концентрациях канцерогена [6]. Вторая причина — различная способность клетчатки разных видов усиливать секрецию желчи [34] или связываться с желчными кислотами [28]: желчные кислоты стимулируют пролиферацию эпителия кишечника [25], свое токсическое действие на клетки толстой кишки желчные кислоты оказывают только в растворенном состоянии, а вследствие понижения pH среды или повышения концентрации Ca^{2+} , способствующих выпадению их из раствора, снижается токсический эффект [33]. Третья причина — особенности изменений бактериальной флоры под влиянием растительных волокон различных видов. Четвертая причина — изменения кислотности кишечного содержимого: при повышении pH содержимого усиливается коканцерогенное действие продуктов распада желчных кислот [40]. Эти данные интересно сопоставить с результатами эпидемиологических исследований смертности от РТК разных этнических групп населения с изменениями у них pH фекалий: как и в экспериментальных исследованиях, повышение pH фекалий прямо коррелировало с показателями смертности от РТК [45]. Пятая причина — присутствующие в растительной пище наряду с клетчаткой антиоксиданты (в том числе витамины), индольные соединения (индолы крестоцветных — капусты и др.) активируют микросомные оксидазы, участвующие в метаболизме химических канцерогенов [44].

Что касается влияния клетчатки на частоту образования спонтанных опухолей, то в единичных исследованиях обнаружено, что клетчатка урежает появление спонтанных опухолей печени [30], а работ по изучению влияния

клетчатки на рост трансплантированных опухолей мы не встретили вовсе.

Таким образом, роль клетчатки в индуцированном канцерогенезе сложна. На особенности этого процесса влияют различные факторы. Трудно также оценить значение растительных волокон в бластомогенезе у человека, так как пища человека всегда смешанная.

Тем не менее на основании результатов обширных эпидемиологических обследований населения регионов с высокой и низкой заболеваемостью РТК можно утверждать, что пища с большим количеством растительных волокон защищает организм от развития РТК [4]. Напротив, при недостаточном потреблении волокнистой пищи, в частности хлебных злаков, повышается риск заболевания РТК и РМЖ. Например, за 13 лет изучения особенностей питания пожилых людей из 265 118 обследованных от рака умерло 3912 человек. У последних частота развития РТК и РПК (но не рака желудка) отрицательно коррелировала с количеством потребляемой ими клетчатки [23].

Одни исследователи придают значение видовым особенностям клетчатки разных растений [7], другие указывают, что частота возникновения РТК обратно пропорциональна количеству всей потребляемой клетчатки и массе кала, независимо от вида растений [11], третьи особое место отводят различным сортам капусты, при употреблении которой снижается риск возникновения РТК [19].

При увеличении количества клетчатки в пище соответственно возрастает масса кала. В результате снижается концентрация имеющихся (нитрозамины) и потенциальных (метаболиты желчных кислот) канцерогенов в кишечнике. С ускорением движения кишечного содержимого благодаря клетчатке также снижается возможность синтеза канцерогенов. У принимающих вегетарианскую диету масса фекалий больше, что прямо коррелирует с низкой частотой встречаемости РТК у вегетарианцев [29], и pH кала меньше, чем у принимающих смешанную пищу [14]. А подкислением содержимого толстого кишечника пищевой клетчаткой предупреждается превращение желчных кислот и холестерина в соединения с канцерогенной активностью.

Обратная зависимость между частотой возникновения РТК и других опухолей и количеством потребляемых свежих фруктов и овощей обусловлена не только содержа-

нием в них клетчатки, но и, вероятно, еще в большей степени, концентрацией в растительной пище витаминов [19].

Следовательно, необходимо увеличить потребление растительных продуктов с целью профилактики учащающихся заболеваний РТК и РПК. Кроме того, содержащиеся в свежих овощах и фруктах витамины-антиоксиданты (С, Е, Р, β -каротины) важны как для профилактики, так и для лечения рака.

Заключение. В последние годы возрос интерес к связи между питанием и развитием рака. Для раскрытия этой связи исследователи используют эпидемиологические корреляции, данные проспективного изучения отобранных популяций и диеты больных раком. Практическое значение подобных исследований — разработка рекомендаций для профилактики рака и предупреждения метастазирования злокачественных опухолей.

Тучность, высокое содержание жира в пище, недостаточное потребление клетчатки, низкое содержание в пище витамина А и употребление овощей, бедных витамином С, — факторы риска возникновения опухолей у человека [46]. Определяющим фактором для процесса канцерогенеза толстой кишки является соотношение жир/сырые волокна [16]. Известно, что РТК свойствен населению индустриальных стран, потребляющих много животных жиров. Если в пище мало животных жиров и много растительных волокон, частота возникновения РТК снижается. Жители Финляндии, употребляющие в 3 раза больше клетчатки, чем жители Нью-Йорка (при равном количестве в пище жиров), реже болеют РТК [34, 47]. По эпидемиологическим данным, в США питание обуславливает развитие рака у 40 % мужчин и 60 % женщин [43].

Но единого мнения о путях снижения онкологического риска нет. Пессимисты считают, что нельзя рекомендовать конкретный состав диеты, который бы снизил риск возникновения опухоли. Однако уже существует программа профилактики РТК, РПК и РМЖ, принятая Национальной академией наук США, в которой для уменьшения риска развития рака этих локализаций предлагается в основном снизить, причем с самого детства [47], потребление жира с 40 до 30 % общей калорийности рациона [17, 24, 32].

Результаты сравнительного изучения связи (регрессионного анализа по 43 странам мира) между «пищевыми

показателями», потреблением табака, экономическим состоянием и стандартизированной по возрасту смертностью от рака легкого показали, что калории пищевых жиров наиболее достоверно связаны со смертностью от рака легкого [47].

В СССР с рекомендациями ограничить потребление жиров и углеводов с целью «метаболической реабилитации» онкологических больных и уменьшения частоты развития метастазов выступают В. М. Дильман и др. [1]. По мнению D. Countuguer [12], нужно особенно ограничить потребление быстровсасывающихся сахаров.

Низкое содержание в пище жира (и белка) наряду с большим количеством в ней соли, повышенной концентрацией нитратов, недостатком свежих фруктов и овощей — факторы риска развития рака желудка [11].

Некоторые исследователи полагают, что можно полностью отменять жиры при лечении больных раком [10]. С этой, крайней, точкой зрения нельзя согласиться, потому что входящие в состав липидов НЖК относятся к незаменимым факторам питания.

Следовательно, как при составлении рациона больных раком, так и в целях профилактики рака необходимо ограничивать общее количество жира в пище.

Существен вопрос о роли в канцерогенезе гидрогенизированного жира (маргарина), потребление которого в последнее время резко возросло. О влиянии маргарина на индуцированный канцерогенез и рост трансплантированных опухолей у исследователей сложилось противоречивое мнение. Маргарин содержит много измененных жирных кислот, включающих двойные транс-связи, вместо естественных двойных цис-связей. В опытах на животных показано, что транс-жирные кислоты связываются фосфолипидами клеточных мембран. В результате нарушается функция митохондриальных ферментов, разобщается окислительное фосфорилирование, резко увеличивается гемолиз эритроцитов [26, 84 — гл. V].

Таким образом, больным раком, у которых энергетическое голодание тканей постоянно, употреблять маргарин, ухудшающий биоэнергетические процессы, нежелательно.

Исходя из защитного действия клетчатки от РТК, РПК, рака поджелудочной железы, населению, наряду с ограничением потребления жиров, следует рекомендовать увеличить количество волокнистой пищи. Особенно важно включать в рацион овощи семейства крестоцвет-

ных, в которых много клетчатки (капуста), а также овощи, богатые каротином (морковь), цитрусовые, содержащие много витамина С [32]. Наиболее убедительным аргументом этих рекомендаций служат результаты снижения онкологического риска у людей, особенно курильщиков, регулярно потреблявших желтые и зеленые овощи [23].

Глава VII

БЕЛКИ, АМИНОКИСЛОТЫ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Влияние различного количества белка в рационе на риск развития рака у человека. Проанализировав многочисленные и противоречивые результаты ретроспективных и корреляционных эпидемиологических данных, Д. Г. Заридзе [1] и другие исследователи [17, 21] пришли к выводу, что увеличение потребления мясных продуктов, как правило, сопровождается увеличением заболеваемости РТК и РПК. Прямо противоположного мнения Т. Нигауата [15], который на основании результатов ретроспективного эпидемиологического исследования опросным методом установил, что при ежедневном включении в рацион мяса значительно уменьшается заболеваемость РТК и РПК.

Противоречивы данные и о влиянии питания на появление и развитие рака желудка: одни исследователи утверждают, что больные раком желудка редко употребляют овощи и часто мясо [22], другие считают, что развитию рака желудка способствует диета, богатая углеводами и бедная белками [8].

Вследствие постоянного употребления мяса и рыбы у населения юга США значительно повышается риск развития рака полости рта и глотки [27].

Риск возникновения рака поджелудочной железы, по данным одних исследователей [15], значительно увеличивается при ежедневном употреблении мяса, но, по данным других [13, 17], постоянное включение в рацион мяса не влияет на заболеваемость раком поджелудочной железы.

Установлена положительная корреляция смертности от РМЖ [14], рака яичников [16] и повышенного потребления животных белков.

Итак, по данным эпидемиологических исследований трудно сказать что-либо определенное о влиянии богатой

белками диеты на риск развития опухолей той или иной локализации.

Вместе с тем при длительной белковой недостаточности развивается так называемая белковая дистрофия печени — один из основных факторов риска возникновения рака печени. В эксперименте на животных также показана важная этиологическая роль недостаточного белкового питания в гепатоканцерогенезе, индуцированном афлатоксином В₁ [18].

По-видимому, на заболеваемость раком влияет не только, или даже не столько, излишнее количество белка в рационе, сколько высокое содержание в нем жира, так как обычно увеличение потребления мяса сопровождается и повышенным потреблением жиров. Несомненно сдерживающее влияние на заболеваемость раком растительной пищи, содержащей клетчатку и витамины.

Чтобы выяснить роль избыточного или недостаточного количества белка в рационе в «чистом виде», рассмотрим влияние высоко- и низкобелковой диеты на рост злокачественных опухолей в эксперименте.

Роль диеты с различным содержанием белка в пище в химическом канцерогенезе еще неясна. В результате ограничения белка в рационе при воздействии на организм одних химических канцерогенов отмечается защитное влияние, а при применении других канцерогенов ускоряется бластомогенез. Более того, в зависимости от условий введения одного и того же канцерогена и времени перевода животных на высоко- или низкобелковую диету результаты эксперимента оказываются различными.

Почти нет сведений о роли видовой принадлежности используемого белка в индуцированном канцерогенезе, а она может быть неодинаковой. Интересно, что диета с высоким содержанием белка и жира и без канцерогенов (рацион специально проверялся на присутствие в нем каких-либо канцерогенных веществ), в целом увеличивая продолжительность жизни животных, вместе с тем способствовала появлению опухолей [11]. Эти данные свидетельствуют о самостоятельной, то есть без видимого участия канцерогенов, роли таких компонентов питания в этиологии рака.

Влияние высоко- и низкобелковой диеты на рост опухолей в эксперименте. У мышей, получавших диету с ограниченным количеством белка (8—10 % казеина вместо 20 % в норме), рост карцином в ранний период после

инокуляции опухолевых клеток замедлялся [6]. Однако в дальнейшем скорость роста различных перевиваемых опухолей изменялась неодинаково: быстрее увеличивалась масса карциномы 81В, не изменялась скорость роста карциномы легкого Льюис, замедлялся рост раковой опухоли мочевого пузыря и гепатомы Морриса 3924А [12, 26]. При избытке в пище белка быстрее увеличивалась масса РМЖ у мышей [6], а при белковом голодании рост этой опухоли не изменялся.

Столь же неодинаковы результаты исследования влияния малобелковой диеты на метастазирование опухолей: такая диета способствует более раннему метастазированию РМЖ [7], но не влияет на частоту возникновения метастазов рака мочевого пузыря [12] и, напротив, задерживает метастазирование гепатомы Морриса 3924А [26].

Работы, посвященные изучению влияния различного содержания белка в диете на время появления и рост спонтанных новообразований, единичны. По данным P. Carda et al. [7], мыши со спонтанным РМЖ умирали раньше, если содержались на рационе как с избытком (27 %), так и с недостатком (9 %) белка, чем мыши, получавшие его нормальное количество (18 %).

Следовательно, при низкобелковой диете рост одних новообразований ускоряется, а других затормаживается. Однако у животных с опухолями всегда уменьшается масса тела.

Причины подобных различий неясны. По-видимому, они кроются в особенностях белкового и аминокислотного метаболизма данной опухоли, потребности организма в отдельных аминокислотах, которые могут быть различными. Например, при ограничении содержания фенилаланина в пище угнетаются развитие асцитного лейкоза L 1210 [20] и метастазирование подкожно перевиваемой рабдомиосаркомы [5]. В свою очередь, вследствие введения фенилаланина, метиона и тирозина в количествах, превышающих физиологические, ускорялось развитие РМЖ и фибросаркомы [6]. Однако частота развития индуцированных метилхолантеном злокачественных опухолей при дефиците в пище фенилаланина и тирозина была большей, чем в контроле: все животные погибали на 4 мес раньше [28].

Еще примеры. В результате длительного введения крысам с саркомой Йосида в физиологических дозах аминокислот с разветвленной цепью — лейцина, изолейцина,

валина — увеличивалась продолжительность их жизни на 32 % и уменьшались опухоли [25]. Между тем у мышей, не получавших изолейцин, опухоли росли медленнее, а у находящихся на диете без лейцина опухолевый рост ускорялся [28].

В клинической практике вследствие ограничения в диете незаменимых аминокислот уменьшались опухоли, но и снижалась масса тела больных раком. Развитие меланомы задерживалось при уменьшении содержания в пище фенилаланина и тирозина. Однако у больных лейкозами детей при увеличении содержания этих аминокислот в пище учащались ремиссии.

Итак, изменение скорости роста злокачественной опухоли зависит не только от общего количества белка в пище, но и от его качественного состава, от присутствия в нем отдельных незаменимых аминокислот или, напротив, от их дефицита. К сожалению, из-за малочисленности данных невозможно сделать определенных выводов о роли качественного состава потребляемых белков в blastomagenese. Однозначны лишь данные литературы о влиянии недостатка липотропных факторов (холина и метионина) на канцерогенез печени.

У крыс, получавших 24—100 нед диету без холина, отмечались предопухолевые изменения в печени. Введением нитрозодиэтиламина эти изменения усиливались и создавались условия для образования аденокарцином печени. У животных же, содержащихся на полноценном по холину рационе, такие явления были слабо выражены [24, 29]. Питание, дефицитное по метионину, лизину, треонину и витаминам-антиоксидантам, не только учащает и ускоряет индукцию опухолей афлатоксином В₁ и нитрозопиперидином, но и расширяет спектр поражаемости органов [3].

Интересны также данные об ингибировании метионином blastomagenese, индуцируемого рентгеновским облучением, и об урежении появления спонтанных опухолей у крыс, которые в течение всей жизни получали метионин в дозе 200 мг/масса тела в сутки [2].

Диета без холина и метионина способствовала развитию неопластических узелков в печени и в последующем гепатоцеллюлярного рака даже без участия какого-либо канцерогена. Если же в холин-метиониндефицитный рацион добавляли эти липотропные вещества, то гепатомы не возникали [18]. Однако на возникновение РМЖ и РТК недостаток холина и метионина не влиял [24].

Таким образом, холин-метиониндефицитная диета может играть роль промотора при гепатоканцерогенезе. Одна из причин этого явления — значительное усиление процессов ПОЛ-клеточных мембран при недостатке липотропных факторов [19]. Метионин — антиоксидант, липотропный агент и универсальный антимуtagen. В связи с этим, по-видимому, целесообразно применять метионин для профилактики рака [2], особенно у людей с доминантно-наследственной предрасположенностью к ретинобластоме, полипам кишечника и другим опухолям [4].

Заключение. Несмотря на удручающую противоречивость работ, в которых опубликованы результаты изучения роли количественного и качественного состава белков пищи на бластомогенез (за исключением исследований влияния метионина на гепатоканцерогенез), данные о влиянии на развитие рака высокобелковой диеты, применяемой на фоне действия различных лечебных средств, однозначны.

Лучший лечебный эффект метотрексата был достигнут у крыс с карциносаркомой Уокер при содержании животных на диете с нормальным содержанием белка, чем при их содержании на безбелковом рационе [9]. Под влиянием циклофосфида уменьшалось количество метастазов в легкие только у животных, которым скармливалась пища с нормальным количеством белка, а осложнения химиотерапии гораздо чаще отмечались у животных, получавших безбелковый рацион [26]. Эффективность химиотерапии J. Daly et al. [9] объясняют усилением пролиферации опухолевых клеток и, следовательно, увеличением их чувствительности к препаратам. Отмечено также значительное уменьшение размеров карциномы Эрлиха у мышей во время их лечения глутаминазой-аспарагиназой, если животные содержались на нормальной или высокобелковой диете. Столь же однозначны и результаты хирургического вмешательства: после субтотальной нефрэктомии масса асцитной карциномы Эрлиха увеличивалась, если животные получали малобелковый рацион [23]; после адреналэктомии и насильственном кормлении рост карциносаркомы Уокер тормозился; у крыс-опухоленосителей, получавших малобелковый рацион, послеоперационный шов был непрочным [10].

Таким образом, опыты на животных с перевиваемыми опухолями несомненно свидетельствуют о пользе полноценного или даже увеличенного белкового рациона при противоопухолевом лечении различных видов.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЗАТРАТЫ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ РАКЕ

Глава VIII

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ РАКЕ —

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) при раке. Окислительные свободно-радикальные процессы легко инициируются в фосфолипидах клеточных мембран, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты. Процесс ПОЛ клеточных мембран непосредственно связан с содержанием в них свободных радикалов [27]. Мембраны живых клеток очень чувствительны к продуктам ПОЛ — липоперекисям. Накапливаясь в мембранах лизосом, перекиси липидов понижают их стабильность вплоть до разрушения. Нарушается микросомная система детоксикации клеточных ядов. Особенно чувствительны к продуктам ПОЛ митохондрии [12]. Высокая ненасыщенность входящих в состав митохондрий фосфолипидов обуславливает повышенную склонность этих липидов к перекисному окислению.

Увеличение содержания продуктов ПОЛ обнаружено в печени, почках и мозге животных с индуцированными химическими канцерогенами, перевиваемыми и спонтанными опухолями. Причем уровень продуктов ПОЛ нарастает по мере прогрессирования заболевания [11, 17, 20, 31]. По нашим данным [19], содержание малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта ПОЛ — в гомогенатах и митохондриях печени крыс с саркомой 45 в стадии интенсивного роста опухоли увеличено, по сравнению с их количеством в нормальной печени, соответственно на 42 и 28 % ($p < 0,01$). Уровень диеновых конъюгатов в гомогенатах печени у этих животных увеличивался незначительно, а в митохондриальной фракции практически оставался без изменений (различия статистически недостоверны).

С экспериментальными данными согласуются результаты клинического исследования. Так, у больных раком желудка установлено достоверное повышение концентрации диеновых конъюгатов и МДА в сыворотке крови. Причем уровень продуктов ПОЛ возрастал при увеличении опухоли [5]. Подобные результаты определения содержания МДА и диеновых конъюгатов в сыворотке кро-

ви мы получили у больных раком желудка II—III стадии.

Следовательно, при росте различных новообразований содержание продуктов ПОЛ в тканях организма увеличено.

К сожалению, единого мнения об уровне ПОЛ в самих злокачественных опухолях нет. Если одни исследователи на основании факта снижения уровней МДА и гидроперекисей липидов приходят к выводу о снижении интенсивности ПОЛ в злокачественных опухолях человека и животных [12, 17, 20], то другие указывают на стимуляцию ПОЛ [31, 39].

Необходимо знать свободно-радикальные механизмы окисления липидов в злокачественных опухолях для разработки лечебных мероприятий. Б. Н. Лю [18] на основе данных гипероксического состояния клеток периферической зоны опухолей считает, что усилением гипероксии (путем гипертермических воздействий, применения антибиотиков) и пероксидации можно добиться повреждения опухоли.

Антиоксидантная система защиты от ПОЛ при раке. Свободнорадикальное окисление в организме регулируется системой биоантиоксидантов [27]. Антиоксиданты (АО) защищают мембранные структуры от свободно-радикального окисления [12], ингибируют процесс ПОЛ в них [11]. Антиокислительная активность липидов коррелирует с противоопухолевым эффектом химиотерапевтических препаратов и устойчивостью тканей к повреждающему действию облучения [4, 21].

В АО-систему включены: антирадикальная цепь, представляющая поток H^+ от биологического окисления (β -окисления жирных кислот, пентозофосфатного пути, цикла Кребса) к ингибиторам-гасителям радикалов — глутатиону-SH, витаминам С и Е, убихинону [6]; ферменты (супероксиддисмутаза, церулоплазмин, каталаза и пероксидазы, в частности глутатионпероксидаза, и другие), а также селен, биогенные амины — серотонин, путресцин [48], ионы Fe^{2+} , некоторые гормоны — стероидные, тироксин [27].

Склонность липидов к аутооксидации зависит не только от уровня АО, но и фосфолипидного состава клеточных мембран [11].

Ферментативная антиоксидантная защита. Основными ферментами АО-защиты являются: супероксиддисмутаза (СОД) и церулоплазмин — «гасители» супероксид-

ного радикала кислорода (O_2^-); каталаза и пероксидазы, обрывающие развитие цепи свободно-радикального окисления удалением перекисей; глутатионредуктаза, катализирующая восстановление гутатиона при участии восстановленных никотинамидных коферментов. Большая часть O_2 , диффундирующего в клетки, в цепи тканевого дыхания цитохромоксидазой восстанавливается до воды. Значительная часть O_2 , однако, метаболически активируется в супероксид, пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH\cdot$) или синглетный кислород (1O_2). Обычно токсическое действие радикалов кислорода предупреждается клеточной противокислородной защитной системой — неферментативной (особенно витамином Е и убихиноном) и ферментативной (в первую очередь, СОД и каталазой).

СОД выполняет главную функцию обезвреживания O_2^1 в клетке. Об активности СОД в опухолях опубликованы разноречивые данные: одни исследователи [13, 22, 52] определяли низкую, а другие — высокую активность фермента [31], особенно Cu-Zn-СОД [44]. I. Mavelli et al. [47], изучив активность СОД во множестве солидных опухолей животных и человека, а также в трансформированных клетках культур тканей, показали, что в них активность фермента может значительно отличаться от таковой в гомологичной ткани (и в сторону увеличения, и в сторону снижения) либо быть с ней одинаковой.

Следовательно, СОД-активность злокачественных клеток не является главным фактором, определяющим устойчивость этих клеток к токсическому действию супероксидного радикала кислорода.

В печени животных с различными перевиваемыми опухолями, по данным A. Vonella et al. [52], СОД-активность ниже, чем в нормальной печени. У крыс с лимфосаркомой Плисса она уменьшается уже на вторые сутки [16]. Однако в печени животных с раком легкого Льюис СОД-активность остается высокой [31]. Отмечены также качественные и количественные изменения изоферментного спектра СОД [16]. При развитии опухолей активность Cu-Zn-СОД и Mn-СОД в печени изменяется неодинаково: снижается активность вначале Cu-Zn-СОД, позже — митохондриальной Mn-СОД [50].

Сведения об активности фермента в эритроцитах крови онкологических больных достаточно противоречивы: отмечены повышение активности фермента у больных раком ротовой полости [42], нормальная его активность

у больных раком внутренних органов, в том числе раком желудка [49]. И все же большинство исследователей сообщают о низкой активности СОД, особенно при метастазировании опухолей [51].

По нашим данным, активность СОД в митохондриях печени и эритроцитах крыс с саркомой 45 в стадии интенсивного роста опухоли несколько выше, чем у здоровых крыс. Но в терминальном периоде она значительно снижается: если в стадии интенсивного роста опухоли активность СОД в эритроцитах $= 4,54 \pm 0,33$, то накануне гибели животных $= 2,44 \pm 0,4$ ед/г Нв ($p < 0,001$). Активность фермента в эритроцитах больных раком желудка II—III стадии ниже нормы почти в 2 раза.

Таким образом, несмотря на некоторые исключения, способность тканей организма противостоять токсическому действию супероксидного радикала кислорода нарушена, по крайней мере, при запущенной болезни.

Церулоплазмин. Помимо СОД, защита от O_2^- осуществляется Си-содержащим белком — церулоплазмином. В отличие от локализующейся в биомембранах СОД, церулоплазмин с помощью меди восстанавливает O_2^- до H_2O_2 в крови. Но его способность дисмутировать O_2^- ниже, чем СОД [51]. Церулоплазмин также стимулирует кроветворение, играет ключевую роль в обмене меди, участвует в нейроэндокринной регуляции, вероятно, путем изменения уровня биогенных аминов в крови. Иммунозащитный эффект церулоплазмينا больше, чем зимозана [3, 23].

Факт увеличения активности церулоплазмينا в крови онкологических больных общепризнан [23, 32]. При успешном лечении содержание церулоплазмينا в крови снижается [32, 51]. Повторная гиперцерулоплазминемия свидетельствует о присутствии в организме живых латентных опухолевых клеток. Механизм гиперцерулоплазминемии у больных раком не изучен. Поскольку этот α_2 -глобулин синтезируется в печени, возможно, высокое содержание церулоплазмينا в крови — результат повреждения или гибели гепатоцитов.

Глутатионпероксидаза. Это селеносодержащий фермент, удаляющий при дисмутации O_2^- перекись водорода. Участвует в поддержании стационарной концентрации перекисей липидов в тканях. Перекиси разрушаются этим ферментом без образования свободных радикалов. Благодаря этому экономится фонд липидных АО.

При росте трансплантированных опухолей активность глутатионпероксидазы в тканях увеличивается в период, предшествующий максимальному росту опухоли [8]. Отмечено уменьшение сродства фермента у мышей с опухолями к субстрату — окисленному глутатиону [28].

Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах и цельной крови больных раком значительно ниже, чем в норме [10, 49]. У больных со сниженной массой тела активность фермента уменьшается чаще, чем у больных с нормальной массой [29]. Некоторые исследователи не обнаружили изменения глутатионпероксидазной активности в крови больных раком, а у больных раком ротовой полости определили ее активность выше нормы [42].

Глутатионредуктаза участвует в окислительно-восстановительном цикле глутатиона. Ее активность увеличена в сыворотке крови и эритроцитах как у животных с опухолями [28, 42], так и у онкологических больных [30, 35], особенно при метастазировании опухолей [30]. Полагают, что результаты определения глутатионредуктазной активности могут иметь большое значение для диагностики опухолей [35] и прогнозирования лечения лейкозов.

Наши данные согласуются с описанными выше. Так, мы установили, что активность глутатионредуктазы в эритроцитах крыс с саркомой 45 в стадии интенсивного роста выше нормы в 1,5 раза: она увеличивается с $0,76 \pm 0,03$ до $1,18 \pm 0,07$ мМ/л/ч ($p < 0,001$). Активность фермента остается высокой и в терминальном периоде.

Каталаза разрушает H_2O_2 до воды и молекулярного кислорода. Еще Дж. Гринштейн [7] указывал, что каталаза печени — наиболее чувствительный к присутствию злокачественной опухоли в организме фермент (тогда активность фермента снижается), но при росте доброкачественных новообразований и эмбриональных тканей ее активность не изменяется. Позже были обнаружены и исключения: так, активность каталазы в печени мышей со спонтанными опухолями молочной железы не изменяется [41].

По нашим данным, каталазная активность в гомогенатах тканей, за исключением гомогенатов скелетной мускулатуры, крыс с саркомой 45 снижается. В печени и почках крыс-опухоленосителей в 2 раза уменьшается начальная скорость каталазной реакции.

Установлено, что в тканях животных с опухолями угнетен синтез каталазы: уже на 2-е сутки после перевивки

лимфосаркомы синтез каталазы в печени снижается более чем в 10 раз, на 7-е сутки полностью подавлен [14]. У больных раком легкого «полностью подавляется» один из четырех изоэнзимов каталазы крови. У больных раком желудка, в отличие от здоровых и больных раком легкого, появляются 2 новые формы фермента. После оперативного удаления опухолей качественно нормализуется изоферментный спектр каталазы. У больных доброкачественными опухолями и другими болезнями легких такие сдвиги не обнаруживаются [51].

По-видимому, каталаза изменяется структурно и функционально в результате прямого или опосредованного действия на фермент продуктов метаболизма раковых клеток. Подобное предположение неоднократно высказывалось разными исследователями. Весьма вероятно нарушение синтеза каталазы накапливающимися перекисями липидов [14].

Следует особо отметить в печени опухоленосителей преобладание липидносвязанной формы каталазы над водорастворимой [26]. Но эту закономерность мы выявили в основном при изучении кинетики реакции. Если в печени отношение начальных скоростей липидносвязанной каталазы к водорастворимой в норме равно 0,16, то у крыс с саркомой 45 в терминальной стадии — 1,7.

Сведения о каталазной активности крови при росте опухолей противоречивы: отмечены большая каталазная активность эритроцитов у больных раком желудка, чем у здоровых [49] и ее снижение у других онкологических больных [37]. В связи с этим данные определения активности каталазы в крови нельзя использовать для диагностики рака. Низкая активность каталазы скорее всего объясняется низким содержанием гемоглобина у онкологических больных.

Что касается самих злокачественных опухолей, то в них, как это было впервые показано В. С. Шапотом [65], а затем и нами на примере саркомы 45, резко преобладает липидносвязанная форма каталазы при снижении ее общей активности.

Таким образом, в органах опухолевых животных проявляется тенденция к увеличению доли мембраносвязанной каталазы по сравнению с водорастворимой. В перераспределении изоформ каталазы мы сталкиваемся с феноменом «уподобления» как отражением системного действия опухоли то есть сдвигов обмена веществ хозя-

ина в направлении, схожем с обменом в самой опухоли [1, 7].

Заключение. Факт усиления ПОЛ в тканях организма при росте злокачественных новообразований у животных и человека не вызывает сомнений. Одной из основных причин этого являются различные нарушения ферментативной АО-защиты тканей: угнетение активности каталазы и нарушение ее синтеза; изменения качественного и количественного состава изоферментов СОД, как правило, снижения активности глутатионпероксидазы и уменьшение сродства фермента к субстрату.

Увеличение уровня продуктов ПОЛ в тканях не обусловлено повышением активности ферментов микросомной системы транспорта электронов, инициирующей реакции ПОЛ, так как активность этих ферментов и содержание цитохрома P_{450} в печени опухоленосителей снижено [15, 24, 33].

Изучение механизмов АО-защиты при раке необходимо не только для понимания патогенеза злокачественного роста, но и для разработки способов защиты организма от избыточной продукции интермедиатов ПОЛ.

Применение АО ферментативной природы при росте злокачественных опухолей — дело будущего, хотя первые успехи уже намечаются. Так, Н. К. Бердинских и др. [3], В. Г. Пинчук и др. [23] исследовали влияние церулоплазмينا на организм опухолевых животных. Оказалось, что церулоплазмин не стимулирует пролиферативную активность опухолевых клеток, тормозит рост перевиваемых опухолей, не ослабляет действия цитостатиков и активизирует иммунозащитные силы организма.

Применение СОД затруднено по многим причинам, прежде всего потому, что СОД — белок и не проникает в клетки, поэтому не влияет на рост опухоли [44], хотя в опытах *in vitro* этот фермент снижает неопластическую трансформацию опухолевых клеток, вызванную форболовыми эфирами — промоторами канцерогенеза [46]. Низкомолекулярные соединения, обладающие активностью СОД, значительно замедляют рост опухолей в организме животных [44].

Наиболее доступными и эффективными средствами защиты тканей организма от накопления продуктов ПОЛ могут быть АО неферментативной природы.

Неферментативная АО-защита. Опыт применения комплекса витаминов-АО в эксперименте и клинике *.

* — раздел написан вместе с В. Н. Суколинским.

К АО неферментативной природы относится Se. Его АО-активность в тканях в 50—100 раз выше, чем другого, наиболее мощного, АО — витамина Е [34]. Se — интегральная часть глутатионпероксидазы, вследствие повышения активности которой предотвращается или резко уменьшается появление в системе гидроксильных радикалов. Тем самым ингибируется процесс ПОЛ, одновременно защищается от инактивации СОД. В этом заключается один из механизмов антиканцерогенного действия Se. Кроме того, Se необходим для оптимального развития иммунного ответа [43].

При росте злокачественных опухолей у животных и человека снижается содержание Se во внутренних органах и увеличивается его накопление в самой опухоли [2, 43]. Имеется множество работ, в которых сообщается о подавлении Se развития перевиваемых и задержке появления индуцированных канцерогенами опухолей [2, 40, 43]. Однако с целью лечения и профилактики злокачественных новообразований человека Se еще не применяется в должной мере. По-видимому, это дело недалекого будущего.

Глутатион. Это природный АО, разрушающий гидроперекиси при участии глутатионпероксидазы. Он играет важную роль в детоксикации клеток, а также репарации поврежденных клеток противоопухолевыми препаратами, не снижая их противоопухолевой активности [38].

Мы не выявили изменений содержания глутатиона в эритроцитах крыс при росте саркомы 45. Однако некоторые исследователи считают, что снижение уровня глутатиона у больных РМЖ — плохой прогностический признак [36]. Препараты глутатиона также не нашли применения в практической онкологии, скорее всего из-за их дороговизны. Недостаточно изучен и метаболизм глутатиона при опухолевом росте.

Витамины АО-действия. Витамин С — важный компонент биологической АО-системы, тесно связанный с глутатионом и витамином Е. В результате окисления аскорбиновой кислоты (АсК) и глутатиона-SH обеспечивается поток атомов водорода от восстановленных никотинамидзависимых коферментов через токоферол на «гашение» свободных радикалов липидов [1]. Благодаря присутствию в молекуле енольной группировки АсК является хорошим восстановителем. Этим обусловлены ее АО-свойства. Вместе с тем АсК окисляется с образованием промежуточных свободных радикалов, что позволяет счи-

тять АсК в какой-то степени прооксидантом. Прооксидантное действие аскорбата четко выражается в его способности поддерживать железо в восстановленном состоянии (Fe^{2+} — инициатор процесса ПОЛ).

Здесь уместно напомнить, что процесс ПОЛ протекает и в неповрежденных тканях. С ним связаны скорость деления клеток, состояние тканевого дыхания, функция микросомной редокс-цепи, фагоцитоз, синтез простагландинов и другие физиологические процессы. Однако, когда исчерпаны мощности АО-систем процесс ПОЛ становится неуправляемым.

Выше (в гл. IV) мы приводили данные о снижении содержания витаминов Е, С, А (β -каротинов) в организме онкологических больных. Химио- и лучевая терапия, в свою очередь, снижает резерв этих витаминов в организме.

Следовательно, необходимо назначать АО-терапию онкологическим больным.

Правда, существует мнение, что опухоль является ловушкой витаминов. Тем не менее результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют об обратном: при введении АО не только не ускоряется, но и задерживается рост опухолей. Эффект АО-защиты можно использовать как для метаболической реабилитации онкологических больных, так и для повышения эффективности химиолучевой терапии.

Исходя из того, что свободно-радикальное окисление протекает и в водной, и в липидной фазе клетки, что между липидо- и водорастворимыми АО существует синергизм (в частности, АсК участвует в реакциях восстановления, то есть в защите от окислительного разрушения токоферола), мы предлагаем одновременно назначать водо- и липидорастворимые естественные АО клетки: АсК, витамины Е и А.

Результаты наших исследований * показали, что витамины С, Е, А в комплексе изменяют биологическое действие входящих в состав комплекса витаминов. Эти различия выразились в изменении способности витаминов накапливаться и утилизироваться печенью, ингибировать процессы ПОЛ и по-разному влиять на функциональное состояние митохондрий.

* Авторы выражают благодарность за помощь в проведении экспериментов сотрудникам Минского мед. ин-та И. В. Захаренко, И. В. Гринько, Л. П. Лисицкой, Э. И. Олецкому, З. И. Поляковой, А. В. Стрельникову, И. И. Шкробневой.

Через 4 ч после введения здоровым крысам только одного витамина Е в дозе 0,08—0,09 мг/г его содержание в гомогенате печени увеличилось с $15,0 \pm 0,09$ до $21,0 \pm 0,24$ мкг/г ($p < 0,01$). Однако содержание убихинона, синтез которого регулируется витамином Е, снизилось с $1,0 \pm 0,04$ до $0,67 \pm 0,08$ мг/г ($p < 0,01$). В митохондриях печени к этому времени уменьшилось содержание как витамина Е (с $0,110 \pm 0,004$ до $0,061 \pm 0,006$ мг/г, $p < 0,001$), так и убихинона (с $1,63 \pm 0,12$ до $0,79 \pm 0,16$ мг/г белка митохондрий, $p < 0,01$). Через 24 ч их содержание нормализуется.

После введения здоровым крысам витамина С в дозе 0,1—0,2 мг/г достоверных изменений содержания витамина Е в митохондриях печени не отмечено. Между тем содержание убихинона через 24 ч снизилось вдвое — до $0,85 \pm 0,06$ мг/г белка митохондрий ($p < 0,001$). В гомогенате печени содержание убихинона не изменилось.

Значит, при введении здоровым животным отдельно витаминов С и Е в первые часы снижается содержание витамина Е и убихинона в митохондриях печени. Но через 24 ч после введения витамина С уровень убихинона резко снижается, а под влиянием витамина Е повышается.

Вследствие введения витамина А (ретинола ацетата) в дозе 0,001—0,002 мг/кг статистически достоверно увеличивалось количество глутатиона в эритроцитах и повышалась активность глутатионредуктазы. Уровень продуктов ПОЛ, активность СОД, содержание витаминов В и С, убихинона оставались прежними.

Иное влияние на уровень токоферола и убихинона в гомогенате и митохондриях печени оказывает комплекс витаминов С, Е, А: содержание витамина Е в гомогенате значительно возрастает уже в первые часы после введения комплекса витаминов (через 1,4 и 24 — соответственно с $0,110 \pm 0,004$ до $0,158 \pm 0,015$, $p < 0,01$; до $0,207 \pm 0,031$, $p < 0,01$ и до $0,250 \pm 0,03$ мг/г, $p < 0,001$). Уровень убихинона, в основном, остается в пределах нормы, за исключением митохондрий после часового интервала ($2,22 \pm 0,15$ мг/г, $p < 0,01$).

Данные изучения фармакокинетики аскорбиновой кислоты показали, что через 1 ч после изолированного введения витамина С здоровым животным возрастает суммарное содержание в печени всех форм АсК (табл.), через 24 ч оно нормализуется, но в печени по-прежнему достоверно повышен уровень дикетоглулоновой кислоты

Таблица. Содержание АсК, ДАК, ДКГК в печени крыс при комбинированном и изолированном введении витаминов С, Е, А

Вводимые витамины	Время после введения (часы)	Концентрация (мкг/г)		
		АсК	ДАК	ДКГК
Контроль		134,8±11,6	48,2±3,9	77,5±7,2
С	1	208,8±17,3**	101,5±14,2	184,1±17,2****
	24	122,4±14,0	52,6±6,3	94,6±1,98*
Е	4	121,9±17,0	36,0±7,1	57,0±5,0*
Комплекс	1	276,5±20,1****	120,3±12,5****	120,3±15,8*
С, Е, А	4	191,5±15,0**	105,2±13,8***	132,5±17,7**
	24	147,6±14,9	56,9±5,6	70,2±5,24

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,025$, *** — $p < 0,002$, **** — $p < 0,001$ (по сравнению с нормой)

(ДКГК) — основного конечного метаболита витамина С. Через 4 ч после изолированного введения витамина Е (время максимального повышения уровня витамина Е в крови), напротив, содержание ДКГК достоверно снижается.

Комплекс витаминов С, Е, А изменяет не только абсолютное содержание восстановленных (АсК) и окисленных форм витамина С — дегидроаскорбиновой кислоты (ДАК) и ДКГК, но и их процентное соотношение: через 4 ч после введения комплекса витаминов это соотношение=0,81, а после введения только витамина Е=1,31. Это свидетельствует о сдвиге реакции $\text{АсК} \rightleftharpoons \text{ДАК} \rightarrow \text{ДКГК}$ после введения комплекса витаминов в сторону преобладания распада витамина С, то есть об усилении его утилизации.

Следовательно, биологическое действие комплекса витаминов С, Е, А отличается от действия каждого из этих витаминов в отдельности. Комплекс витаминов С, Е, А улучшает использование токоферола и аскорбата печенью здоровых крыс.

Так как витамин Е — мощный естественный антиоксидант, а АсК в некоторых условиях также проявляет АО-свойства, описанное преимущество комплекса витаминов С, Е, А перед этими изолированными витаминами должно реализоваться в его более высокой АО-активности.

Действительно, в отличие от изолированного действия витаминов, комплекс витаминов Е, С, А достоверно сни-

жает в печени здоровых животных содержание конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА). Так, через 24 ч после введения АсК количество МДА в гомогенатах печени крыс стало $15,2 \pm 0,5$ нМ/г ткани (увеличилось в 1,7 раза по сравнению с его количеством у интактных животных), а после введения витаминов Е, А, С — $11,8 \pm 0,6$ нМ/г ($p < 0,01$). В применяемых дозах витамины С и А не обладают АО-действием (в отношении накопления продуктов ПОЛ — МДА и диеновых конъюгатов) и только в сочетании с витамином Е четко проявляют АО-свойства, усиливая АО-действие токоферола.

В связи с изложенным, комплекс витаминов С, Е, А в установленных нами дозах мы назвали антиоксидантным комплексом. Антиоксидантным этот комплекс можно назвать и потому, что он способен повышать уровень глутатиона в эритроцитах с $0,76 \pm 0,04$ до $0,93 \pm 0,1$ мкМ/л, и активность глутатионредуктазы с $0,76 \pm 0,03$ до $1,32 \pm 0,1$ мМ/л/ч ($p < 0,01$).

Важна способность комплекса (в отличие от способности каждого из витаминов, входящих в его состав) улучшать энергетический метаболизм митохондрий, которая проявляется достоверным улучшением фосфорилирующего окисления через 24 ч после его введения: так, V_3 (скорость потребления кислорода после добавления в среду инкубации митохондрий АДФ) возросла с $38,3 \pm 2,4$ до $49,9 \pm 4,4$ нМ O_2 (мг белка) 1 мин ($p < 0,05$), а дыхательный контроль Чанса увеличился с $3,78 \pm 0,16$ до $4,82 \pm 0,19$ ($p < 0,001$).

Таким образом, комплекс витаминов С, Е, А в рекомендуемых дозах вызывает четкий антиоксидантный эффект, способствует стимуляции тканевого дыхания, улучшению функционального состояния митохондрий и повышению утилизации витаминов С и Е печенью крыс.

Как показано нами, через 24 ч после однократного введения АО-комплекса достоверно снижается интенсивность ПОЛ (по уровню МДА), стимулируется глутатионзависимая система АО-защиты, увеличивается содержание важнейшего компонента дыхательной цепи — убихинона, улучшается окислительное фосфорилирование в митохондриях печени. При этом АО-комплекс не угнетает кроветворение (по косвенному показателю гематокрита), не активирует протеолиз в тканях (по содержанию пептидов в сыворотке крови).

Таким образом, АО-комплекс через 24 ч после введе-

ния проявляет максимальную антиоксидантную активность и не оказывает токсического действия на организм.

Существует опасение, что введенные в организм АО захватываются опухолью и тем самым способствуют повышению ее резистентности к различным воздействиям, например к лучевым. В связи с этим необходимо было изучить фармакологическую активность АО-комплекса в организме опухоленосителя и в самой злокачественной опухоли.

Результаты исследований показали, что содержание витамина Е в плазме крови крыс с саркомой 45 долго остается в пределах нормы — $7,21 \pm 0,56$ мг/л (в норме — $7,49 \pm 0,46$ мг/л, $p > 0,1$), снижаясь в терминальном периоде (28—30-й день после трансплантации опухоли) в 1,7 раза. Уровень убихинона в период интенсивного роста опухоли (13—14-й день после трансплантации) снижается на 22 % — с $11,7 \pm 0,35$ до $9,1 \pm 0,75$ мг/л ($p < 0,01$).

Повышенное содержание витамина Е в митохондриях печени в периоде интенсивного роста опухоли (159 ± 24 мг/г белка при норме 110 ± 4 мг/г) и почти нормальный уровень убихинона свидетельствуют о достаточной обеспеченности организма токоферолом в этот период. Нарушение синтеза и уменьшение содержания убихинона — важнейший признак гиповитаминоза Е [9]. В терминальном периоде опухолевого роста содержание витамина Е снижается (в митохондриях — до нормального уровня, в гомогенатах печени — в 1,7 раза). Уровень убихинона не изменяется.

Снижение содержания витамина Е в печени в терминальном периоде болезни, по-видимому, обусловлено увеличением расходования его предшественников на синтез убихинона (соотношение убихинон/витамин Е в норме = 9,1, в печени опухоленосителей = 19,4), повышенным использованием витамина Е для поддержания необходимой интенсивности тканевого дыхания в условиях образования большого количества продуктов ПОЛ, а также большими затратами этого витамина как антиоксиданта в реакциях свободнорадикального окисления липидов митохондриальных мембран.

Содержание витамина Е в гомогенатах саркомы 45 (свободной от некрозов зоны опухоли) колеблется в широких пределах — от 15 до 110 (в среднем 50 ± 60) мкг/г массы опухоли и значительно выше, чем в печени. Высокое содержание витамина Е в гомогенатах — одна из причин низкой интенсивности ПОЛ в опухоли. Однако

средний уровень убихинона в саркоме 45 относительно невысок, соотношение убихинон/витамин Е = 2,4.

Следовательно, опухоль способна накапливать витамин Е, однако эффективно его использовать она, по-видимому, не в состоянии.

Этот вывод подтверждается следующими данными: при ежедневном, в течение 5—7 дней, введении в организм комплекса витаминов С, Е, А в опухоли не увеличивается содержание токоферола и убихинона; соотношение убихинон/витамин Е после подкожного введения АО-комплекса было 2,11 и после перорального — 2,03. Приведенные факты свидетельствуют о слабом участии токоферола «в контроллинге обмена и функции убихинона» [9] в опухоли. Важно, что рост саркомы 45 при этом не ускорялся, напротив, у половины животных затормаживался.

Между тем в результате подкожного введения АО-комплекса содержание токоферола в печени опухоленосителей увеличивается в 2 раза, а вследствие перорального приема резко снижается (с $14,4 \pm 1,0$ до $2,7 \pm 0,5$ мкг/г ткани). Однако соотношение убихинон/витамин Е после перорального введения АО-комплекса в печени становится в 20 раз больше, чем в опухоли.

Различия в уровне токоферола после перорального и парентерального введения комплекса витаминов, по-видимому, обусловлено следующими двумя причинами.

Перорально введенные в организм жирорастворимые витамины по лимфатическим путям вначале попадают в легкие, а затем уже — в большой круг кровообращения и в печень. Поэтому легкие, по нашим данным, в первые часы после введения АО-комплекса накапливают в 5—6 раз больше токоферола, чем печень.

В комплексе с витаминами С и А токоферол эффективнее утилизируется в организме, чем введенный изолированно. Об этом можно судить по резкому увеличению соотношения убихинон/витамин Е в гомогенате печени, несопоставимому в подобных условиях опыта с соотношением в саркоме.

Еще одним доказательством эффективного использования организмом витамина Е при введении АО-комплекса служат результаты изучения осмотической резистентности эритроцитов (одно из характерных проявлений гиповитаминоза Е — снижение осмотической резистентности эритроцитов). Так, при 0,4 % концентрации хлористого натрия в среде инкубации гемолизируются $40,6 \pm$

$\pm 2,2$ % эритроцитов здоровых крыс. В случае развития в организме злокачественной опухоли (саркомы 45) гемолиз возрастает до $77,5 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$).

Значит, осмотическая резистентность эритроцитов опухолевых животных достоверно снижена. У таких животных АО-комплекс (способ его введения роли не играет) нормализует осмотическую резистентность эритроцитов — $37,8 \pm 2,5$ %.

Содержание витамина С и его окисленных форм в печени крыс с саркомой 45 не изменяется вплоть до терминального периода [19]. Накануне гибели животных суммарное содержание АсК, ДАК и ДКГК в печени снижается, абсолютное количество ДКГК уменьшается в 1,5 раза. Возможно, это результат снижения утилизации витамина С печенью опухоленосителя (ДКГК — один из основных конечных метаболитов витамина С).

В саркоме 45 суммарное содержание АсК, дегидроаскорбиновой кислоты и ДКГК в 1,7 раза ниже, чем в печени здоровых животных: содержание витамина С в пределах $89,9 \pm 9,8$, дегидроаскорбиновой кислоты — $37,6 \pm 6,2$ мкг/г. Особенностью опухоли является низкий уровень ДКГК: у половины животных он равен нулю. Эти данные свидетельствуют о нарушении способности саркомы 45 метаболизировать витамин С, особенно при «нагрузке», то есть введении в организм дополнительных количеств витамина. Так, после введения АО-комплекса витаминов содержание ДКГК в печени опухоленосителя увеличивается с $52,9 \pm 4,9$ до $126,3 \pm 9,0$ мкг/г ткани ($p < 0,001$), а в саркоме 45 витамин С, по-видимому, вообще не метаболизируется (уровень ДКГК=0).

Следовательно, после введения комплекса Е, С, А значительно улучшается использование витамина С в печени, но не в злокачественной опухоли.

Вследствие повышения избирательной утилизации витаминов С и Е нормальными тканями опухолевого организма после введения АО-комплекса угнетается в них ПОЛ. При этом уровень ДК и МДА (конечных продуктов ПОЛ) нормализуется: если количество ДК в печени в норме находится в пределах $11,6 \pm 0,8$, то у крыс с саркомой 45 в исходном содержании — $14,4 \pm 1,0$ и после введения им АО-комплекса — $10,3 \pm 0,7$ нМ/г ($p < 0,01$); количество МДА соответствует $13,6 \pm 0,5$, $19,3 \pm 1,8$ и $13,2 \pm 0,8$ нМ/г ($p < 0,01$).

Под влиянием АО-комплекса увеличивается мощность АО-системы глутатион — глутатионредуктаза. При этом

содержание глутатиона в эритроцитах крыс с саркомой 45 увеличивается в 1,7 раза, активность фермента — в 1,5 раза.

Из изложенного следует, что комплекс витаминов С, Е, А изменяет биологическое действие входящих в состав комплекса витаминов. Этот АО-комплекс обладает новым, ранее не описанным, механизмом действия. Избирательное усиление АО-защиты, которое АО-комплекс проявляет только в нормальных тканях, можно использовать в онкологии для избирательной защиты этих тканей (но не опухолей!) от повреждающего действия лучевой и химиотерапии, а также с целью метаболической реабилитации онкологических больных.

В НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР применяется предложенный нами АО-комплекс, чтобы снизить число послеоперационных осложнений у больных раком желудка. Из 95 больных, которые в течение 7 дней до операции принимали комплекс витаминов С, Е, А, 54,4 % подверглись субтотальной резекции желудка и гастрэктомии (соответственно 72 и 28 %). Послеоперационные осложнения возникли в 1,9 % случаев.

Между тем из 105 больных, которые не получали этого комплекса, но перенесли те же вмешательства, соответственно в 68,5 и 31,5 % случаев (резектабельность 43,7 %), послеоперационные осложнения развились уже в 30 %.

Таким образом, благодаря применению комплекса витаминов Е, А, С в течение 7 дней перед операцией резко снижается число послеоперационных осложнений.

Глава IX

КАХЕКСИЯ, ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЗАТРАТЫ ПРИ РАКЕ

У большинства онкологических больных отмечается потеря массы тела [40] в результате уменьшения массы жировой и мышечной ткани. Явная кахексия определяется у больных опухолями не всех локализаций, исключая больных раком желудочно-кишечного тракта. Например, при развитии рака легкого, РМЖ, рака тела матки, злокачественных опухолей кожи и костей нечасто обнаруживается крайнее истощение больных. Однако после химио- и лучевой терапии кахексия развивается постоянно, независимо от локализации опухоли [4]. Резкая потеря

массы тела нередко выявляется у больных при метастазировании опухолей. Такие больные живут меньше, чем больные без потери массы тела [21].

Результаты расчета клеточной и внеклеточной массы тела (изотопным методом с применением $^{40}\text{K}^+$) показали, что у значительной части больных опухолями всех локализаций (от 35 до 87 %) уменьшена клеточная масса тела, особенно у больных ожирением [5]. Реже отмечается дефицит внеклеточной массы. Внеклеточная масса может быть и увеличена (вследствие увеличения содержания жира).

Сравнению особенностей кахексии при раке и алиментарном голодании посвящено немало исследований. Многие полагают, что у теряющих вес онкологических больных метаболические реакции принципиально не отличаются от таковых у истощенных нераковых больных. Однако на самом деле эти реакции отражают системное действие опухоли на организм. Приведем примеры.

После ночного голодания у больных раком, в отличие от истощенных здоровых людей не увеличивается утилизация глюкозы тканями [11]. У больных с кахексией во время 4-дневного голодания меньше, чем у голодавших здоровых, увеличивается содержание жирных кислот в плазме крови. У животных с опухолями во время голодания намного быстрее уменьшаются запасы гликогена в печени и жира, чем у голодающих здоровых животных [31]. У здоровых животных после голодания и приема обычной пищи восстанавливается активность ферментов углеводного обмена, а у животных с РМЖ — нет. По-иному изменяется активность этих ферментов у голодающих и опухолевых животных в ответ на гормональные стимулы [20]. Сниженный у истощенных людей и больных раком уровень трийодтиронина после парентерального питания увеличивается только у нераковых больных [11]. Данные измерения скорости транспорта аминокислот через сосуды нижней конечности показали, что в результате парентерального питания снижается «выход» аминокислот только у нераковых больных [11]. Скорость обновления белков и их синтеза у больных раком, у истощенных нераковых больных и голодающих здоровых людей неодинакова [22]. Кахексия при раке отличается от истощения при голодании увеличением синтеза белков в печени наряду с распадом белков в скелетной мускулатуре [26]. В периоде, близком к терминальному, ослабляется чувствительность тканей-мишеней к гормонам [8].

Следовательно, кахексия при раке и алиментарном истощении — не одно и то же.

Истощение ракового больного связано не только с нарушением питания. В ее патогенезе выделяются следующие звенья: анорексия и нарушение пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта; расстройство обмена аминокислот [1] и белков, в частности, потеря тканевых белков и аминокислот вследствие усиления реакций глюконеогенеза, уменьшение содержания альбуминов в крови в результате ускорения их распада [23], потеря азота с мочой; усиление липолиза и «гипогликемическое давление» опухоли; увеличение расхода энергии тканями; активный захват азота, глюкозы, витаминов и других соединений растущей опухолью. В итоге возникает дефицит соответствующих метаболитов в организме опухоленосителя.

Анорексия. Синдром анорексии проявляется ранним пресыщением у людей и уменьшением количества принимаемой пищи у животных. Уже неоднократно отмечалось, что через несколько дней после трансплантации опухоли животные быстро прекращают поедать корм и едят его в меньшем количестве, вплоть до полного прекращения приема пищи незадолго до гибели от кахексии [26, 30]. У больных с тяжелым истощением уменьшалась калорийность потребляемой пищи. На основании этих фактов предполагается существование дисфункции периферических или центральных механизмов пресыщения при росте опухолей, в частности, допамин-, серотонин- и норадренергических систем в регуляции поглощения пищи [13].

Исходя из факта увеличения содержания триптофана в плазме крови и головном мозге у истощенных онкологических больных и животных с опухолями [26, 30], а также снижения количества потребляемой пищи даже здоровыми животными при избытке в ней триптофана, вполне возможно, что метаболиты триптофана (в частности, серотонин) играют важную роль в развитии анорексии [30]. Так, после внутривенного введения серотонина у подопытных животных возникает анорексия. При голодании содержание серотонина в крови больных с опухолями значительно больше, чем у здоровых [32].

По мнению W. de Wys [40], увеличение энергетических затрат больных раком приводит к избыточной продукции лактата, что сопровождается чувством тошноты (при инфузии лактата здоровым у них возникает такое же ощущение) и «неприятным усилением продукции теп-

ла в теле». В результате больные начинают есть меньше. У больных с анорексией нарушен вкус сладкого, соленого, горького, иногда — кислого. После успешного лечения вкус нормализуется.

Ответственным за кахексию может быть опухолеротический фактор [34]. Этот фактор непосредственно ускоряет синтез простагландинов в клетках гипоталамуса и других, продуцируемых опухолью, «анорексогенных» метаболитов [36], которые влияют на гипоталамус и вызывают неадекватное ощущение сытости.

Снижение аппетита бывает обусловлено интоксикацией организма; болями; бессонницей; использованием болеутоляющих средств в больших дозах, особенно во время химиотерапии, вызывающей побочные реакции желудочно-кишечного тракта (тошноту, рвоту и другие диспептические явления). Эффективно устраняет анорексию общее парентеральное питание, в частности, аппетит повышается в результате введения в организм растворов разветвленных аминокислот или гипертонических растворов декстрозы. После полной резекции опухоли или эффективной химиорадиотерапии быстро восстанавливается аппетит к новому типу пищи, но отвращение к старой диете остается вплоть до 25-го послеоперационного дня [36, 38].

Всасывание питательных веществ в желудочно-кишечном тракте. Результаты изучения этой способности показали, что у больных злокачественными опухолями вне желудочно-кишечного тракта с резкой кахексией отмечается гипоплазия слизистой оболочки [10] и нарушается абсорбция питательных веществ, в частности аминокислот [3, 22]. Поскольку подобные изменения были и у нераковых истощенных больных, R. Barry [10] сделал вывод, что они — следствие, а не причина раковой кахексии.

Всасывание слизистой оболочкой продуктов переваривания пищи нарушается в результате хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии. Парентеральное питание способствует большей устойчивости клеток эпителия желудочно-кишечного тракта к химиотерапии, позволяя повышать дозы цитостатиков и время их применения [4].

Метаболизм белка в тканях при росте опухолей. Главный признак кахексии — снижение общего количества белка в организме, прежде всего из-за потери мышечной массы, а также вследствие уменьшения содержания белка

во внутренних органах [15]. Так, у животных с опухолями отмечается атрофия сердца, в кардиомиоцитах снижается количество митохондрий и миофибрилл [35].

У больных опухолями потеря массы тела обусловлена в основном потерей мышечной ткани и в меньшей степени — жировой [27]. Потеря массы тела пропорциональна массе опухоли и при нормальном питании [37]. Изменения в мышечной ткани во время роста злокачественных опухолей у животных и человека сходны: ослабляются процессы анаболизма и усиливается распад белков. Так, у крыс и мышей с перевиваемыми опухолями снижена скорость включения меченых незаменимых аминокислот в белки поперечнополосатых мышц, изменена способность рибосом синтезировать пептиды [18, 26]. О снижении скорости синтеза белка в мышцах свидетельствуют также результаты изучения азотистого баланса, содержания 3-метилгистидина в моче (показатель мышечного метаболизма), включения ^{15}N в ткани. Оказалось, что интенсивность синтеза белка у опухоленосителей не зависит от режима питания: при обычном питании и голодании в опухоли синтез белка продолжается, а в мышцах — снижается [29].

У животных с опухолями усиливается протеолиз белков мышц [14] уже на ранних стадиях роста опухоли. У таких животных во время голодания деградация мышц усиливается, содержание растворимых, фибриллярных и коллагеновых белков уменьшается [29]. В мышечной ткани больных раком (резекционный или аутопсийный материал) обнаруживаются атрофия и дегенерация волокон, увеличивается активность лизосомных ферментов, ускоряется распад мышечных белков и снижается скорость их обновления, угнетен энергетический обмен: снижены активность цитохромоксидазы, ферментов гликогенолиза и гликолиза, липазы [26], снижено содержание гликогена. Исчезают миелиновые волокна во внутримышечных нервных веточках и отмечается дегенерация аксонов некоторых глубоких нервов, которая, возможно, и обуславливает мышечную атрофию.

Таким образом, при росте злокачественных опухолей в скелетной мускулатуре, но не в печени — в печени крыс с перевиваемыми опухолями скорость биосинтеза белка в 5 раз выше нормы [39] — или в самой опухоли, преобладают процессы катаболизма. Чтобы устранить это состояние, необходимо обеспечить дополнительное (энтеральное или парентеральное) питание. Установлено, что

благодаря энтеральному питанию у онкологических больных подавлялось эндогенное образование глюкозы, то есть глюконеогенез (угнеталось эндогенное превращение аланина в глюкозу), азотистый баланс становился положительным и снижался распад белков [16]. Снижения уровня глюкокортикоидов в крови, увеличения толерантности тканей к глюкозе, улучшения многих сторон метаболизма у операбельных больных раком желудка можно добиться путем назначения им глюкозы с инсулином.

Липолиз и «гипогликемическое давление» опухоли. Как показали результаты приоритетных исследований В. С. Шапота и его учеников [7, 8 — гл. I], усиленное использование гликогенных аминокислот для эндогенного образования глюкозы обусловлено «гипогликемическим давлением» опухоли. Действительно, при снижении уровня гликемии усиливается «выброс» глюкокортикоидов в кровь. Эти гормоны оказывают катаболическое действие на лимфоидную и мышечную ткани (усиливая распад белков в них). Одновременно в печени они индуцируют синтез ферментов глюконеогенеза. Это — компенсаторный механизм выравнивания уровня глюкозы в крови в результате функционирования опухоли как ловушки глюкозы.

Опухолевый организм адаптируется к недостатку глюкозы путем переключения своих тканей и, прежде всего, головного мозга на утилизацию продуктов липидного обмена [7]. В этом легко убедиться по следующему наблюдению: после введения здоровым крысам инсулина, который снижал уровень глюкозы в 4 раза, погибало 60 % животных; напротив, все опухолевые животные выживали после создания инсулином еще более глубокой гипогликемии. Такая адаптация организма заключается в усилении продукции кетоновых тел в печени и использовании их наряду с глюкозой головным мозгом в качестве субстратов окисления [8].

В опухолевом организме происходит мобилизация липидов из жировых депо и внутренних органов, возникает гиперлипидемия, увеличивается содержание триацилглицеролов, ЛПНП и свободных жирных кислот в крови [2, 12]. В. С. Шапот [8] рассматривает эти явления как компенсаторную реакцию организма на «гипогликемическое давление» опухоли, поскольку после введения глюкозы в организм в период интенсивного роста опухолей снижается содержание глицерина и СЖК до исходного уровня. Жирные кислоты лишь в небольшой степени ис-

пользуются опухолью для построения клеточных мембран. В основном же они служат дополнительным источником энергии для тканей хозяина. После мобилизации липидов и исчерпания их резервов в организме с далеко зашедшим опухолевым процессом начинают подвергаться катаболизму белки даже печени [6].

Энергетические затраты при росте злокачественных опухолей. Энергетические затраты в норме связаны с общей клеточной массой. Казалось бы, развитие кахексии больных раком должно сопровождаться вследствие уменьшения массы тела снижением энергетических затрат. Однако при росте злокачественных опухолей изменены взаимоотношения между этими процессами: у онкологических больных, особенно с метастазирующими опухолями, метаболические затраты в покое больше, чем у здоровых людей. Следовательно, у больных раком увеличивается потребность в энергии [26, 33, 36].

У больных раком в покое расход энергии несколько выше, чем у теряющих массу неонкологических больных [25]. После резекции опухоли снижаются энергетические затраты организма [24].

L. Lindmark, L. Eknian [25] полагают, что фактом увеличения энергетических затрат можно объяснить снижение массы больных на 0,5—1 кг/мес и что обусловлено это не столько влиянием самой опухоли, сколько повышенной потребностью организма в энергии для поддержания жизненно необходимых синтезов и напряжения иммунной системы. Вероятно, повышением скорости синтеза белков в расчете на массу тела (по включению ^{14}C -тирозина) обусловлено не более трети всех энергетических затрат [17]. Один из основных механизмов увеличения потребности организма в энергии — глюконеогенез [7, 8].

При росте различных трансплантируемых опухолей у крыс (карциносаркомы Уокер, саркомы 4М, гепатом) общий расход энергии организмом растет параллельно росту опухолей [28], причем увеличение потребности в энергии определяется еще до развития кахексии животных.

L. Lindmark, L. Eknian [25], непрерывно контролируя поглощение тканями кислорода и образования CO_2 у опухолевых животных, обнаружили, что у них энергозатраты в течение суток неуклонно возрастают, несмотря на поступление пищи. Это, по мнению исследователей, определяет фатальный исход от рака.

Таким образом, увеличение энергетических затрат ор-

ганизма при росте злокачественных новообразований у человека и животных несомненно. Восполнить эти затраты во многом можно путем обеспечения рационального энтерального и парентерального питания.

Глава X ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ *

В последнее десятилетие возрос интерес к парентеральному питанию (ПП) онкологических больных. Однако нет однозначного ответа на вопрос о целесообразности включения ПП в лечебный комплекс для этих больных. Так, одни исследователи отметили ускорение роста опухоли при ПП как в эксперименте, так и в клинике [53]. Другие [36] установили, что парентеральные введения 25 % раствора декстрозы, 4,25 % раствора аминокислот, минеральных солей и витаминов крысам с гепатомой Морриса не влияли на рост опухоли и соотношение ее массы с массой тела животных. После ПП 85 больных с тяжелой анорексией [37] и более 2000 больных взрослых и детей [40] также не было определено стимуляции опухолевого роста.

На основании анализа литературы и богатого клинического опыта назначения ПП Я. М. Хмелевский и др. [28], D. Valerio, G. Blackburn [62] пришли к выводу, что подозрения о стимуляции роста злокачественных опухолей ПП малообоснованны. При достаточно четких показаниях и хорошей организации ПП больных раком может стать одним из действенных методов дополнительного лечения.

Итоги множества наблюдений за больными с опухолями различных локализаций убеждают в необходимости назначения ПП с целью значительного уменьшения числа послеоперационных осложнений [23, 24, 27, 36]. Последнее, по-видимому, обусловлено улучшением энергообеспеченности организма и уменьшением его стрессовой реакции на операционную травму [25, 28], активацией иммунозащитных сил. Так, обнаружено повышение иммунокомпетентности организма при ПП [34]. Более того, при повышенном ПП 160 истощенных больных злокачественными опухолями отрицательные кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа трансформиро-

* Написана В. Н. Суколинским.

вались в положительные в 51 % случаев [36]. Наилучшие результаты ПП получены у больных, которым оно было назначено до начала основного лечения [9].

Очевидно, эта взаимосвязь ПП и состояния иммунокомпетентной системы организма-опухоленосителя — одна из стержневых проблем целесообразности ПП онкологических больных. Поэтому необходимо более детально изучить эту взаимосвязь, применив современные иммунологические тесты.

Несмотря на разноречивость данных литературы о роли питания в онкологии, нельзя не согласиться с мнением исследователей, которые утверждают, что ограничения в пище более неблагоприятны для организма, чем для опухоли. Если при улучшении питания и ускоряется деление опухолевых клеток, то тем самым повышается их чувствительность к лучевой и химиотерапии [42].

Действительно, было показано [22, 25], что во время лучевой терапии больных раком ротоглотки, пищевода и легких предпочтение следует отдавать парентеральному введению гидролизатов белка (0,7—1 г/кг/сут), жировых эмульсий (1,5—2 г/кг/сут), глюкозы (2—5 г/кг/сут), электролитов, витаминов группы В и С. По данным А. Шенкина, А. Вретлинда [34], при ПП во время лучевой терапии организм утилизирует 43,6—78,7 % введенного аминного и пептидного азота. Улучшение переносимости лучевой терапии получавшими ПП отметили и другие исследователи [39]. Однако ПП, по сравнению с энтеральным питанием, не улучшает результатов лечения злокачественных опухолей у детей [39].

Перспективно назначение больным химиотерапии на фоне высококалорийного ПП, потому что в таком случае значительно улучшается их общее состояние и уменьшаются интенсивность побочного действия химиотерапии (тошнота, рвота, слабость, лейкопения) и потребности в анальгетиках [60]. После трех курсов химиотерапевтического лечения 49 больных мелкоклеточным раком легкого, получавших и не получавших ПП, полная ремиссия определена соответственно в 85 и 59 % случаев [61]. После проведения полихимиотерапии 320 больным РМЖ полная ремиссия наступила у 18 % больных без потери массы тела и только у 7 % больных с потерей массы тела более 5 % [38]. Е. Roth [55] указали, что невозможно радикальное хирургическое лечение истощенных и анергичных больных раком (состояние определено по кожным пробам).

ПП и обычное неограниченное питание больных колоректальным раком, потерявшим 24 % от исходной массы, приблизительно одинаково эффективны в отношении переносимости химиотерапии, не изменяют выживаемости больных [50]. Не получено достоверных различий ни в эффекте лечения, ни в количестве осложнений анапластического рака легкого у 19 больных, получавших дополнительно к химиотерапии ПП — 1000 мл 10 % раствора глюкозы, 500 мл протинутрила и 500 мл интралипида [56].

Тем не менее, по данным ВОНЦ АМН СССР, корректирующая терапия (гормональная, витаминная, всеми основными и легко ассимилирующимися веществами — аминокислотами, АТФ, жирными кислотами, минеральными солями) в комплексном лечении детей с нефробластомой способствует повышению их выживаемости с 36 до 62 %. Число послеоперационных осложнений у больных раком желудка под влиянием такого лечения снижается: несостоятельность пищеводно-кишечных анастомозов — с 19,3 до 1,67 % и несостоятельность желудочно-кишечного анастомоза — с 8,51 до 1,24 % [14].

К сожалению, в обширной литературе нет четкой систематизации исследований применения ПП в онкологии. Поэтому, анализируя эффективность ПП, приходится сравнивать результаты экспериментов на животных различных видов с разными опухолями (индуцируемыми и трансплантируемыми, то есть с неоднотипным исходным состоянием организма-опухоленосителя), в различные периоды опухолевого роста. Разноречивые результаты клинической эффективности ПП можно отчасти объяснить неоднотипностью течения опухолевой болезни при локализации опухоли в различных органах и степенью дифференцировки опухолевых клеток. В самом деле, сравнивать результаты химиотерапии на фоне ПП у больных РМЖ и анапластическим раком легкого (очень агрессивным), вероятно, было бы просто некорректно.

На наш взгляд, при анапластических и низкодифференцированных злокачественных новообразованиях эффективность ПП для организма-опухоленосителя снижается, так как системное влияние опухоли на организм должно опережать тенденцию ПП к нормализации функциональных систем организма. Нельзя забывать и об осложнениях, которые нередко возникают во время ПП: присоединении вторичной инфекции (септицемий, фле-

битов и др.) и метаболических нарушений — гипергидратации тканей, изменении гликемии и др. [25].

Не будет преувеличением сказать, что число схем ПП равно числу публикаций на эту тему. Вместе с тем до сих пор нет четких показаний к назначению ПП и достаточно обоснованных конкретных схем ПП для применения в онкологических учреждениях.

Исходя из изложенного, мы попытались установить влияние одного из наиболее распространенных компонентов ПП — глюкозы с инсулином — на некоторые функциональные системы организма-опухоленосителя и определить эффективность лечения им онкологических больных.

Обоснование и опыт применения глюкозы с инсулином в комплексном лечении больных раком желудка. В работах В. С. Шапота [30, 31] было показано, что злокачественная опухоль функционирует как ловушка глюкозы, создавая в организме постоянный «подсос», гипогликемическое давление; это — одно из важнейших проявлений системного действия злокачественной опухоли на организм. «Гипогликемическое давление» опухоли наряду с гипоксическим синдромом способствует развитию в организме энергетического голодания и напряжению компенсаторных механизмов, поддерживающих гомеостаз углеводного обмена. Нет сомнений, что мероприятиями, направленными на смягчение последствий губительного воздействия злокачественной опухоли на организм (особенно для нейтрализации «гипогликемического давления» опухоли), должны расширяться границы толерантности организма к специальному лечению всех видов.

Логично предположить, что ликвидации или, во всяком случае, уменьшения «гипогликемического давления» опухоли на организм можно достигнуть путем введения в организм глюкозы. Однако еще остались сомнения в целесообразности назначения онкологическим больным глюкозы. Удерживается мнение, что введением глюкозы можно ускорить рост и метастазирование опухолей.

Были сообщения о стимулирующем влиянии вводимой глюкозы на рост трансплантируемых опухолей. Однако подавляющее большинство экспериментальных данных свидетельствует о том, что при умеренной гипергликемии замедляется рост и метастазирование перевиваемых опухолей, продлевается жизнь опухоленосителей [4, 52]. Вероятно, вводимая глюкоза смягчает проявления системного действия опухоли на организм [21], ком-

пенсирует его энергетическое голодание, предохраняет глюкокортикоидную функцию надпочечников от истощения и, следовательно, в какой-то мере стимулирует иммунные реакции организма.

Отрицательное отношение многих онкологов к назначению глюкозы больным в клинике объясняется тем, что еще нет соответствующих схем лечения, данные литературы об углеводном обмене при раке зачастую противоречивы и односторонни. До сих пор не ясны многие особенности метаболизма глюкозы в опухолевом организме и его эндокринной регуляции. Рассмотрим основные из них.

Уровень гликемии и содержание гликогена в тканях опухоленосителей. Их толерантность к глюкозе. Гипогликемическое состояние при неоплазии довольно редко (исключая терминальную стадию) наблюдается у экспериментальных животных и в клинике.

У крыс с быстрорастущей карциносаркомой Уокера уровень гликемии снижается до $4,0 \pm 0,43$ мМ/л (в норме $= 5,9 \pm 0,54$ мМ/л, $p < 0,001$). Однако у крыс с медленно растущей саркомой 45 гликемия остается на нижней границе нормы вплоть до терминальной стадии. Гипогликемия тем отчетливее, чем больше опухоль. Вероятно, поэтому снижение содержания глюкозы в крови чаще обнаруживается у животных-опухоленосителей, чем у больных в клинике, у которых злокачественные опухоли редко достигают такой величины, как трансплантированные опухоли у животных. Только у детей, больных нефронидным раком, на опухоль иногда приходится до 10 % массы тела [12]. После удаления опухоли гликемия нормализуется.

Чрезвычайно высокую способность опухоли поглощать глюкозу, по сравнению со способностью нормальных тканей, отметил еще О. Варбург. В. С. Шапот [30, 31] доказал, что в обычных условиях *in vivo* скорость метаболизирования глюкозы в злокачественной опухоли настолько превышает скорость ее поступления, что в опухоли *in vivo* поддерживается нулевая динамическая концентрация глюкозы. Поэтому практически реализуется лишь небольшая доля ее потенциальной способности *in vitro*. «Подсос» глюкозы раковыми клетками осуществляется благодаря огромному градиенту между концентрацией глюкозы в крови и опухоли (ноль!). Так как злокачественная опухоль функционирует как «ловушка глюкозы», в организме опухоленосителя проявляется тенденция

к гипогликемии. В свою очередь, из-за «гипогликемического давления» опухоли напрягаются компенсаторные механизмы, препятствующие развитию гипогликемии или смягчающие ее последствия. В первую очередь, снижаются запасы гликогена в печени.

При определении гистохимическим методом количества гликогена в печени животных с трансплантированными саркомами мы обнаружили его прогрессирующее уменьшение, которое прямо зависело от скорости роста опухоли. В поперечнополосатых мышцах запасы гликогена значительно истощались: у животных с саркомой Уокера — в периоде интенсивного роста (на 7—8-е сут) и лишь у животных с саркомой 45 — к 28—30-м сут (в терминальном периоде). В миокарде крыс-опухоленосителей не отмечалось достоверного уменьшения количества гликогена, хотя особенности его отложения в волокнах сердечной мышцы были изменены по сравнению с нормой.

Истощение запасов гликогена в организме способствует развитию энергетического голода тканей. Но главным компенсаторным механизмом смягчения «гипогликемического давления» опухоли служит резко стимулированный глюконеогенез [8 — гл. IX].

Основная причина гипогликемии — нестимулированный глюконеогенез [4, 30], а вполне вероятно, и неспособность печени мобилизовать гликоген. Нельзя исключить прямого давления опухоли на вегетативные нервные элементы [46]. Не всегда правильно исследуется содержание глюкозы в крови, так как истинное представление о гликемии можно получить лишь по гематокриту и результатам пересчета содержания глюкозы на сыворотку, а не на цельную кровь [33]. В период интенсивного роста саркомы 45 гематокрит в пределах $0,37 \pm 0,01$ (в норме — $0,45 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Следовательно, содержание глюкозы при пересчете на гематокрит окажется более низким (скрытая гипогликемия).

Гипогликемия могла бы развиваться вследствие выработки злокачественной опухолью инсулиноподобных факторов. Однако установлено [64], что у больных с опухолями вне поджелудочной железы гипогликемия не коррелирует с содержанием в сыворотке инсулиноподобного фактора роста. Результаты определения инсулярной активности 120 экстрапанкреатических опухолей показали, что гипогликемия при росте опухолей не обусловлена их способностью выделять инсулин и инсулиноподобные субстанции [58]. Кроме того, факт частого сочетания низ-

кого содержания инсулина в крови с гипогликемией при росте злокачественных новообразований также не соответствует предположению, что основная причина снижения содержания глюкозы в крови — усиление продукции инсулина. Об этом же свидетельствуют результаты опытов на кроликах с двойной нагрузкой глюкозой: в норме после повторной нагрузки гликемия снижается, а у подопытных кроликов растет [4].

Преимущество опухолевой ткани в способности «захватывать» глюкозу ставит нормальные ткани, непосредственно не вовлеченные в опухолевый процесс, в невыгодные условия энергетического питания по сравнению с раковыми клетками, обладающими огромной потенциальной способностью утилизировать глюкозу [30].

В опытах *in vitro* на изолированной диафрагме крысы установили [26], что мышечная ткань опухоленосителей, инкубируемая в гомологичной сыворотке, способна усваивать значительное (даже несколько больше нормы) количество глюкозы. Однако многими исследователями, в том числе и нами, по гликемическим кривым у онкологических больных и животных с опухолями обнаружено снижение толерантности к глюкозе [4, 10, 11, 51]. Снижение толерантности к углеводам отмечается у больных предопухолевыми заболеваниями [19]. Противоречивость результатов опытов *in vitro* с использованием изолированной диафрагмы и изучения толерантности к глюкозе *in vivo* можно объяснить тем, что в организме опухоленосителя создаются неблагоприятные условия для утилизации глюкозы.

Снижение толерантности к глюкозе у онкологических больных может быть обусловлено: изменением содержания инсулина в крови и чувствительности к нему периферических тканей; увеличением уровня свободных жирных кислот, катехоламинов, гормона роста и глюкокортикоидов, которые способны тормозить утилизацию глюкозы мышцами и понижать чувствительность периферических тканей к инсулину.

В случаях развития гипогликемии, согласно механизму обратной связи, должна снижаться продукция свободного инсулина и, в свою очередь, уменьшаться способность мышечной ткани ассимилировать глюкозу. Действительно, многие исследователи обнаружили гипoinsулинемию при росте различных трансплантированных [17, 33, 49] и индуцированных химическими канцерогенами [17] опухолей, а также у больных раком пищевода

[35], желудка и легкого [19], фибромиомой матки, саркомами, у больных распространенным РМЖ [59]. У больных раком желудка, легкого и РМЖ снижена инсулиндепонирующая функция эритроцитов [29]. В некоторых случаях, например у кроликов с карциномой Брауна — Пирс, несмотря на глубокую гипогликемию, содержание свободного инсулина не изменяется, а связанного — значительно увеличивается [4]. Эти факты объясняют ослаблением биологического эффекта инсулина [33]. Гиперинсулинемия отмечена также у больных РМЖ и раком матки [10, 16, 52], раком легкого [6] и опухолями других локализаций [52]. Кроме того, уровень инсулина может изменяться в зависимости от стадии опухолевого процесса [17].

Итак, при росте злокачественных опухолей развивается как гипо- так и гиперинсулинемия. Гипоинсулинемия, скорее всего, возникает в результате «гипогликемического давления» опухоли и постепенно развивающихся дистрофических изменений поджелудочной железы. Гиперинсулинемия иногда обусловлена эктопической секрецией инсулина злокачественной опухолью, инсуломой, полиаденоматозом и воспалительными процессами в поджелудочной железе. Содержание иммунореактивного инсулина в крови больных раком бывает также увеличено вследствие возрастания содержания фракций проинсулина и других инсулиноподобных соединений и (или) нарушения рецепции инсулина клеточными мембранами. Так, фракция иммунореактивного инсулина включает в себя проинсулин, который в 7 раз слабее снижает содержание глюкозы, чем инсулин [8]. По данным других исследователей [40], биологическая активность проинсулина — всего 1—2% активности свободного инсулина.

Следовательно, повышение уровня иммунореактивного инсулина у больных раком еще не свидетельствует об увеличении содержания активного свободного инсулина. Различные фракции инсулиновой активности крови (проинсулин, инсулин, неподавляемая инсулиноподобная активность, соматомедин и др.) могут иметь различную тропность к инсулиночувствительным тканям [16].

Несмотря на высокий в некоторых случаях уровень инсулина, следует считать доказанным, что при росте злокачественных опухолей толерантность тканей к инсулину снижена. Важнейшая причина этого — нарушение сродства рецепторов к инсулину. Так, у больных раком с кахексией снижено сродство к инсулину рецепторов инсу-

лина [47]. При росте трансплантированных опухолей константа ассоциации рецепторов инсулина, локализованных в плазматических мембранах печени опухоленосителей, резко снижается по сравнению с такой константой нормальной печени [33]. В лимфоцитах крыс с гепатомой Зайдела число рецепторов увеличивается, но среди них преобладают клетки с низким сродством к инсулину [33].

Значит, независимо от уровня инсулинемии, толерантность тканей к инсулину снижается не только в результате нарушения сродства рецепторов периферических тканей к инсулину, но и изменения влияния контринсулярных гормонов.

Нужно учитывать роль еще одного важного фактора. Чувствительность тканей онкологических больных к инсулину принято определять путем инъекции 0,1 ед. инсулина на 1 кг массы тела с последующим введением больному 100 г глюкозы. О способности тканей утилизировать глюкозу судят по уменьшению ее концентрации в крови больных после инъекции инсулина. Считают, что 1 ед. инсулина способствует утилизации 4—5 г глюкозы. Если, например, масса больного 70 кг, то ему необходимо ввести $0,1 \text{ ед} \times 70 = 7 \text{ ед.}$ инсулина, чтобы утилизировать $7 \times 5 = 35 \text{ г}$ из 100 г глюкозы, введенной в организм. Остальные 65 г глюкозы усваиваются эндогенным инсулином поджелудочной железы. У опухолевых животных и онкологических больных реактивная секреция инсулина запаздывает [10, 33, 57]. Следовательно, у них ассимиляция глюкозы тканями снижена.

Таким образом, замедление утилизации глюкозы в опухолевом организме, очевидно, обусловлено запаздыванием секреции свободного инсулина поджелудочной железы в ответ на сахарную нагрузку и недостатком свободного инсулина в данный момент, а не угнетением способности мышечной ткани ее утилизировать, как принято думать.

Как мы уже указывали, мышечная ткань опухоленосителя *in vitro* обладает высокой способностью утилизировать глюкозу, которая, однако, в организме полностью реализоваться не может, так как при этом не учитывается ослабление толерантности периферических тканей к глюкозе (гиперсекреция контринсулярных гормонов). На основании результатов этих опытов, свидетельствующих о способности мышечной ткани животных даже с далеко зашедшим опухолевым процессом эффективно

утилизировать глюкозу, мы полагаем, что энергетическое голодание больных раком можно в значительной степени компенсировать введением глюкозы и инсулина в оптимальных количествах.

Функциональное состояние системы «кора надпочечников — поджелудочная железа». Несмотря на способность злокачественной опухоли быть «ловушкой» глюкозы, явная гипогликемия у онкологических больных определяется относительно редко.

Важнейшую роль в поддержании нормогликемии играет глюконеогенез. В эксперименте на животных с опухолями [4, 30, 35] и у онкологических больных [43] увеличена скорость эндогенного образования глюкозы из неуглеводных соединений. Когда вследствие развития опухоли возникает гипогликемия, глюконеогенез был не стимулирован или даже подавлен в результате повышения порога чувствительности печени к индуцирующему действию гидрокортизола [4]. Ингибиторы глюконеогенеза способствуют развитию резкой гипогликемии у опухоленосителей [57].

Глюконеогенез стимулируется глюкокортикоидами, в результате избыточного поступления которых в кровь опухоленосителя усиливаются катаболизм белков лимфоидной ткани, распад ДНК тимуса и, как следствие, снижается резистентность организма к опухолевому росту. Вместе с тем введением в организм опухоленосителя глюкокортикоидов в фармакологических дозах создаются условия для метастазирования опухолей и срыва противоопухолевого иммунитета после повторной перевивки регрессировавшей опухоли.

Об усилении глюкокортикоидной функции у больных раком обычно судят по увеличению содержания глюкокортикоидов в периферической крови или экскреции 17-ОКС. Однако уровень гормонов в крови зависит не только от интенсивности их образования в надпочечниках, но и от скорости утилизации тканями, состояния обезвреживающей функции печени, скорости выведения гормонов и их метаболитов из организма, изменения уровня транскортина и других причин. К сожалению, объясняя факт повышения уровня глюкокортикоидов в крови при росте злокачественных опухолей, исследователи эти причины, как правило, не учитывают.

Следовательно, высокое содержание стероидов в крови не отражает истинного состояния надпочечников и биологического эффекта их гормонов, а бывает следстви-

ем снижения способности печени реагировать на гормоны [2].

Результаты наших гистохимических исследований коры надпочечников у крыс с саркомой 45 и карциносаркомой Уокер [20] свидетельствуют о снижении активности не только ферментов, участвующих в стероидогенезе, но и ферментов энергетического обмена, особенно у животных с большими опухолями. Четкие признаки повреждения клеток надпочечников отмечаются в период интенсивного роста сарком, они усиливаются к терминальному периоду. Поскольку проницаемость клеточных мембран пучковой зоны изменена (в капиллярах часто встречаются гранулы диформаза), не удивительно увеличенное поступление глюкокортикоидов в кровь в период интенсивного роста опухолей.

Следовательно, об усилении функции надпочечников при росте злокачественных новообразований следует говорить с осторожностью, так как данные гистоэнзимологического анализа свидетельствуют о значительных дегенеративных изменениях надпочечников в период интенсивного роста опухолей.

Гиперфункция надпочечников при раке, вызванная необходимостью в стимуляции глюконеогенеза в ответ на «гипогликемическое давление» опухоли — компенсаторная. Но затем она сменяется истощением этих желез. Предупредить истощение надпочечников можно путем введения глюкозы, так как известно, что повышением гликемии по механизму обратной связи предотвращается избыточное поступление глюкокортикоидов в кровь и, следовательно, защищается кора надпочечников от перенапряжения. Кроме того, у больных раком повышена потребность в глюкозе [41]. Так как глюкоза слабо усваивается тканями опухолевого организма, мы вводили ее вместе с инсулином.

Прежде чем изложить непосредственные результаты применения инсулина, попытаемся обосновать целесообразность его назначения онкологическим больным.

Изменение инсулярной функции поджелудочной железы отчетливо влияет на опухолевый процесс. Однако данные литературы по изучению взаимосвязи между диабетом и раком крайне противоречивы. С одной стороны, подавляющее большинство исследователей указывают, что при аллоксановом диабете задерживается рост многих трансплантируемых и индуцируемых опухолей [17, 52]. Но сокращается продолжительность жизни живот-

ных. С другой стороны, диабет у людей, напротив, располагает к появлению опухолей [54, 63]. Противоречие между изложенными фактами только кажущееся, так как природа диабета у людей и диабета у животных, возникающего под влиянием аллоксана, различна. При «диабете пожилых» отмечается гиперинсулинемия [10, 16], а при аллоксановом диабете уровень инсулина снижается в результате избирательного повреждения β -клеток поджелудочной железы.

Поскольку на фоне гипoinsулинемии, развивающейся при аллоксановом диабете, задерживается рост перевиваемых опухолей, можно было бы думать, что гипoinsулинемия является фактором антиканцерогенеза, а высокий уровень инсулина, напротив, — стимулятором роста опухолей. Ведь пролиферативная и митотическая активность некоторых новообразований увеличивается в присутствии инсулина [18, 52].

Это предположение, скорее всего, неверно. Так, большинство исследователей обращают внимание на то, что продолжительность жизни животных с самыми различными опухолями при введении инсулина увеличивается, а рост неоплазм задерживается [17, 48]. В результате длительного введения инсулина опухоли у мышей не возникают [45]. В клинике отмечено подавление опухолевого роста инсулиновой комой.

Факторами, от которых зависит влияние инсулина на рост опухоли, являются доза гормона и время его введения. По данным Ю. А. Козлова и В. С. Лавровой [17, 18], частота развития индуцируемых опухолей и интенсивность их роста значительно ниже у крыс, получавших в латентном периоде канцерогенеза и позже инсулин по 1 ед./100 г массы тела. Между тем в результате введений инсулина в дозе 2,5 ед./100 г ускорялся рост опухоли.

В связи с этим необходимо отметить, что ускорение роста опухолей наблюдали как раз те исследователи, которые вводили гормон в высоких дозах (от 2,5 до 8 ед./100 г). Более того, рост одной и той же опухоли (карциномы Герена) нередко задерживается, вплоть до полной регрессии, как под влиянием инъекций инсулина (1 ед./100 г), так и в условиях инсулиновой недостаточности при аллоксановом диабете [17, 18]. Исследователи полагают, что одинаковый эффект при разном уровне инсулина в том и другом случае обусловлен усилением глюкокортикоидной функции надпочечников. На основании большого экспериментального материала и данных лите-

ратуры В. С. Лаврова и др. [19] рекомендуют включать инъекции инсулина в комплексное лечение больных раком.

При гистохимическом исследовании ткани поджелудочной железы мы [21] установили, что в начальном периоде роста саркомы 45 у крыс признаки гипертрофии инсулярного аппарата, сопровождающиеся увеличением числа островков, постепенно сменяются отчетливыми дегенеративными изменениями в терминальном периоде, а у животных с быстро растущей карциносаркомой Уокер — гораздо раньше. Явления гиперплазии островкового аппарата поджелудочной железы и увеличение их массы обнаружены при росте многих перевиваемых опухолей, а также у больных раком [7]. Отмечая признаки гипертрофии островков Лангерганса и преобладания островковой массы над ацинарной, морфологи тем не менее приходят к выводу о недостаточности инсулярной функции у больных раком.

Уровень иммунореактивного инсулина в крови крыс с карциносаркомой Уокер в терминальном периоде снижается в 3 раза ($10,5 \pm 4,2$ против $29 \pm 1,4$ мкЕ/мл в норме, $p < 0,001$).

Обобщив изложенные выше данные, мы пришли к заключению, что ведущую роль в расстройстве эндокринной функции поджелудочной железы играет ее функциональная недостаточность, даже когда отмечаются признаки гиперплазии островков Лангерганса. Эти изменения часто сочетаются с низким уровнем инсулина в крови. Даже при гиперинсулинемических состояниях у больных постоянно определяется диабетический тип сахарной кривой и снижается чувствительность тканей к инсулину. Из-за нарушений инсулярной функции поджелудочной железы недостаточно эффективна утилизация глюкозы тканями. Например, степень утилизации глюкозы, определяемая по артерио-венозной разнице, у больных раком легкого значительно снижена [1]. «Кажущаяся скорость ассимиляции глюкозы тканями» у животных с опухолями существенно уменьшена [33].

На этом основании можно включать инъекции инсулина в комплексное лечение больных раком. Для решения вопроса о целесообразности назначения инсулина больным с так называемыми инсулинозависимыми опухолями необходимы дополнительные исследования: ведь вводимый инсулин воздействует не только на опухоль, но и на весь организм.

Применение глюкозы с инсулином при предоперационной подготовке больных раком желудка. В опытах на животных с трансплантируемыми саркомами мы установили, что с развитием опухоли появляются и по мере увеличения массы опухолевой ткани усиливаются дегенеративные изменения в глюкостероидной зоне коры надпочечников и островковой ткани поджелудочной железы. Вероятно, они обусловлены «гипогликемическим давлением» опухоли на организм и частично обратимы: сдвиги, вызванные подобным действием опухоли, можно компенсировать путем введения в организм глюкозы и инсулина в необходимых количествах. Показано [16], что в результате введения крысам с карциносаркомой Уокера глюкозы с инсулином тормозится опухолевый процесс. По мнению исследователей это вызвано не только снижением интенсивности глюконеогенеза и сопряженных с ним нарушений, но и нормализацией чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к регулирующим воздействиям.

В немногочисленных публикациях о назначении питательных смесей, содержащих витамины и растворы глюкозы с инсулином, иноперабельным больным раком желудочно-кишечного тракта сообщается об увеличении продолжительности жизни этих больных [13, 32].

Так как у больных раком желудка пищеварение нарушено и, по некоторым данным, у опухоленосителей снижено усвоение глюкозы из желудочно-кишечного тракта [5], мы отказались от перорального введения глюкозы и внутривенно вливали 10 % раствор глюкозы, из расчета 2 г/кг/сутки, с инсулином, на каждые 4 г глюкозы по 1 ед. инсулина, 37 больным раком желудка 1 раз в день в течение 6—7 дней предоперационного периода.

У больных раком желудка без отдаленных метастазов благодаря ежедневным вливаниям раствора глюкозы с инсулином нормализовался уровень кортизола в крови. Но у больных с отдаленными метастазами от такой процедуры уровень кортизола, как правило, не менялся. Не было какой-либо закономерности в изменении уровня кортикотропина в крови больных раком желудка после длительной глюкозной нагрузки: у $\frac{2}{3}$ обследованных больных уровень кортикотропина в крови после введения глюкозы не изменялся вообще либо изменялся односторонне с уровнем кортизола. Очевидно, порог чувствительности гипоталамуса к глюкостероидам у больных раком желудка увеличивается и, как указал В. С. Ша-

пот [30], обратные отрицательные связи, оберегающие функциональный потенциал эндокринной железы больного раком от истощения, обрываются или превращаются в положительные.

Мы установили, что у больных раком желудка во время двойной сахарной нагрузки новый подъем концентрации глюкозы в крови был значительно более высокий, чем первый ($8,7 \pm 0,77$ против $7,6 \pm 0,57$ мМ/л, $p < 0,05$). Этот факт свидетельствует о недостаточности функции поджелудочной железы у таких больных. Гликемия через 3 ч после первой глюкозной нагрузки больных раком желудка становилась выше исходной ($5,7 \pm 0,3$ против $3,9 \pm 0,12$ мМ/л, $p < 0,001$), отражая снижение толерантности периферических тканей в глюкозе.

После длительного введения глюкозы с инсулином мы наблюдали у больных раком желудка эффект Штауба — Трауготта: второй подъем после нагрузки глюкозой оказывался значительно меньше первого ($6,5 \pm 0,48$ против $7,9 \pm 0,78$ мМ/л, $p < 0,01$). Через 3 ч после введения глюкозы с инсулином уровень глюкозы в крови приближался к исходному ($4,9 \pm 0,06$ против $4,2 \pm 0,03$ мМ/л натощак). Следовательно, у этих больных нормализовалась толерантность периферических тканей к глюкозе.

Итак, благодаря длительному, в течение 6—7 дней, введению раствора глюкозы с инсулином больным раком желудка в предоперационном периоде улучшается энергообеспеченность интактных периферических тканей даже при далеко зашедшем опухолевом процессе.

После введения глюкозы и инсулина иноперабельным больным в таких режимах у них значительно повышается уровень кортизола в крови. Это свидетельствует о неэффективности подобного воздействия на метаболизм глюкозы у таких больных.

После введения глюкозы с инсулином по нашей методике у операбельных больных раком желудка также нормализовалось содержание свободных жирных кислот в крови. Причем у больных с высоким исходным уровнем жирных кислот последний снизился, а у больных с низким уровнем — повысился и находился в пределах $0,5—0,7$ мкМ/л. Относительное содержание короткоцепочных насыщенных жирных кислот увеличивалось, а ненасыщенных — пальмитоолеиновой и линолевой — уменьшалось. Последнее должно способствовать ослаблению липоперекисления в клеточных мембранах и тем самым оказывать на них заметное защитное действие.

Изложенные факты убеждают в том, что глюкозы (в дозе 2 г/кг/сутки) с инсулином достаточно для значительного улучшения энергообеспеченности интактных тканей у больных раком желудка. Несомненно, что на таком фоне хирургическое лечение должно быть более эффективным.

Чтобы удостовериться в правильности такого предположения, мы из 73 больных раком желудка 37 перед операцией вводили глюкозу с инсулином по описанной методике, а 36 больным проводилась обычная предоперационная подготовка (контрольная группа).

У больных, предварительно получавших глюкозу с инсулином, не изменялись важнейшие показатели метаболизма в 1-е сутки после операции, в отличие от больных контрольной группы. Так, содержание общего количества белка в сыворотке крови у них не уменьшилось ($69,59 \pm 1,14$ г/л до операции и $69,43 \pm 1,77$ г/л после нее). Концентрация мочевины сыворотки крови не увеличилась (соответственно $4,45 \pm 0,3$ и $4,40 \pm 0,21$ мМ). У больных контрольной группы содержание общего белка сыворотки крови достоверно снизилось с $69,3 \pm 1,1$ до $65,93 \pm 1,1$ г/л ($p < 0,05$) и уровень мочевины в крови увеличивался с $5,1 \pm 0,17$ до $6,2 \pm 0,38$ мМ ($p < 0,001$). Это свидетельствует об усилении катаболизма белка в организме.

У оперированных контрольной группы осложнения возникли в 19 % случаев, а их летальность достигла 8,3 %. Среди больных, получавших глюкозу с инсулином, послеоперационные осложнения возникли в 2,7 % случаев, летальность была такой же — 2,7 % (умерла одна больная от тромбоэмболии легочной артерии).

Таким образом, благодаря внутривенному введению больным раком желудка растворов глюкозы (2 г/кг) с инсулином (1 ед. на 4 г глюкозы) в течение 6—7 дней нормализуются уровень кортизола (у больных без отдаленных метастазов) и содержание жирных кислот в крови, улучшается использование глюкозы периферическими тканями, нормализуется функция поджелудочной железы и, как следствие, в значительной степени компенсируется состояние энергетического голода в опухолевом организме.

Глюкоза с инсулином благоприятно влияет на течение послеоперационного периода. Кроме того, такая комбинация препаратов, в отличие от некоторых других, которые используются для парентерального питания, не вызывает у больных анафилактических реакций. Эту относительно

дешевую комбинацию препаратов можно назначать в любом стационаре.

На основании критического анализа многочисленных данных литературы по применению питательных смесей в онкологии и результатов наших исследований мы полагаем, что глюкоза с инсулином может и должна применяться в комплексном лечении онкологических больных как самостоятельно, так и в качестве основного компонента парентеральных питательных смесей.

К сожалению, влияние белковых и жировых препаратов на метаболические и эндокринные реакции организма-опухоленосителя мало изучено.

Глава XI ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ СУБСТРАТОВ ЦИКЛА КРЕБСА

Использовать субстраты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) для устранения энергетического голодания тканей заманчиво по следующим соображениям.

Путь, в котором образуется энергия макроэргической связи АТФ, значительно короче при окислении субстратов ЦТК, чем других соединений, так как и глюкоза, и жирные кислоты, и аминокислоты, прежде чем «войти» в цикл, должны подвергнуться серии катаболических реакций.

В отличие от глюкозы, которая жадно захватывается опухолью, субстраты ЦТК *in vivo* должны использоваться раковыми клетками значительно хуже, потому что в результате плохого кровоснабжения большинства злокачественных опухолей утилизация аэробных субстратов в них затруднена, а сами митохондрии раковых клеток изменены и число их уменьшено. Например, полярографическим методом было установлено, что митохондрии гепатомы 7777 «несостоятельны в утилизации субстратов» цикла лимонной кислоты [16].

Установлен отчетливый противоопухолевый эффект отдельных субстратов ЦТК.

Несмотря на перспективность исследований в этом направлении, роли субстратов ЦТК при неоплазии уделяется мало внимания. Работ по влиянию отдельных метаболитов ЦТК на развитие злокачественной опухоли немного. В клинической практике эти энергетические субстраты не используются.

Изложим состояние вопроса.

Цитрат. Содержание цитрата в крови онкологических больных, по данным M. Müller, H. Bosseckert [24], несколько снижено. Другие исследователи, напротив, даже предлагают способ дифференциальной диагностики рака желудка и язвенной болезни на основании увеличения содержания лимонной кислоты в крови обследуемых [14]. Резко увеличено содержание цитрата у больных с метастазами в кости [25]. У животных с опухолями изменение уровня лимонной кислоты в крови зависит от вида животного и типа перевитой опухоли: у мышей с асцитной карциномой Эрлиха он снижен, у крыс с карциномой Эрлиха и Йосида — в пределах нормы, у крыс с гепатомой и карциносаркомой Уокер — увеличен [24]. Содержание цитрата в печени животных с лимфомами и РМЖ повышено [15].

По нашим данным, содержание лимонной кислоты в крови кроликов с метастазирующей карциномой Брауна — Пирс снижено. У крыс с саркомой 45 и карциносаркомой Уокер оно повышено, причем прямо коррелирует со скоростью роста сарком и со стадией опухолевого процесса. По-видимому, накопление лимонной кислоты в крови крыс с трансплантированными саркомами обусловлено недостаточно эффективной ее утилизацией тканями в связи со значительным снижением в них активности изоцитратдегидрогеназы.

Влияние цитрата на химический канцерогенез изучено мало. Отмечены как его стабилизирующее действие на рост индуцируемых опухолей [13], так и учащение производными нитрозамина образования карцином мочевого пузыря [20].

Имеются сведения [3, 12] о влиянии экзогенной лимонной кислоты на метаболизм тканей опухоленосителя. Показано, что в результате 4-дневного введения цитрата в дозе 250 мг/кг массы в печени угнетается активность пируваткиназы, обратной ЛДГ и аланиновой трансаминазы, то есть уменьшается наработка пирувата. Кроме того, увеличивается переключение фосфотриоз на синтез глицерофосфата. Вследствие этого снижается скорость образования пирувата в реакциях гликолиза. Тем не менее содержание пирувата в крови и тканях опухоленосителей остается повышенным. Возможно потому, что угнетена активность ферментов аэробного пути метаболизма пирувата. И в самом деле, как отметили мы и другие исследователи [3], при опухолевом росте существенно снижается активность пируватдегидрогеназы.

В результате введения цитрата должна была бы еще больше снизиться активность фермента. Действительно, под влиянием подкожных инфузий цитрата натрия крысам с карциносаркомой Уокера активность пируватдегидрогеназы снижается как в печени, так и в мышцах [3]. Однако содержание пирувата нормализуется несмотря на то, что значительно возрастает активность аланиновой трансаминазы и обратной ЛДГ. Вероятно, в этих условиях накопление пирувата предотвращается вследствие «отвлечения» триозофосфатов из реакций гликолиза на путь синтеза глицерофосфата из-за увеличения активности глицерофосфатдегидрогеназы [12]. Вводимый цитрат должен ускорять реакции глюконеогенеза, так как способен угнетать ключевой фермент гликолиза — фосфофруктокиназу. Напомним, что усиление глюконеогенеза — компенсаторная реакция организма на «гипогликемическое давление» опухоли.

Несмотря на то что экзогенный цитрат уменьшает содержание пирувата в организме [3, 12], рекомендовать его применение с целью ликвидации метаболического ацидоза при росте злокачественных новообразований еще преждевременно.

Во-первых, нельзя согласиться с упоминаемыми выше исследователями [3, 12], что лимонная кислота благоприятно действует на утилизацию кетокилот. Поскольку пируватдегидрогеназная активность под влиянием цитрата угнетается, должно ухудшаться использование пирувата в реакциях аэробного метаболизма, то есть для энергетических нужд.

Во-вторых, не изучено влияние лимонной кислоты на другие стороны метаболизма опухоленосителей, в частности, ее влияние на уровень кальцемии. Между тем цитрат способен связывать ионы Ca^{2+} . Эта способность играет особую роль при росте злокачественных опухолей, ибо нередко онкологические больные умирают вследствие гиперкальциемии.

Не известно также, как отразится парентеральное введение лимонной кислоты на состоянии системы гемостаза онкологических больных. Наконец, мало сведений о влиянии цитрата на функцию органов больных раком. Вместе с тем, при снижении компенсаторных возможностей печени (получены многочисленные данные о поражении паренхимы печени при раке) она теряет способность утилизировать даже незначительные количества цитрата [8].

Так как в опытах на животных обнаружено, что под влиянием лимонной кислоты в дозе 50 мг/кг задерживается рост злокачественных новообразований и увеличивается время жизни опухоленосителей [6], дальнейшие исследования влияния лимонной кислоты на рост опухолей перспективны.

Фумаровая кислота. Показано, что фумаровая кислота в концентрации 0,3—1 мг/мл в культуре тканей подавляет жизнеспособность и заметно тормозит рост некоторых раковых и лейкозных клеток [23]. В результате введений фумаровой кислоты мышам с асцитной карциномой Эрлиха (40 мг/кг массы) ускоряется включение ^3H -тимидина в ДНК печени и почек, которое у этих животных было угнетено митомицином С. Фумаровая кислота уменьшает токсичность некоторых канцерогенов и митомицина, не снижая его противоопухолевой активности [23].

Янтарная кислота. По данным В. Н. Анисимова и М. Н. Кондрашовой [1], подкожные введения животным сукцината натрия в дозе 50 и 250 мг/кг в течение 10 дней, начиная с третьего дня после трансплантации опухолей, мало влияли на рост различных перевиваемых опухолей у мышей и крыс. Другие исследователи [13, 21], напротив, отметили увеличение продолжительности жизни мышей с асцитной карциномой Эрлиха, которым ежедневно в течение 7 суток вводили внутрибрюшинно 25 мг/кг янтарной кислоты, и тормозящее влияние янтарной кислоты на рост саркомы М-1 у крыс. Большой интерес представляют данные о снижении в 2 раза частоты возникновения спонтанных опухолей у мышей высокоракковой линии при ежедневном введении им в течение всей жизни 0,2 мл 1 % янтарной кислоты [1].

Таким образом, янтарная кислота либо не ускоряет, либо тормозит рост злокачественных опухолей у животных. Последнее, возможно, обусловлено низкой активностью сукцинатдегидрогеназы в злокачественных клетках, так как известно токсическое действие сукцината на клетки, если в них нет сукцинатдегидрогеназной активности.

Как эффективный антигипоксикант и антиоксидант, янтарная кислота должна занять надлежащее место среди препаратов, повышающих устойчивость организма к губительному действию злокачественной опухоли. М. Н. Кондрашова [11] показала перспективность применения янтарной кислоты с целью улучшения энергообеспеченности тканей. Благодаря рекордной восстановительной

мощности она может наряду с витаминами-антиоксидантами предотвращать интенсификацию ПОЛ у больных раком. Способность интермедиатов ЦТК восстанавливать НАДФ⁺ имеет немаловажное значение для функционирования системы детоксикации микросом [7].

Сукцинат натрия или калия может оказаться хорошим средством для нормализации кислотно-щелочного равновесия у онкологических больных. Влияние сукцината на рН обусловлено его энергизирующим влиянием на митохондрии. В результате чего снижается активность АТФазы и уменьшается поток Н⁺, способных выходить из митохондрий в окружающую среду [15].

Наконец, янтарная кислота влияет и на функцию нейроэндокринной системы: снижает порог чувствительности гипоталамуса к гормонам [1], индуцирует синтез глюкокортикоидов и усиливает глюконеогенез в печени [7].

Малат, оксоглутарат и дикарбоновые аминокислоты, связанные с ЦТК.

Исследования таких субстратов ЦТК, как малат и α -кетоглутарат, единичны. Определено увеличение концентрации малата в крови больных злокачественными опухолями [22] и снижение содержания α -оксоглутарата в печени животных опухоленосителей [15].

С метаболизмом янтарной кислоты тесно связан метаболизм глутамата: отмечено усиление их эффективности при совместном применении [1], после введения глутамата увеличивается содержание янтарной кислоты и возрастает активность сукцинатдегидрогеназы [4].

Содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот и их амидов в крови при росте злокачественных новообразований резко снижено. Подобные сдвиги возникают и при гипоксии [10]. Вследствие развития гипоксии тканей у больных раком нарушается окисление в ЦТК продуктов усиленного распада белков. При этом «сохранившиеся» гликогенные аминокислоты будут использоваться для стимулированного у опухоленосителей глюконеогенеза, а также захватываться опухолью, в том числе глутаминовая, аспарагиновая кислоты [10] и прежде всего их амиды — глутамин и аспарагин — жизненно необходимые для опухоли факторы роста, которые она сама синтезировать не способна [19]. В сущности, на этом и основано применение таких препаратов, как аспарагиназа, для задержки роста опухолей.

Интересно, что вследствие введения в организм жи-

вотных глутаминовой и аспарагиновой кислот тормозится рост многих перевиваемых опухолей [1, 5] и подвергается регрессии вирусная саркома Молони [2].

Глутаминовая кислота нетоксична, если вводится внутривенно даже в больших концентрациях. Ее рекомендуют включать в состав смесей для парентерального питания [9]. Показано иммуностимулирующее влияние глутамата и аспартата [2].

Заключение. Субстраты ЦТК еще не нашли применения в клинической онкологии. Но, как следует из приведенных выше данных, их применение (особенно сукцината) с целью улучшения энергообеспеченности тканей, несомненно, перспективно. Не менее важно, что метаболиты ЦТК ингибируют или, по крайней мере, не ускоряют рост злокачественных новообразований. Использование субстратов ЦТК в опухолевых клетках нарушено в результате структурно-функциональных изменений митохондрий, в которых протекают реакции этого цикла. Между тем для митохондрий тканей опухоленосителя дополнительное введение этих субстратов сыграло бы «энергизирующую» роль, несмотря на то, что использование метаболитов ЦТК, по сравнению с нормой, снижено [18]. Как мы отметили выше, предложенный нами комплекс витаминов-антиоксидантов значительно улучшает функцию митохондрий нормальных тканей, но не опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопреки распространенному мнению, что больные раком умирают от метастазов в жизненно важные органы, немало из них погибает от вторичной инфекции, дисфункции органов и дистрофических изменений в тканях. Вторичные, неспецифические нарушения функций различных органов и систем, непосредственно не связанных с локализацией первичной опухоли, получили названия паранеопластических синдромов (ПНС). Параллелизма между тяжестью ПНС и проявлениями опухолевой болезни нет. ПНС-синдром встречается у 25—100 % онкологических больных и нередко является основной причиной их смерти.

Известны десятки различных синдромов — системных или поражения отдельных органов, — которые расцениваются как ПНС. Некоторые кожные болезни обнаруживаются почти исключительно у больных раком: черный акантоз — у больных раком органов брюшной полости, эритема — раком легкого, кожи и шейки матки, акрокератоз — у больных опухолями верхних дыхательных путей.

На основании предложенной J. Roth [34] классификации ПНС и результатов обобщения многочисленных данных литературы мы выделяем следующие группы ПНС:

метаболические: лихорадка (повышение температуры тела у 25—60 % больных, причем у трети из них не связано с присоединением инфекции), нарушения электролитного баланса, парапротеинемия и протеинурия, амилоидоз; эндокринологические — чаще всего гиперкортицизм и гиперкальциемия; гематологические: полицитемия, анемия; кардиоваскулярные (асептические эндокардиты и миокардиты) и тромбозы; желудочно-кишечные; нейромышечные: миопатия (у 55 % больных раком различных локализаций), полимиозиты, неопухолевые поражения нервной системы и психосоматические; кахексия.

Следовательно, рост опухолей сопровождается многообразными нарушениями функций органов и систем, непосредственно опухолью не затронутых, то есть систем-

ным действием. Более того, существуют злокачественные опухоли, которые редко метастазируют (это многие перевиваемые штаммы у экспериментальных животных, базалиомы, глиобластомы), и тем не менее организм погибает.

Если больной умирает не от метастазов, то в результате системного действия злокачественной опухоли [26]. По проявлениям системного действия (расстройству гомеостаза организма в результате успешной конкуренции опухоли с тканями организма за жизненно важные метаболиты и факторы, а также «перепрограммирования» работы генетического аппарата не затронутых опухолью дифференцированных тканей, ведущему к их деспециализации, обрыву отрицательных обратных связей между центральными и периферическими эндокринными железами) можно судить о присутствии злокачественной опухоли в организме.

Многообразие нарушений, вызываемых развитием новообразования, заставляет предположить многообразные нарушения гомеостаза опухоленосителя. В связи с возросшим интересом к проблеме «опухоль — организм» стали проявляться механизмы некоторых из этих нарушений. Например, определены тенденция к гипогликемии, обусловленная действием опухоли как «ловушки» глюкозы, и компенсаторное усиление глюконеогенеза, сдвиги в азотистом балансе и жировом обмене, в частности, частичное переключение на утилизацию продуктов липидного обмена [25]. Энергетическое голодание тканей — уменьшение уровня макроэнергетических соединений и, в первую очередь, АТФ — нередко играет ведущую роль в развитии дистрофических изменений в тканях. Вследствие этого нарушаются функции органов. Энергетический дефицит усугубляется тем, что расход энергии при росте злокачественных новообразований увеличен.

Как можно ликвидировать или, по крайней мере, смягчить последствия энергетического голодания тканей при росте злокачественных опухолей?

Поскольку относительно хорошо выяснены причины снижения уровня АТФ в клетках организма хозяина, можно достаточно обоснованно рекомендовать определенные меры, чтобы полностью устранить или значительно уменьшить возникшие расстройства. Нарушения энергетического обмена обусловлены: частичным разобщением окислительного фосфорилирования; нарушением структуры митохондриальных мембран и увеличением их проницаемости; тенденцией к гипогликемии, снижением содержа-

ния гликогена в клетках печени и компенсаторным усилением глюконеогенеза, требующего дополнительных затрат энергии; усилением катаболизма липидов и накоплением продуктов ПОЛ, разобщающих окислительное фосфорилирование; усилением катаболизма белков; тканевой гипоксией. Обнадёживает то, что эти нарушения в значительной степени обратимы.

Необходимо, в первую очередь, возместить энергетические затраты организма [1]. На основании полученных нами данных мы пришли к заключению, что устранять энергетический дефицит следует как можно раньше — в начальный период роста опухолей.

Ликвидировать «гипогликемическое давление» опухоли на организм можно путем введения больным глюкозы с инсулином в адекватном количестве. Негативное отношение онкологов к назначению больному глюкозы с целью поддержания его сил объясняется тем, что пока нет соответствующих схем лечения. Наш опыт применения глюкозы с инсулином при проведении предоперационной подготовки больных раком желудка показал, что энергетическое голодание у этих больных можно почти полностью компенсировать. При этом у больных улучшается общее состояние, резко уменьшается число послеоперационных осложнений, нормализуются метаболические показатели, в том числе уровень жирных кислот в крови. Последнее имеет немалое значение в связи с тем, что НЖК фосфолипидов клеточных мембран — основные субстраты для процессов ПОЛ.

Усиление ПОЛ у больных раком общепризнано. Основная причина этого явления — снижение мощности АО-защиты организма, как ферментативной, так и неферментативной. Поэтому проблема усиления АО-защиты клетки — важная задача биоэнергетики. Начинают применяться такие АО, как церулоплазмин, витамины антиоксидантного действия. Следует обратить внимание на важную роль витамина Е не только как антиоксиданта (АО), снижающего интенсивность ПОЛ, но и как непосредственного участника процесса тканевого дыхания.

Нами впервые показана высокая эффективность применения токоферола в комплексе с витаминами А и С. У этого комплекса витаминов в предложенной нами дозировке существенно изменяется фармакологическая активность по сравнению с действием каждого витамина, входящего в его состав. Так, изолированное введение аскорбата оказывает прооксидантное влияние, уси-

ливая образование малонового диальдегида в печени крыс. При введении АО-комплекса, в отличие от введения только токоферола, увеличиваются уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионредуктазы. Обнаружено свойство АО-комплекса через сутки после введения улучшать показатели фосфорилирующего окисления в митохондриях печени,— в отличие от изолированного введения витамина Е (у животных эти показатели не изменялись) и витамина С (отмечалось частичное разобщение окислительного фосфорилирования).

Комплекс этих витаминов назван антиоксидантным в связи с его способностью снижать содержание продуктов ПОЛ в тканях и увеличивать в них мощность ферментативной и неферментативной систем АО-защиты.

Наиболее отчетливо АО-свойства комплекса витаминов Е, А и С проявлялись при его введении опухолевым животным. После его введения у этих животных нормализовался уровень продуктов ПОЛ в печени, увеличивалась активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов и их осмотическая резистентность.

В отличие от нормальных, злокачественные клетки слабо утилизируют токоферол. Введение АОК улучшает использование токоферола и аскорбата печенью крыс опухоленосителей, но не злокачественной опухолью. Введение каждого из этих витаминов в отдельности таким свойством не обладает.

Нами разработан для клинического применения комплекс витаминов Е, А, С, преимуществом которого перед другими антиоксидантами является: полное отсутствие токсичности в используемых дозировках (витамин С — 2 г, витамин Е — 300—600 мг, витамин А — 100 000 МЕ в сутки в течение 7 суток); избирательное усиление АО-защиты нормальных (но не опухолевых) тканей.

Благодаря назначению больным РЖ во время предоперационной подготовки (рандомизированное исследование) АО-комплекса число послеоперационных осложнений у них снизилось в 8—15 раз.

Применение АО-комплекса в определенной дозировке и режиме введения позволило снизить токсическое действие моно- и полихимиотерапии, а также лучевой терапии на организм больного без снижения их противоопухолевого действия.

АО-комплекс витаминов использовался также в комплексной терапии детей, больных острыми лейкозами. У детей, которые дополнительно к основному лечению

получали АО-комплекс витаминов (данные В. А. Кувшинникова, каф. терапии Минского мед. ин-та), уменьшался гемолиз эритроцитов, длительность жизни эритроцитов заметно возрастала, в них увеличивалось содержание АТФ; благоприятные сдвиги были отмечены со стороны нейтро- и тромбоцитопоза. В то же время не было отмечено помех в эффективности полихимиотерапии, «выход» заболевания в ремиссию ускорялся.

Витамины Е, А и С играют также важную роль в профилактике рака (гл. IV).

В организме с растущей опухолью устанавливается отрицательный азотистый баланс (если не учитывать задержки азота самой опухолью). Злокачественная опухоль является «ловушкой» азота. Это одно из проявлений способности раковых клеток успешно конкурировать за уридин. В результате нормальные ткани коренным образом перестраивают свой метаболизм: при недостатке уридина ткани начинают использовать не его, а оротовую кислоту, содержание которой ограничено. Это влечет за собой замедление синтеза РНК, а следовательно, и биосинтеза белков. При нарушении синтеза цитидиловых нуклеотидов из-за недостатка уридина резко снижается синтез липидных кофакторов (ЦДФ-холина и др.), участвующих в построении клеточных мембран [27].

Из представленных данных становится очевидным, что необходимо восстановить азотистое равновесие сбалансированным по незаменимым аминокислотам парентеральному и энтеральному питанию у больных раком.

Как в таком случае объяснить, почему при ограничении рациона задерживаются возникновение и рост злокачественных опухолей, а при ожирении увеличивается риск развития рака отдельных локализаций у человека?

По-видимому, нужно учитывать следующие три обстоятельства.

1. Влияние общей калорийности пищи и ее составных частей на риск возникновения новообразований от действия этих же факторов на развитие уже имеющихся опухолей. В результате ограничения калорийности пищи человека при прогрессирующем опухолевом росте отягчается течение болезни, особенно при дополнительных воздействиях на организм — операционной травмы, химио- и лучевой терапии. Рациональным парентеральным питанием улучшается метаболический статус и переносимость специального лечения.

2. Результаты опытов по индукции опухолевого про-

цесса у животных, которым скармливали пищу с добавленными или исключенными компонентами, нужно крайне осторожно соотносить с особенностями питания населения, так как пища человека всегда смешанная. Например, на степень риска развития РТК у человека влияет не только содержание жира в пище, но и количество потребляемой клетчатки и некоторых витаминов.

3. Скорость роста злокачественных опухолей и скорость обновления клеток организма различаются: митотический индекс клеток перевиваемых опухолей животных больше, чем нормальных клеток. Следовательно, при снижении интенсивности клеточного деления (химиопрепаратами, ограничением поступления в организм жизненно важных метаболитов и кофакторов) будет угнетаться размножение именно раковых клеток. Однако подобные меры воздействия на относительно медленно растущие злокачественные опухоли человека окажутся менее эффективными, в первую очередь, пострадают рост и дифференцировка быстро обновляющихся тканей — костномозговой, лимфоидной и эпителиальной.

Между тем остается опасность, что, поддерживая питание организма, можно одновременно улучшить жизнедеятельность раковых клеток. Необходимы поиски дифференцированных воздействий на клетки организма и злокачественной опухоли, которые осложняются тем, что нет принципиальных различий между строением отдельных клеточных компонентов и химическими реакциями в раковых или нормальных клетках в разные периоды развития последних [26]. Тем не менее метаболизм организма с опухолью существенно отличается от метаболизма больных сепсисом и длительно голодающих. Из-за высокой способности неопластической ткани утилизировать глюкозу качественно изменяется метаболизм углеводов, липидов и белков в организме опухоленосителя, особенно нарушается энергетическое обеспечение тканей. С целью восстановления энергетического статуса нормальных клеток перспективным могло бы стать применение субстратов цикла Кребса. Доказана эффективность применения глюкозы с инсулином и АО у больных раком желудка.

Важную роль в нормализации энергетического обмена играет энтеральное питание. Следует снизить употребление насыщенных и ненасыщенных жиров с 40 до 30 %, включать в рацион свежие фрукты, особенно богатые каротинами, овощи и цельные зерновые. Надлежит резко ограничить пищевые добавки, употребление копченых и

маринованных продуктов и, естественно, спиртных напитков, а главное — не курить. В диету нужно включать 45—50 % углеводов без быстроусвояемых моно- и дисахаридов, 30 % жиров и 15—20 % белков или даже 35—44 % белков от суточного калоража, а также вводить дополнительно витамины Е, С, каротины. Необходимо увеличить количество клетчатки и ограничить употребление соли, избыток которой в пище способствует учащению заболеваний раком желудка, — доказательством служит факт снижения смертности от рака в странах, где соль перестали широко использовать для консервирования [17, 32]. Некоторые исследователи [17] отметили большую эффективность комплексного лечения злокачественных опухолей человека средствами, форсирующими диурез — диуретиков, и продуктов, содержащих много калия.

В питании онкологического больного молочно-овощные продукты должны преобладать над животными, особенно богатыми жирами. В растительной пище есть соединения, подавляющие канцерогенез: фенолы, индол, изоцианаты, метилированные флавоны, кумарин, растительные стеролы, селен и его соли, ингибиторы протеаз, витамины С, Е, ретинол и каротины.

Из числа факторов, способствующих возникновению злокачественных опухолей, на нарушения диеты и питания приходится 35 % случаев, курение — до 30 %, инфекции и хронические болезни — до 10 %, производственные факторы — до 4 % и на алкоголь — в 3 % случаев. Наиболее высокая заболеваемость раком желудка в СССР (в 5—12 раз выше средней) отмечена у татар, которые имеют пристрастие к чрезвычайно острой пище [23]. В США 80—90 % заболеваемости раком связано с действием факторов внешней среды, из которых на долю пищевых приходится 60 % всех случаев рака у женщин и 40 % — у мужчин [31].

Помимо коррекции метаболизма рациональным питанием важно при росте злокачественных опухолей устранять гипоксию тканей. Оксигенотерапия, восполняя дефицит кислорода, способствует нормализации функции дыхательной цепи. У онкологических больных, получающих оксигенотерапию, улучшается газовый состав крови, увеличивается коэффициент использования кислорода тканями, то есть улучшается тканевое дыхание [6].

Обнаружено, что pO_2 в крови и тканях с возрастом снижается. Снижается оно и при неспецифических

стрессорных состояниях — операциях, применении противоопухолевых препаратов, облучении.

В связи с этим интересно отметить, что у мышей высококорачковых линий показатели кислородного режима тканей ниже, чем у беспородных и мышей низкорачковых линий. Большинство химических канцерогенов угнетают дыхание клеток, причем время и частота возникновения опухолей в значительной мере зависят от степени гипоксии тканей. Напротив, при спонтанной регрессии неоплазм показатели кислородного режима повышаются [16]. Об этом же свидетельствуют и наши данные. После хирургического удаления опухолей pO_2 и другие показатели кислородного обмена повышаются. Чем интенсивнее прогрессируют нарушения газообмена, тем отчетливее проявляется предрасположенность к рецидивам [12, 16].

Как показали В. С. Мосиенко и др. [16], влияя на кислородный режим опухоленосителя физическими нагрузками и модифицируя его в условиях высокогорья, можно воздействовать на скорость возникновения и развития опухолей. Интересно, что в условиях высокогорья, несмотря на уменьшение pO_2 , снижается частота опухолевых заболеваний, а рост длительно растущих сарком у крыс замедляется [2]. Объясняется это тем, что при гипобарической гипоксии стимулируются гемопоэз и повышается неспецифическая резистентность организма. Именно в случае адаптации к условиям высокогорья замедляется рост перевитых и индуцированных опухолей, эффективнее и специфическая терапия онкологических больных [13].

Снижение утилизации кислорода в опухолевом организме сочетается с нарушением микроциркуляции [5]. Поэтому необходимо применять средства, улучшающие микроциркуляцию. Есть сообщения о хорошем эффекте трансфузий реополиглюкина во время хирургического вмешательства и раннем послеоперационном периоде [28]. Благоприятно влияют на гемодинамику у послеоперационных больных препараты цитохрома С и убихинона, которые также частично нормализуют тканевое дыхание [24].

Стойкого улучшения энергетического метаболизма нельзя добиться без соответствующей гормональной коррекции. Показания к заместительной терапии считаются обоснованными, если обнаружена резкая недостаточность функции той или иной железы. Однако злокачественная опухоль характеризуется системным действием на орга-

низм. Следовательно, нарушаются гормональная регуляция и энергетический обмен. Изменения состояния таких систем, как аденогипофиз — щитовидная железа, надпочечники — поджелудочная железа, у больных раком мы описали выше.

Уникальный пример естественной коррекции обменных нарушений у больных раком — случаи спонтанной регрессии опухолей. Выяснению особенностей гормонально-метаболического фона при этом нужно придавать особое значение. Возможно, путем воспроизведения процессов восстановления расстроенного гомеостаза, наблюдаемых при регрессии опухоли, удастся эффективно лечить больного раком, потому что это путь, подсказанный самой природой.

Случаи спонтанной регрессии злокачественных новообразований привлекают самое пристальное внимание и вселяют надежду.

Описаны случаи спонтанной регрессии лейкозов, индуцированных вирусами у животных. Иногда отмечается спонтанная регрессия медленно растущих сарком у крыс. У больных ретинобластомой людей спонтанная регрессия опухоли определяется в $\approx 1\%$ случаев — в 1000 раз чаще, чем регрессия других злокачественных опухолей. Наиболее часто подвергаются регрессии (в порядке снижения частоты) нефроидный рак, нейробластома, меланома и хорионкарцинома [14]. Описаны случаи спонтанной регрессии лейкозов [11]. Возможна регрессия предопухолевых изменений в шейке матки в любой стадии.

Увеличение частоты развития рака у людей с некоторыми наследственными болезнями и сам факт существования животных высоко- и низкоракковых линий свидетельствуют о том, что злокачественные опухоли возникают на фоне перестройки нейрогуморального и метаболического статуса организма. Вполне вероятно, что многие из метаболических изменений, вызванных системным действием опухоли, являются фенотипическим выражением этой генетически обусловленной предрасположенности организма к раку.

Неоспоримый факт учащения развития злокачественных новообразований с возрастом дает основание усматривать связь заболевания раком с нейроэндокринной перестройкой организма, особенно с изменениями стероидного обмена и снижением реактивности адапторных систем организма. Среди погибших опухолевых животных больше всего животных с повышенной или понижен-

ной реактивностью гипотизарно-надпочечниковой системы, а среди выживших с оптимальной реактивностью [18]. Благодаря нормализации реактивности этой системы адаптогенами (в частности, экстрактом элеутерококка) не только снимается стрессорное напряжение у опухолевых животных, но и тормозится рост опухоли и задерживается ее метастазирование. Подобный эффект получен в клинике от применения антистрессора фторотана. К. В. Яременко обратила внимание, что при этом гиперреактивность гипотизарно-адреналовой системы полностью не снимается, а остается в пределах 130—150 % нормы [29].

Резко повышенный уровень глюкокортикоидов подрывает иммунозащитные силы организма и нарушает функцию щитовидной железы. Нормализацией уровня глюкокортикоидов можно достигнуть оптимального функционирования тиреоидного комплекса: щитовидной железы, аденогипофиза, тиролиберина [7]. Резервы коры надпочечников у больных раком пищевода и раком кардии удается восстановить в результате назначения им стероидных гормонов и витаминов. Путем дополнительных воздействий на организм опухоленосителей, подвергшихся химиотерапии, с целью развития реакций тренировки или активации, можно снять стресс: нормализовать функции щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез, активировать лимфоидные элементы тимико-лимфатической системы [20].

Спонтанные опухоли у животных высококорковых линий возникают на фоне гипоксии тканей. Напротив, при регрессии злокачественных опухолей тканевое дыхание интенсифицируется. При этом мы впервые обнаружили, что активность оксидоредуктаз становится выше, чем у опухоленосителей и даже здоровых. На нашем экспериментальном материале мы также показали (вместе с В. Н. Суколинским), что предрасполагает к росту злокачественных новообразований снижение глюкокортикоидной функции надпочечников, ослабление тиреоидной и усиление соматотропной функции гипофиза. Вместе с тем регрессия трансплантированных опухолей протекает на фоне усиления глюкокортикоидной функции (но в определенных пределах!), умеренного повышения тиреотропной и тиреоидной функций.

По данным К. П. Балицкого [3], эффективное воздействие переменного магнитного поля на голову (с целью регрессии перевитых опухолей у животных) сопровожда-

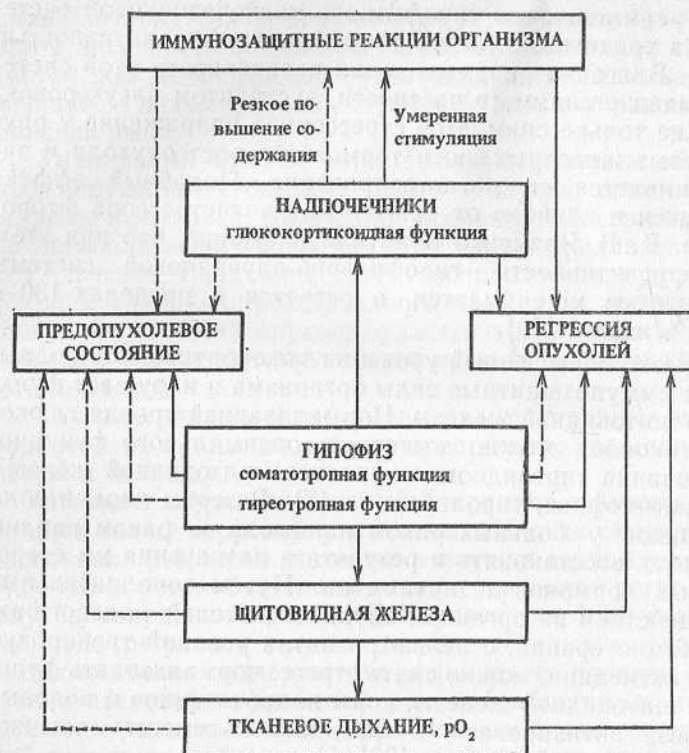


Рис. 5. Тканевое дыхание и функциональное состояние системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники — щитовидная железа при генетической предрасположенности к неоплазии и регрессии опухолей:

— — — — угнетение
 — — — — стимуляция

ется повышением окислительных процессов в гипоталамусе, усилением образования в нем макроэргических соединений. Одновременно гармонично активируются железы внутренней секреции — щитовидная, половые, кора надпочечников, повышается активность тимико-лимфатического аппарата и системы соединительной ткани.

На регрессию опухолей сильно влияет функция сетчатого слоя надпочечников, в котором преимущественно вырабатываются половые гормоны [7], — выравнивание метаболизма андрогенов имеет большое значение для лечения опухолей [8]. По мнению некоторых исследователей, перспективно совместное назначение с этой целью

в определенных соотношениях паратгормона и тиреокальцитонина.

По данным Ю. Я. Грицман и др. [9], неспецифические иммуностимуляторы (элеутерококк, спленин и др.) вместе с гормонами (преднизолоном, тиреоидином, тестостероном) на фоне полноценного парентерального питания достоверно увеличивают продолжительность жизни больных распространенным раком легкого, по сравнению с действием одних химиотерапевтических средств, и заметно уменьшают побочные эффекты химиотерапевтического лечения. При этом гормоны и витамины не изменяют цитостатической активности противоопухолевых препаратов, устраняют их угнетающее влияние на окислительные процессы в тканях [10]. При введении гормональных и нейротропных препаратов восстанавливаются характеристики металлоферментных комплексов энергетической системы митохондрий [19].

Сложно определить дозу неспецифических воздействий на опухолевый процесс. Вследствие их передозировки возможен обратный эффект [22]. Вероятно, результаты изучения особенностей гормонального фона при спонтанной регрессии опухолей позволят ответить и на этот вопрос.

Очевидно, что развивающийся при росте злокачественных новообразований энергетический дефицит в тканях способствует развитию в них дистрофических изменений и нарушений жизненно важных функций организма, которые, возможно, служат причиной смерти опухоленосителя, даже если нет метастазов. Отсюда вытекает настоятельная необходимость коррекции нарушенного энергетического обмена и его нейроэндокринной регуляции, в первую очередь, ликвидации энергетического голодания и противодействия гипоксии тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

К главе I

1. Анатасов А. Г., Козлов Ю. П. Электронная микроскопия митохондрий из клеток печени интактных крыс и крыс-опухоленосителей // Изв. АН СССР. 1971. № 5. С. 710—712.
2. Ахвердова Л. Н., Пирадашвили Н. З., Урушадзе М. И. Общая активность и изоэнзимный спектр ЛДГ в оценке эффективности лечения больных злокачественными лимфомами // Матер. Всесоюз. конф. «Проблемы взаимодействия организма и опухоли». Киев: Наукова думка, 1982. С. 97—98.
3. Баличева Л. В. Структурно-метаболические и функциональные изменения в печени опухоленосителей // Актуал. вопр. совр. онкологии. М., 1973. С. 91—111.
4. Вебер Дж. Ферменты печени и их роль в процессе возникновения опухолей печени // Успехи в изучении рака. М.: Мир, 1964. С. 162—270.
5. Гарькавый М. И., Ковнер Ф. Я., Нарбутене Г. Л. Изоферментный спектр ЛДГ сыворотки крови больных злокачественными опухолями // Вопр. онкол. 1978. № 1. С. 34—38.
6. Голубев А. М., Шварц Л. И. Изоферменты ЛДГ при раке желудка // Вопр. онкол. 1978. № 5. С. 78—79.
7. Горожанская Э. Г., Шапот В. С. Особенности изозимного спектра ЛДГ злокачественных и доброкачественных опухолей человека // Вестн. АМН СССР. 1971. № 3. С. 28—32.
8. Горожанская Э. Г., Шапот В. С. Изозимный спектр ЛДГ лейкозных клеток человека при остром лейкозе // Вопр. онкол. 1973. № 3. С. 18—23.
9. Зайцев В. А., Морозкина Т. С. Энергетический обмен при спонтанной регрессии перевиваемых опухолей // Вопр. онкол. 1980. № 7. С. 46—51.
10. Каменец Л. Я. Значение определения активности ЛДГ в биопсийном материале для дифференциальной диагностики опухолей молочной железы // Вопр. онкол. 1980. № 6. С. 77—78.
11. Кондрашова М. Н., Ананенко А. А. Обследование состояния выделенных митохондрий // Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М.: Наука, 1973. С. 106—129.
12. Лушников Е. Ф. Изоферменты // Арх. патол. 1970. № 11. С. 74—81.
13. Мишенева В. С., Горюхина Т. А., Сейц И. Ф. Содержание компонентов адениловой системы в солидных и асцитных опухолях и печени животных // Вопр. онкол. 1977. № 5. С. 75—79.
14. Морозкина Т. С., Суколинский В. Н. Функциональное состояние надпочечников и иммуногенез при опухолевом росте // Вопр. онкол. 1975. № 7. С. 72—80.

15. Морозкина Т. С., Шапот В. С. Содержание адениловых нуклеотидов и дыхательное фосфорилирование в митохондриях печени крыс с перевиваемыми опухолями // Бюл. эксперим. биол. мед. 1976. № 6. С. 727—729.
16. Морозкина Т. С. Активность ЛДГ и ферментов цикла Кребса при росте перевиваемых и спонтанных опухолей // Цитология. 1978. № 3. С. 348—351.
17. Ниньо Ш., Бобев Д., Калев И. Содержание ЛДГ в сыворотке крови детей больных острым лейкозом и злокачественными лимфомами // Педиатрия (НРБ). 1979. № 6. С. 531—534.
18. Нугманов Э. У., Утешев Р. Б., Джиликбаева Р. Н. Изменение активности ЛДГ у больных предраком и раком шейки матки // Вопр. онкол. 1981. № 9. С. 27—30.
19. Пакарските К. Ю., Конопкайте С. И., Зовите В. Ф. Действие противоопухолевых препаратов МД-2 и сарколизина на окислительное фосфорилирование митохондриями печени здоровых и опухолевых крыс // Тр. АН Лит. ССР. 1972. № 3(59). С. 123—124.
20. Райхлин Н. Т., Шубин А. С., Филиппова Н. А. Электронно-гистохимическое исследование АТФазы в ядрах нормальных и раковых клеток печени человека и животных // Цитология. 1972. № 2. С. 227—232.
21. Райхлин Н. Т. Окислительно-восстановительные ферменты в опухолях. М.: Медицина, 1967. 210 с.
22. Романова И. Н. Действие алкилирующих агентов на АТФазу митохондрий печени // Биохимия. 1972. № 4. С. 846—850.
23. Семенчук Д. Д. Активность Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы мембран эритроцитов у больных раком легкого // Эксперим. онкол. 1986. № 3. С. 72—73.
24. Сидорик Е. П., Береговская Н. Н., Юрковская Т. Н. Оценка железосерусодержащих белков и семихлорных свободных радикалов электронтранспортной цепи энергетической системы клетки при развитии опухолей гормонального и химического генеза // Мат. Всес. конф. «Проблемы взаимодействия организма и опухоли». Киев: Наукова думка, 1982. С. 126.
25. Струков А. И., Пауков В. С. Современные представления о функциональной морфологии сократительного миокарда // Арх. патол. 1969. № 11. С. 3—17.
26. Терещенко И. П., Зарецкая И. С., Шубина А. В. Состояние спектра изоферментов ЛДГ в некоторых органах как показатель устойчивости организма к развитию опухолей // Вестн. АМН СССР. 1977. № 3. С. 23—25.
27. Требухина Р. В., Лашак Л. К., Петушок В. Г. Особенности углеводного обмена в печени мышей с аспитной опухолью Эрлиха в условиях авитаминоза B_1 // 4-я конф. биохимиков прибалтийских республик и БССР. Рига: Зинатне, 1981. С. 361—362.
28. Уиттам Р. Кинетические и ферментативные аспекты мембранного транспорта // Биол. мембраны. М.: Наука, 1978. С. 162—195.
29. Халмурадов А. Г. О метаболизме никотиновой кислоты и 3-метилпиридина в тканях животных и его регуляция. Автореф. дис. д-ра биол. наук. Киев, 1974. 24 с.
30. Черномордик А. Е. О содержании изоэнзимов ЛДГ в ткани раковой опухоли и полипов толстой кишки // Вопр. онкол. 1982. № 8. С. 60—64.
31. Шамрай Е. Ф., Воронкова Н. А. Дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс при карциноме Герена // Онкология. Киев: Здоров'я, 1972. Вып. 3. С. 18—22.

32. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медгиз, 1975. 304 с.
33. Шапот В. С., Потапова Г. И. Методологические подходы к исследованию метаболизма опухолей и тканей организма *in vitro* и *in vivo* // Экспер. онкол. 1986. № 2. С. 3—9.
34. Carda-Abella P., Perez-Cuadrado S., Lara-Baruque S. *et al.* LDH isoenzyme pattern in tumors, polyps and uninvolved mucosa of human cancerous colon // *Cancer*. 1982. Vol. 49. N 1. P. 80—83.
35. Cayanis E., Greengard O. Effect of tumors with different growth rates on enzymes in host liver // *Enzyme*. 1983. Vol. 29. N 4. P. 217—222.
36. Choudhury S. Changes in swelling properties of host liver mitochondria isolated from tumor-bearing mice // *Indian J. Cancer*. 1978. Vol. 15. N 1. P. 45—48.
37. Cummings J., Willmott N., Calman K. C. Effect of subcutaneously growing Walker 256 carcinosarcoma on host tissue mitochondrial function and magnesium content // *Cancer Res*. 1984. Vol. 44. N 4. P. 1333—1336.
38. Eyben F. F., Skude G., Fossa S. *et al.* Serum lactate dehydrogenase (S-LDH) and S-LDH isoenzymes in patients with testicular germ cell tumors // *Mol. and Gen. Genet*. 1983. Vol. 189. N 2. P. 326—333.
39. Finck S. J., Giuliano A. E., Morton D. L. LDH and melanoma // *Cancer*. 1983. Vol. 51. N 5. P. 840—843.
40. Fleisher M., Wasserstrom W. R., Sehold S. C. *et al.* Lactic dehydrogenase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with systematic cancer // *Cancer*. 1981. Vol. 47. N 11. P. 2654—2659.
41. Huang G., Xie Z., Liu B. *et al.* Сравнительное изучение угнетения и теплоустойчивости изофермента ЛДГ в злокачественных опухолях и эмбриональных тканях человека // *Acta acad. med. Sichuan*. 1985. Vol. 16. N 2. P. 134—137.
42. Khan N., Tyagi S. P., Ullah S. *et al.* A study of serum cholinesterase and lactate dehydrogenase in malignancy of female genitourinary tract // *J. Obstet. and Gynaecol. India*. 1985. Vol. 35. N 2. P. 403—405.
43. Kinumaki H., Takeuchi H., Nakamura K. *et al.* Serum lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in children with yolk sac tumors // *Cancer*. 1985. Vol. 56. N 1. P. 178—181.
44. Kuzela S., Luciakova K., Lacota J. In vitro transport of F₁-ATPase B-subunit into mitochondria of Zajdela hepatoma and rat liver // *Neoplasma*. 1985. Vol. 32. N 6. P. 673—678.
45. Lippert M., Papadopoulos N., Lavadpour N. Role of lactate dehydrogenase isoenzymes in testicular cancer // *Urology*. 1981. Vol. 18. N 1. P. 50—53.
46. Maesawa S. Serum enzyme pattern for liver metastasis in AH109A-bearing rats // *Sci. Repts. Insts Tohoku Univ. Ser. C*. 1971. Vol. 18. N 3—4. P. 65—85.
47. Menache R., Rubinstein I., Israeli S., Halbrecht I. Enzymes and isoenzymes in different body tissues and fluids in benign and malignant gynecological tumors // *Isr. J. Med. Sci*. 1977. Vol. 13. N 8. P. 848—851.
48. Purzic L., Pielichowski J., Kwiatkowska J., Boguslawska-Jaworska J. ATPase activity and lipid content of erythrocytes in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children // *Arch. immunol. et ther exp*. 1979 (1980). Vol. 27. N 6. P. 681—686.

49. Schilling R. F., McKnight B., Crowley J. J. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase level in Hodgkin's disease // J. Lab. and Clin. Med. 1982. Vol. 99. N 33. P. 382—387.

50. Slomianko-Winnicka H., Kuzna-Grygel W. Activity of some respiratory and lysosomal enzymes of lymphocytes in golden hamster with induced melanoma // Folia histochem. et cytochem. 1980. Vol. 18. N 4. P. 303—310.

51. Tarachand U., Seshadri M., Eapan J. Influence of pregnancy and fibrosarcoma on hepatic mitochondria of mice // Indian J. Exp. Biol. 1977. Vol. 15. N 6. P. 472—474.

52. Vergnon J. M., Guidollet J., Gateau O. et al. Lactic dehydrogenase isoenzymes electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion // Cancer. 1984. Vol. 54. N 3. P. 507—511.

К главе II

1. Александрова Л. М., Терещенко И. П., Кашулина А. П. Роль аутоиммунных гемолитических процессов в эхиноцитарной трансформации эритроцитов при злокачественном росте // Эксперим. онкол. 1984. № 3. С. 48—49.

2. Беляева Н. М. Кислородный режим почек крыс при регенерации и канцерогенезе // Вопр. онкол. 1986. № 4. С. 65—68.

3. Богданович Б. Н., Шейн И. А. Показатели внешнего дыхания у больных аденомой предстательной железы // Здравоохр. Белоруссии. 1980. № 8. С. 34—35.

4. Бондаренко Т. И., Кулик Г. И. Изменения гемопоэза у мышей с перививной меланомой В16. Ин-т проблем онкологии. Рук. деп. в ВИНТИ 20.04.87, № 2770-В 87.

5. Брагинская Ф. И., Султанова Г. Г., Дронова Л. М. Гемолитическая устойчивость эритроцитов при развитии экспериментальных опухолей // Эксперим. онкол. 1984. № 9. С. 56—59.

6. Гонский Я. И. Динамика окислительно-восстановительного потенциала в тканях белых крыс в процессе опухолевого роста // Физиол. журн. 1980. № 3. С. 358—362.

7. Кашулина А. П., Терещенко И. П. Изменения эритроцитов при злокачественных новообразованиях // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1985. № 5. С. 76—82.

8. Комов В. П., Рахманин Т. Ф. О микрогетерогенности гемоглобина при раке легкого // Вопр. онкол. 1974. № 6. С. 65—68.

9. Коновалова Н. П., Солякова Т. И. Биологические аспекты рецидивирования злокачественных опухолей // Экспер. онкол. 1988. № 2. С. 9—15.

10. Кочеткова М. К., Белоусов А. П., Эпштейн И. М. Изучение кислородосвязывающих свойств крови больных злокачественными опухолями // Вопр. мед. химии. 1969. № 1. С. 56—60.

11. Лапаева Л. А., Воробьев Ю. А., Изосимов В. В. Диагностическое значение структурных изменений гемоглобина у больных с незрелыми опухолями мозга или раком различной локализации // Сб. науч. тр. Крым. мед. ин-та. 1973. Вып. 51. С. 60—62.

12. Лукьяненко Т. В. Внешнее дыхание у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области // Стоматология. 1977. № 5. С. 47—48.

13. Мартыненко А. М. Некоторые показатели газообмена при онкологических заболеваниях различных стадий и локализации // Материалы Всесоюз. конф. "Совр. пробл. биохимии дыхания и клиники". Иваново, 1970. С. 5—10.

14. Митюхина В. М. Внешнее дыхание у больных злокачественными новообразованиями внелегочных локализаций // *Вопр. онкол.* 1972. № 4. С. 3—5.
15. Мосиенко В. С., Загоруйко Л. И., Повзжиткова М. С. Изменение показателей кислородного режима тканей при опухолевом процессе // *Экспер. онкол.* 1982. № 4. С. 60—64.
16. Натадзе Т. Г., Гелаишвили А. П., Кипиани В. А. Регионарное кровообращение как эффектор воздействия опухоли на организм // *Матер. Всесоюз. конф. „Пробл. взаимодействия организма и опухоли“*. Киев: Наукова думка, 1982. С. 118—119.
17. Пашинский В. Г., Яременко К. В. Проблемы онкологической фармакотерапии. Томск, 1983. 204 с.
18. Певзнер Ю. Д. О причинах артериальной гипоксемии у онкологических больных // *Вопр. онкол.* 1973. № 1. С. 49—52.
19. Руденко Ф. В. Рост саркомы 45 при венозном застое // *Экспер. онкол.* 1982. № 1. С. 68—70.
20. Свиридова Т. В., Воронцов В. А., Рябов Б. Д. Изменение физико-химических свойств эритроцитов при некоторых опухолевых заболеваниях // *Патол. физиол. и exper. терапия.* 1983. № 6. С. 3—5.
21. Слобожанина Е. И., Козлова Н. М., Альтаменова С. М. Некоторые структурно-функциональные характеристики мембран эритроцитов при злокачественном росте // *Экспер. онкол.* 1984. № 4. С. 70—72.
22. Терещенко И. П., Кашулина А. П., Александрова Л. М. Состояние эритроцитов и сегментоядерных нейтрофилов крови крыс при различной длительности латентного периода канцерогенеза, индуцированного ДМБА // *Экспер. онкол.* 1988. № 1. С. 63—65.
23. Шапот В. С., Шелепов В. П. О взаимосвязях и пусковых механизмах расстройств гомеостаза в опухолевом организме // *Арх. патол.* 1983. № 8. С. 3—12.
24. Шелестюк П. И., Силитрин Н. П., Кулаев М. Т. Изменения формы эритроцитов у онкологических больных в динамике заболевания // *Вопр. онкол.* 1984. № 7. С. 66—69.
25. Шемчук А. С., Иванова Н. О. Функциональное состояние эритроцитов у больных раком желудка при хирургическом и комбинированном лечении // *Вопр. онкол.* 1980. № 9. С. 48—52.
26. Эпштейн И. Н., Макарова Г. В. Прижизненное исследование кинетики дыхания нормальных и опухолевых тканей крыс // *Материалы 2-го Всесоюз. симп. „Полярнограф. опред. кислорода в биол. объектах“*. Киев: Наукова думка, 1974. С. 200—213.
27. Beck W. T., Dedmon M. L., Ouellette M. A. Biochemical basis for impaired drug metabolism in tumor-bearing rats. Evidence for altered regulation of hepatic microsomal haemoprotein synthesis // *Biochem. Pharmacol.* 1982. Vol. 31. N 8. P. 1535—1543.
28. Edström S., Lindmark L., Ekman L. et al. Evaluation of oxidative metabolism in tumor host livers as a possible cause of energy loss in cachectic sarcoma-bearing mice // *Europ. J. Cancer and Clin. Oncol.* 1983. Vol. 19. N 5. P. 671—680.
29. Festa R. S., Asakura T. Oxygen dissociation curves in children with anemia and malignant disease // *Amer. J. Hematol.* 1979. Vol. 7. N 3. P. 233—244.
30. Catenby R. A. Investigation of tumor oxygen levels // *Amer. Oncol. Hosp. Lnd. Sci. Rept.*, 1984. Philadelphia. P. 195—198.
31. Jascoine P. C., Dix U. Y., Fischer D. Hydrophobic affinity cell partition defects alterations in surface properties of erythrocytes

in rats bearing a subcutaneous leydig cell tumor // *Exp. Cell Biol.* 1983. Vol. 51. N 6. P. 322—326.

32. *Manz R., Otte J., Thews G., Vaupel P.* Relationship between size and oxidation status of malignant tumors // *Oxygen Transp. Tissue / Proc. 5th Int. Symp.* Detroit. 25—28 Aug, 1981. Vol. 4. N. Y.—London. 1983. P. 391—398.

33. *Mercke C. E.* Anaemia in patients with solid tumors and the role of erythrocyte deformability // *Cancer.* 1981. Vol. 44. N 3. P. 425—432.

34. *Ray M. R., Chowdhury J. R.* Erythropoiesis in the mice with chemical-induced tumor // *Arch. Geschwulstforsch.* 1985. Vol. 55. N 3. P. 161—165.

35. *Jako Takeshi, Ichihashi H., Nakao A. et al.* Изучение активирующего действия эритроцитов в связи с анемией у онкологических больных // *J. Jap. Soc. Cancer Ther.* 1987. Vol. 22. N. 6. P. 1217—1224.

36. *Takacs L., Albert K., Karal A., Szarvassy I.* Effect of erythrocyte transfusion on the circulation of Guerin carcinoma-bearing rats // *Acta physiol. hung.* 1984. Vol. 64. N 1. P. 9—17.

К главе III

1. *Аликижибеков М. М., Андреева М. А.* Функциональное состояние щитовидной железы у больных раком, определяемое радиоактивным иодом // *Пробл. эндокринологии и гормонотерапии.* 1961. Т. 7. № 5. С. 82—87.

2. *Архипенко В. И.* Состояние щитовидной железы в эксперименте и клинике при опухолевом процессе // *Пробл. эндокринологии.* 1967. Т. 13. № 1. С. 74—78.

3. *Африкян М. Н.* Функциональная активность гипофизарно-тиреоидной системы у онкологических больных // *Вопр. онкол.* 1979. № 12. С. 13—14.

4. *Бабакулыева Д. Х.* Функция щитовидной железы и больных раком пищевода // *Вопр. эксперим. и клин. онкол. М.: Медицина.* 1981. С. 19—22.

5. *Балыбин Е. С., Палинкаши Д. С.* Состояние водного обмена при гамма-терапии онкологических больных // *Мед. радиол.* 1972. № 10. С. 30—33.

6. *Березов Т. Т., Буробина С. С., Спрышкова Н. А.* О механизме повышенной резистентности тиреоидэктомизированных крыс к бластомагеному действию ДМБА на мозжечок крыс // *Вопр. мед. химии.* 1975. № 4. С. 359—363.

7. *Бениашвили Д. Ш.* Значение некоторых модифицирующих факторов в развитии опухолей периферической нервной системы у кроликов // *Вопр. онкол.* 1978. № 9. С. 60—65.

8. *Бескровный А. М., Сукачева О. А.* О совместном применении тиреоидных и анти тиреоидных препаратов // *Вопр. онкол.* 1979. № 5. С. 17—20.

9. *Бордюшков Ю. Н., Гашикова Л. И.* О специфических и неспецифических изменениях эндокринной системы при усилении противоопухолевой резистентности, вызванной раздражением гипоталамуса // *Симпозиум «Функциональное состояние желез внутренней секреции при опухолевом процессе».* Ростов-на-Дону, 1973. С. 143—146.

10. *Василенко И. Я.* Бластомагеновое действие радиоактивных продуктов // *Вопр. онкол.* 1982. № 1. С. 76—83.

11. *Верецагина Г. В.* Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических больных // *Вопр. онкол.* 1980. № 8. С. 76—79.
12. *Войкевич А. А.* Антитиреоидное действие сульфаниламидов и тиоуратов. М.: Медгиз, 1957. 240 с.
13. *Георгадзе Г. Е., Сулухия В. С., Гахария Н. С.* Влияние нарушений функции щитовидной железы на индукцию рака молочной железы // *Сообщ. АН ГССР.* 1973. Т. 72. № 3. С. 729—732.
14. *Дедов И. И., Демина Н. А.* Развитие трансплантационного рака молочной железы у крыс при разных уровнях тиреоидных гормонов // *Вопр. онкол.* 1979. № 5. С. 47—48.
15. *Евтушенко Т. П., Бобров Ю. Ф.* Оценка состояния тиреоидного гомеостаза в норме и при некоторых опухолевых заболеваниях // *Матер. Всесоюз. конф. "Проблемы взаимодействия организма и опухоли"*. Киев. Наукова думка, 1982. С. 58—59.
16. *Есенкулов А. Е., Каратаев К. М.* Функциональное состояние щитовидной железы у больных с опухолями молочной железы // *Симпозиум "Функциональное состояние желез внутренней секреции при опухолевом процессе"*. Ростов-на-Дону, 1973. С. 134—140.
17. *Лебедев А. С., Калмыков А. А., Панфилов С. М. и др.* К вопросу об антитиреоидном действии опухоли. 1987, Смоленск. Рук. деп. в ВИНТИ 25.02.87 г. № 1361—887.
18. *Лозинская И. Н., Калмыкова И. Я., Гончарко О. Ю.* Функция щитовидной железы при лучевой терапии рака молочной железы // *Радиобиология и радиотерапия.* 1982. № 4. С. 369—374.
19. *Миленко Т. А.* Функциональное состояние щитовидной железы у больных злокачественными новообразованиями // *III Всесоюз. съезд онкологов.* Ташкент, 1979. С. 587—588.
20. *Морозкина Т. С., Высоцкая Г. В., Высоцкий А. М.* Изменения в системе гипофиз — щитовидная железа при росте трансплантируемых сарком у крыс // *Акт. пробл. онкол. мед. радиол.* Минск, 1975. Вып. 5. С. 351—355.
21. *Напалков Н. П.* Экспериментальный анализ взаимосвязи между эндемическим зобом и опухолевым ростом в щитовидной железе // *Соврем. пробл. онкол.* Л., 1971. С. 10—20.
22. *Никольский В. В., Чирвина Е. Д., Тютюнова А. М.* Нарушение синтеза тиреоидных гормонов у больных раком легкого // *Вопр. онкол.* 1980. № 4. С. 102—104.
23. *Панков К. И., Смиллер Р. Р., Смиллер Т. А.* Гормональная активность щитовидной железы у больных раком желудка // *Вопр. онкол.* 1974, № 7. С. 93—94.
24. *Пичко Р. Т., Миленко Т. А., Тютюнова А. М.* Функциональная активность щитовидной железы при раке гортани // *Симпозиум "Функцион. активность желез внутр. секреции при опухолевом процессе"*. Ростов-на-Дону, 1973. С. 118—124.
25. *Рачев Р. Р., Ещенко Н. Д.* Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. М.: Медицина, 1975. 296 с.
26. *Светухина Е. С., Бухтеева Н. Ф., Сапожкова Л. П.* Показатели тиреоидных гормонов и раково-эмбрионального антигена у лиц с высокой вероятностью заболевания раком легкого // *Мед. радиол.* 1984. № 5. С. 29—32.
27. *Сенюков М. В., Ежов В. Г.* Состояние тиреотропной функции гипофиза и функциональной активности щитовидной железы у лиц с предопухолевыми заболеваниями гортани // *Журн. ушн., нос. и горл. болезней.* 1982. № 4. С. 43—45.
28. *Сидоренко Л. Н., Егорькова А. С.* Показатели связанного с

белками крови йода у больных мастопатией // *Вопр. онкол.* 1984. № 8. С. 31—36.

29. Шелепов В. П., Паша-Заде Г. Р., Чекулаев В. А. и др. Взаимосвязь нарушений обмена глюкозы и секреции соматотропного гормона, тироксина, тиротропина, показателя гематокрита у крыс с перививными гепатомами // *Экспер. онкол.* 1987. № 6. С. 62—67.

30. Юлбарисов А. В. Функциональное состояние щитовидной железы у мышей с опухолями лимфоидной ткани // *Экспер. онкол.* 1982. № 2. С. 70—71.

31. De Palma M., Gentileschi G., Villa S. Dossaggio della idoprotidemia nelle neoplasie della mammella // *Clin. ter.* 1979. Vol. 90. N 5. P. 503—508.

32. Goodman A. D., Hoekstra S. J., Marsh P. S. Effects of hypothyroidism on the induction and growth of mammary cancer induced by 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene in the rat. // *Cancer Res.* 1980. Vol. 40. N 7. P. 2336—2342.

33. Hedinger C. Geographic pathology of thyroid diseases // *Pathol. Res. and Pract.* 1981. Vol. 171. N 3—4. P. 285—292.

34. Labar L., Kusic L., Lukinas L. et al. Koncentracija hormona štitnjačei tireotropini u serumu bolesnika s malignim tumorivna // *Libri oncol.* 1986. Vol. 15. N 3. P. 125—130.

35. Macfarlane I. A., Robinson E. L., Bush H. et al. Thyroid function in patients with benignant and malignant breast disease // *Brit. J. Surg.* 1980. Vol. 41. N 3. P. 478—480.

36. Milmore J. E., Chandrasekaran V., Weisburger J. H. Effects of hypothyroidism on development of nitrosomethylurea-induced tumors of the mammary gland, thyroid gland, and other tissues // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1982. Vol. 169. N 4. P. 487—493.

37. Mizukami T., Kozaka S., Nishio I. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Hormonen auf sogenannte nichthormonabhängige Tumoren // *Archiv für Geschwulstforschung.* 1969. Vol. 33. N 3. P. 217—232.

38. Ohshima Masato, Ward J. M. Dietary iodine deficiency as a tumor promoter and carcinogen in male F344/NCr rats // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46. N 2. P. 877—883.

39. Persson H., Bennegard K., Lundberg P.-A. et al. Thyroid hormones in conditions of chronic malnutrition. A study with special reference to cancer cachexia. // *Ann. Surg.* 1985. Vol. 201. N 1. P. 45—52.

40. Rateliff J. J., Stack B. H. R., Burt R. W. et al. Thyroid function in lung cancer // *Brit. Med. J.* 1978. N 6107. P. 210—212.

41. Rose D. P., Davis T. E. Plasma Thyroid-stimulating hormone and thyroxine concentrations in breast cancer // *Cancer.* 1978. Vol. 41. N 2. P. 666—669.

42. Rosenbaum R. L., Maturlo S. J., Surks M. L. Changes in thyroidal economy in rats bearing transplantable Walker 256 carcinomas // *Endocrinology.* 1980. Vol. 106. N 5. P. 1386—1391.

43. Schwartz S. The relationship of thyroid deficiency to cancer: a 50-year retrospective study // *J. Int. Acad. Prev. Med.* 1979. Vol. 6. N 1. Part 1. P. 9—21.

44. Singh L. S., Lall B. N., Agaiwall G. N. et al. Thyroid in breast cancer // *Asian Med. J.* 1982. Vol. 25. N 2. P. 157—162.

45. Vander Laan W. P., Larson B. A. The thyroid, prolactin, and breast cancer // *Arch. Intern. Med.* 1978. Vol. 138. N 11. P. 1611—1612.

1. Арсенян Ф. Г., Мясищева Н. В., Софьина З. П. Влияние метилкобаламина на противоопухолевую активность метотрексата // Химфарм. журн. 1978. № 10. С. 49—54.
2. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Михайлов О. И. Влияние ретиноидов на развитие и рост экспериментальных опухолей // Вопр. онкол. 1983. № 3. С. 77—81.
3. Байкова В. Н., Иванова В. Д., Балакирев С. А. Влияние больших доз аскорбиновой кислоты на обмен тирозина и течение гемобластозов у детей // Вопр. онкол. 1982. № 9. С. 28—34.
4. Баглей Е. А., Данко М. И., Мельников О. Р. и др. Биофизические механизмы влияния модифицирующих факторов на гепатоканцерогенез // Тез. IV Всесоюз. съезд онкологов. Л., 1986. С. 489—490.
5. Браженас Г. Р., Канопкайте С. И., Алениене А. И. Уровень кобаламинов у крыс с привитой асцитной гепатомой Зайделя // Прикл. биохим. и микробиол. 1977. Т. 13, № 1. С. 74—78.
6. Бутов В. И. Баланс витаминов В₁, В₂, РР и С при экспериментальной химиотерапии перевиваемых опухолей. Автореф. ... канд. мед. наук. Рязань, 1973. 15 с.
7. Величко М. Г., Островский Ю. М. Обмен лактата и пирувата в тканях крыс с карциносаркомой Уокер при введении окситиамина // Экспер. онкол. 1984. № 2. С. 54—57.
8. Воскресенский О. Н., Жуков И. А., Бобырев В. Н. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. химии. 1982. № 1. С. 14—27.
9. Галкина С. И. Влияние различных форм витамина А и его сочетания с витамином Е на перекисное окисление липидов // Вопр. мед. химии. 1984. № 4. С. 91—97.
10. Голенко О. Д., Арсенян Ф. Г., Мясищева Н. В. Кинетика пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы мышей под влиянием метилкобаламина // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1980. № 2. С. 185—187.
11. Гордеева В. Г., Румбешт В. Н. Изменение концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови у крыс с саркомой 45 и лимфосаркомой Плисса // Эксперим. онкол. Киев, 1983. С. 14.
12. Горожанская Э. Г., Бекир-Заде Г. М., Шапот В. С. Недостаточность тиамина и активность тиаминзависимых ферментов у онкологических больных // Тез. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 509—510.
13. Гребеницкова В. И., Журавлева З. М., Дризе О. Б. Гистохимические и ультраструктурные изменения клеток печени и гепатомы 22 при воздействии витамина А и гидрокортизона // Акт. вопр. совр. онкол. М., 1973. Вып. 3. С. 211—228.
14. Григорьева В. А., Медовар Е. Н. Особенности ультраструктуры и энергетических процессов в мышцах при Е-авитаминозе // Витамины. М., 1975. Вып. 8. С. 61—70.
15. Деев А. И., Еремина Т. В., Спиричев В. Б. Влияние ретинола на перекисное окисление в фосфолипидных мембранах // Вопр. мед. химии. 1982. № 6. С. 795—798.
16. Дзюбко Н. А., Наумова Г. М. Стимуляция галоскорбином процессов пострadiационного восстановления неопухолевых тканей при рентгенотерапии опухолей // Матер. конф. «Опухоль — организм». Киев, 1973. С. 107—108.
17. Донченко Г. В. Биохимия убихинона // Киев: Наукова думка, 1988. 240 с.

18. Драудин-Крыленко В. А. Изучение активности пиридоксалькиназы в тканях опухолей человека // *Вопр. мед. химии*. 1977. № 5. С. 592—596.
19. Дунаев В. В. Влияние кортикостероидов, витаминов, тиофосфамида и их сочетаний на метаболический статус опухолевых животных // *Фармакол. и токсикол.* 1982. № 2. С. 73—78.
20. Дьячкова Л. В., Шамаева Е. М., Платонова Г. Н. Содержание тиамина в тканях, активность транскетолазы и развитие экспериментальных опухолей при различной обеспеченности организма тиамином // *Вопр. питания*. 1972. № 2. С. 42—47.
21. Иванов И. И. К вопросу о роли токоферола в процессах злокачественного роста // *Акт. вопр. совр. онкол. М.*, 1975. С. 30—42.
22. Исмагулова Т. С., Позосов В. С., Спиричев В. В. Обмен витамина В₁ у больных раком гортани // *Вопр. мед. химии*. 1971. № 1. С. 76—82.
23. Картавова Н. С., Гутник Н. С., Бурлака Д. П. и др. Влияние витамина А и гормонов на чувствительность опухолей молочной железы, индуцированных ДМБА, у крыс // *Экспер. онкол.* 1986. № 3. С. 28—31.
24. Квирикадзе Н. А. Обмен витамина В₆ у больных раком мочевого пузыря // *Урол. и нефрол.* 1971. № 1. С. 46—48.
25. Кирова Т., Грашев Г., Гаврилов И. и др. Уровень птеринов в моче больных со злокачественными заболеваниями, как биохимический маркер неопластического процесса // *Онкология*. 1987. № 3. С. 27—32.
26. Коростелева Т. А., Швайдецкий И. И. Динамика содержания 3-ОАК-антигенов и аскорбиновой кислоты в печени крыс и мышей при гепатоканцерогенезе // *Экспер. онкол.* 1987. № 7. С. 73—76.
27. Конь И. Я., Натансон А. О. Механизмы транспорта витамина А: клеточная рецепция ретинола и внутриклеточные белки, связывающие витамин А // *Вопр. мед. химии*. 1980. № 3. С. 3—12.
28. Леиня Л. Г. Содержание витамина А в печени опухолевых животных в зависимости от примененных лечебных мероприятий // *Тез. докл. 3-й биохим. конф. БССР и прибалт. ССР. Минск, 1968*. С. 71—73.
29. Лидер В. А. Природные антиоксиданты (токоферолы, нафтохиноны) в регуляции структуры и функции биомембран // *Всесоюз. симп. «Биоантиоксидант»*. М., 1983. С. 44—45.
30. Малаховский А. И. Влияние кокарбоксилазы и ее сочетаний с цитостатиками на рост перевиваемых опухолей // *Симп. «Биохимия, фармакология и мед. применение производных витаминов и др. представителей коферментов»*. Иркутск, 1983. С. 81.
31. Мерзляк М. Н., Басенова А. Т., Кауров Ю. Н. Участие токоферола в процессе перекисного окисления // *Биоантиоксиданты*. М.: Наука, 1975. С. 161—175.
32. Михальцевич Г. Н., Требухина Р. В. Распределение никотиновой кислоты ¹⁴C у мышей, пораженных асцитной опухолью Эрлиха // *Вопр. питания*. 1981. № 5. С. 30—34.
33. Мосиенко В. С., Загоруйко Л. И., Тодор Н. Н. Особенности кислородного обмена при опухолевом процессе // *Эксперим. онкол.* 1985. № 5. С. 8—14.
34. Мясищева Н. В., Герасимова Г. К., Ильина Н. С. и др. Влияние метилкобаламина на транспорт метотрексата в нормальные и опухолевые ткани // *Бюл. экспер. биол. и мед.* 1985. № 6. С. 736—738.
35. Мясищева Н. В., Варес Ю. В., Голенко О. Д. и др. Биосинтез

кобаламиновых коферментов в опухолевой и кроветворной тканях при оценке чувствительности к метотрексату // Вестн. АМН СССР. 1985. № 5. С. 36—41.

36. Мясничева Н. В., Голенко О. Д., Рыжова Н. И. Механизм модифицирующего действия кобаламиновых коферментов в транспланцентарном канцерогенезе // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 549.

37. Мясничева Н. В., Голенко О. Д., Павлова О. М. и др. Кинетика пролиферации бластных клеток и обмен кобаламинов при иммунологических подвариантах острого лимфобластного лейкоза // Гематол. и трансфузиол. 1987. № 6. С. 17—21.

38. Нейфах Е. А., Трещенкова Ю. А., Мальцева Е. Л. Перераспределение незаменимых метаболитов у опухоленосителей // Тез. докл. IV Всесоюз. биохим. съезда. М., 1979. С. 239.

39. Ноздрин В. И., Субботин С. М. Витамин А, ретиноиды и развитие опухолей // Вопр. онкол. 1983. № 9. С. 96—105.

40. Никонова Т. В., Драудин-Крыленко В. А., Букин Ю. В. и др. Защитное действие никотинамида и пиридоксина на стадии инициации канцерогенеза, вызываемого у мышей прокарбазином // Экспер. онкология. 1988. № 2. С. 17—19.

41. Огай С. В. Потребление витамина С во время внутривенного наркоза у онкологических больных // Акт. вопр. анестезиол. и реаниматол. Кишинев, 1978. С. 50—53.

42. Островский Ю. М., Величко М. Г., Якубчик Т. И. Пируват и лактат в животном организме. Мн.: Наука и техника, 1984. 196 с.

43. Пентюк А. А., Михайленко В. М., Рубенчик Б. Л. и др. Влияние витамина А на эндогенный синтез и систему детоксикации N-нитрозодиметиламина // Экспер. онкол. 1987. № 5. С. 64—68.

44. Петрух А. В. Содержание коферментных форм витамина В₆ в крови животных с перевиваемыми опухолями. Рук. деп. в Львовск. мед. ин-те, 1985. Рег. № 1866, 85.

45. Плещитых К. Д. Онкогенез и витамин А // Вопр. онкологии. 1978. № 10. С. 85—92.

46. Плещитых К. Д., Сухих Г. Т., Давыдова Т. В. Влияние витамина Е на содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, активность естественных киллеров и некоторые показатели неспецифической резистентности // Вопр. питания. 1984. № 4. С. 42—45.

47. Приедите Н. Ю., Скардс И. К. Роль витамина А в профилактике злокачественных новообразований // Матер. 2-й биохим. конф. прибалт. ССР и БССР. Рига, 1965. С. 280—291.

48. Раушенбах М. О. Проблема коррекции, образования и накопления blastomogenic метаболитов триптофана и тирозина // Тез. докл. III Всесоюз. съезда онкологов. Ташкент, 1979. С. 596—597.

49. Рубенчик Б. Л. Питание, канцерогены и рак. Киев: Наукова думка, 1979. 219 с.

50. Сергеев А. В. Содержание ретинола, β-каротина, аскорбиновой кислоты в плазме крови и функциональная активность лимфоцитов больных раком толстой кишки // Вопр. питания. 1984. № 3. С. 27—30.

51. Сызганов А. Н., Горячев С. П., Верболович В. Н. О проникновении химического канцерогенного вещества в органеллы клеток печени и желудка животных при нарушениях А-витаминного баланса // Изв. АН КазССР. 1978. № 2. С. 82—88.

52. Сийле Л. А., Витенберг Г. Ф., Пране Л. Ю. О влиянии различных доз тиамина, рибофлавина и ниацина на рост злокачествен-

ной опухоли в эксперименте // Механизмы повреждения, адаптации и компенсации. Каунас, 1981. С. 166—167.

53. Требухина Р. В., Михальцевич Г. Н. Обмен витамина В₆ у мышей с асцитной опухолью Эрлиха // Вопр. питания. 1982. № 1. С. 40—44.

54. Требухина Р. В., Кравчук Р. И., Михальцевич Г. Н. и др. Влияние тиамин и его антиметаболита окситиамина на пролиферацию клеток карциносаркомы Уокера // Экспер. онкол. 1987. № 2. С. 60—63.

55. Труханова Л. С. Влияние аскорбиновой кислоты на саркомогенез матки, индуцированный 1,2-диметилгидразином и эстрогеном у мышей // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 567.

56. Федоров В. В. Об изменении некоторых физико-химических свойств эритроцитов и содержание токоферола в плазме крови при раке и других заболеваниях желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1972. 16 с.

57. Харьковская Н. А., Фарон Р. А., Хрусталева С. А. Экспериментальное изучение влияния аскорбиновой кислоты на спонтанный blastomagenesis. Рук. деп. в ВИНТИ 26.01.87. Рег. № 570-B87.

58. Хрусталева С. А. Антиканцерогенная активность аскорбиновой кислоты в эксперименте // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 573—574.

59. Чемерис Г. Ю. Промоторное действие тестостерона и аскорбиновой кислоты на канцерогенез, индуцированный 1,2-диметилгидразином в почках мышей // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 575.

60. Шапог В. С. — см. гл. I. [32].

61. Шевага В. Н. Содержание аскорбиновой кислоты у больных опухолями головного мозга в до- и послеоперационном периоде // Врач. дело. 1975. № 9. С. 101—103.

62. Шлемкевич М. П. Влияние аскорбиновой кислоты на продолжительность жизни мышей, включение 5-фторурацила в РНК и аденилатциклазную систему опухолевых клеток. Рук. деп. в Укр. НИИТИ 17.09.87 г. № 2573-Ук87.

63. Эмануэль Н. М., Кавецкий Р. Е., Тарусов Б. Н. Биофизика рака. Киев: Наукова думка, 1976. 295 с.

64. Adelberger L. Place of chemotherapy in the treatment of primary bronchial cancer // Bronchus. 1971. Vol. 21. P. 121—130.

65. Ahotupa M., Béréziat J., Bussacchini-Criot V. et al. Oxidative damage induced by N-nitrosamines // Pharmacol. and Toxicol. Suppl. 1987. Vol. 60. N 3. P. 35—38.

66. Aksoy M., Basu T. K., Briant J., Dickerson J. W. T. Thiamin status of patients treated with drug combinations containing 5-fluorouracil // Eur. J. Cancer. 1980. Vol. 16. N 8. P. 1041—1045.

67. Andondonskja-Renz B., Zeiler H. Pteridines in plasma and in cells of peripheral blood from tumor patients // Cancer, Proc. 3 Winter Workshop Pteridines. 1984. P. 295—311.

68. Basu T. K. Significance of vitamin in cancer // Oncology. 1976. Vol. 33. N 1. P. 183—187.

69. Basu T. K., Rowlands L., Jones L., Kohn J. Vitamin A and retinol-binding protein in patients with myelomatosis and cancer of epithelial origin // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. 1982. Vol. 18. N 4. P. 339—342.

70. Bates J., Pheasant A. E., Connor M. J. Folate polyglutamate

biosynthesis in the liver, tumor and intestine of rats bearing the Walker 256 sarcomatoma // *Biochem. Soc. Trans.* 1980. Vol. 8. N 5. P. 567—568.

71. *Bell E.* The excretion of a vitamin B₆ metabolite and the probability of recurrence of early breast cancer // *Eur. J. Cancer.* 1980. Vol. 16. N 2. P. 297—298.

72. *Bichler E., Daxenbichler R., Marth Ch.* Vitamin A status and retinoid-binding proteins in carcinomas of the head and neck region // *Oncology.* 1983. Vol. 40. N 5. P. 336—339.

73. *Black H. S.* Chemoprevention of cutaneous carcinogenesis // *Cancer Bull.* 1983. Vol. 35. N 6. P. 252—257.

74. *Birt D. F.* Update on the effect of vitamin A, C and selenium on carcinogenesis // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1986. Vol. 183. N 3. P. 311—320.

75. *Buamah P., James O., Skillen A. et al.* Serum vitamin B₁₂ levels in patient with primary hepatocellular carcinoma during treatment with CB 717 // *J. Surg. Oncol.* 1987. Vol. 34. N 2. P. 100—103.

76. *Burr M. L., Samloff I. M., Bates C. J. et al.* Atrophic gastritis and vitamin C status in two towns with different stomach cancer death-rates // *Brit. J. Cancer.* 1987. Vol. 56. N 2. P. 163—167.

77. *Cameron E.* Vitamin C, carnitine and cancer // *Year Nutr. Med.* 1986: New Canaan, Conn. 1986. P. 115—123.

78. *Clamon G. H., Feld R., Evans W. K. et al.* Serum folate and vitamin B₁₂ levels in patients with small cell lung cancer // *Cancer.* 1984. Vol. 53. N 2. P. 306—310.

79. *Charhon S., Rouillat M., Bouvier M. et al.* Osteomalacie vitaminosensible au cours des metastases osseuses condensantes prostatiques. A propos de deux cas // *Rev. rhum.* 1981. Vol. 48. N 6. P. 469—476.

80. *Chaplinski T., Bennett T.* Induction of insulin receptor expression of human leukemic cells by 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ // *Leuk. Res.* 1987. Vol. 11. N 1. P. 37—41.

81. *Chopra D. P.* Retinoid reversal of squamous metaplasia in organ cultures of tracheas derived from hamsters fed on vitamin A-deficient diet // *Eur. J. Cancer and Clin. Oncol.* 1983. Vol. 19. N 6. P. 847—857.

82. *Colston K., Colston M. J., Feldman D.* 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture // *Endocrinology.* 1981. Vol. 108. N 3. P. 1083—1086.

83. *Cucinatta G., Panzera M., Iannelli N.* L'ascorbemia in cani normali e portatori di neoplasia // *Clin. vet.* 1986. Vol. 109. N 3. P. 229—235.

84. *Daniel C. P., Parreira A., Goldman J. et al.* The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the relationship between growth and differentiation in HL-60 cells // *Leuk. Res.* 1987. Vol. 11. N 2. P. 191—196.

85. *Dickerson J. W. T.* Nutrition and the patient with cancer // *Proc. Nutr. Soc.* 1981. Vol. 40. N 1. P. 31—35.

86. *Billard C. J., Kunert K. J., Tappel A. L.* Effects of vitamin E, ascorbic acid and mannitol on alloxan-induced lipid peroxidation in rats // *Arch. Biochem. and Biophys.* 1982. Vol. 216. N 1. P. 204—212.

87. *Di Palma J. R., McMichael R.* The interaction of vitamins with cancer chemotherapy // *Ca.* 1979. Vol. 29. N 5. P. 280—286.

88. *Dykstra B.* Vitamin A and carcinogenesis. Time hypothesis // *S. Afr. Cancer Bull.* 1978. Vol. 22. N 1. P. 5—13.

89. Eglitis M. A., Sherman M. I. Murine embryonal carcinoma cells differentiate in vitro in response to retinol // *Exp. Cell Res.* 1983. Vol. 146. N 2. P. 289—296.
90. Epstein J. H. Effects of retinoids on ultraviolet-induced carcinogenesis // *J. Invest. Dermatol.* 1981. Vol. 77. N 1. P. 144—146.
91. Fraker L. D., Halter S. A., Forbes J. T. Growth inhibition by retinol of a human breast carcinoma cell line in vitro and in athymic mice // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. N 12. Part 1. P. 5757—5763.
92. Fujita K., Shinpo K., Yamada K. et al. Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs // *Cancer Res.* 1982. Vol. 42. N 1. P. 309—316.
93. Garland C., Shekelle R. B., Barrett-Connor E. et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men // *Lancet.* 1985. N 8424. P. 307—309.
94. Goldberg M., Gassner F., Merckenschlager M. Altered urinary excretion of pteridines in dogs with various tumours // *J. Vet. Med.* 1987. A 34. N 7. P. 481—486.
95. Goodman D. S. Overview of current knowledge of metabolism of vitamin A and carotenoids // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. Vol. 73. N 6. P. 1375—1379.
96. DeGosse J. J., Bussey H. J. R., Thompson J. P. S. et al. Ascorbic acid in polyposis coli // *Colorect. Cancer: Prev., Epidemiol., and Screen. Int. Symp.* New York, 1980. P. 59—64.
97. Graham S. Epidemiology of retinoids and cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. Vol. 73. N 6. P. 1423—1428.
98. Greco A. M., Gentile M., Di Filippo O., Coppola A. Study of blood vitamin C in lung and bladder cancer patients before and after treatment with ascorbic acid. A preliminary report // *Acta vitaminol. et Enzymol.* 1982. Vol. 4. N 1—2. P. 155—162.
99. Helson L. Alpha-tocopherols in nude mice bearing human neuroblastoma // *Exp. Cell Biol.* 1982. Vol. 50. N 6. P. 341.
100. Hermann E. H., Ferrans V. J. Influence of vitamin E and ICRF-187 on chronic doxorubicin calbiotoxicity in miniature swine // *Lab Invest.* 1983. Vol. 49. N 1. P. 69—77.
101. Heshmat M. Y., Kaul L., Kovi J., Jackson M. et al. Nutrition and prostate cancer: a case-control study // *Prostate.* 1985. Vol. 6. N 1. P. 7—17.
102. Hilgard K. Cancer and vitamin K // *Lancet.* 1977. N 8034. P. 403.
103. Hirayama T. Does daily intake of green-yellow vegetables reduce the risk of cancer in man? // *IARC Sci. Publ.* 1982. N 39. P. 531—540.
104. Houston R. Cancer warfare: food for peace // *Cancer Contr. J.* 1982. Vol. 6. N 1—6. P. 54—56.
105. Huh N., Satoh M., Nose K. et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces anchorage-independent growth and c-Ki-ras expression of BALB/3T3 and NJH/3T3 cells // *Jap. J. Cancer Res.* 1987. Vol. 78. N 2. P. 99—102.
106. Kakar S. C., Wilson C. W. Ascorbic acid values in malignant disease // *Proc. Nutr. Soc.* 1976. Vol. 35. N 1. P. A9—A10.
107. Kakar Faiz, Henderson M. M. Potential toxic effects of folic acid // *J. Nat. Cancer Inst.* 1986. Vol. 74. N 1. P. 263.
108. Kallistratos G., Donos A., Evangelou A. The paradoxical effect of vitamin C on benzo(a)pyrene-induced tumors and malignancy // *Naturwissenschaften.* 1984. Vol. 71. N 3. P. 160—161.

109. Kark J. D., Smith R. H., Swiltzer B. R., Hames C. G. Serum vitamin A (retinol) and cancer incidence in Evans County, Georgia // J. Nat. Cancer Inst. 1981. Vol. 66. N 1. P. 7—16.
110. Kelly D. A., Scott J. M., Weir D. G. Increased folate catabolism in mice with ascitic tumors // Clinical Sci. 1983. Vol. 65. N 3. P. 303—305.
111. Kimoto E., Tanaka T., Gytoku J. et al. Enhancement ascites of antitumor activity of ascorbate against Ehrlich ascites tumor cells by the copper; glycylglycylhistidine complex // Cancer Res. 1983. Vol. 43. N 2. P. 824—828.
112. Kirkemo A. K., Kurt M. E., Brennan M. F. Serum vitamin level maintenance in cancer patients in total parenteral nutrition // Amer. Clin. Nutr. 1982. Vol. 35. N 5. P. 1003—1009.
113. Kolata G. Does vitamin A prevent cancer? // Science. 1984. Vol. 223. N 4641. P. 1161.
114. Kolonel L. N. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk // Cancer Res. 1987. Vol. 47. N 11. P. 2982—2985.
115. La Vecchia C., Franceschi S., Decarti A. et al. Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer // Int. J. Cancer. 1984. Vol. 34. N 3. P. 319—322.
116. Lotan R., Kim J., Maaroni M. et al. Vitamin A, retinoids, and the prevention and treatment of head and neck cancer // Cancer Bull. 1987. Vol. 39. N 2. P. 93—97.
117. Magnus E. M. B₁₂-bindingsprotein // Farmakoterapi. 1987. Vol. 43. N 1. P. 15—19.
118. Magnani G., Mangini P., Oliveri M. Efficacia terapeutica dell'associazione vitamina D e calcitonina in varie osteopatie // Riv. eur. sci. med. farmacol. 1982. Vol. 4. N 2. P. 117—182.
119. Mahmoud L. A. N., Robinson W. A. Vitamin A levels in human bladder cancer // Int. J. Cancer. 1982. Vol. 30. N 2. P. 143—145.
120. Malorana A., Gullino P. M. Effect of retinyl acetate on the incidence of mamary carcinomas and hepatomas in mice // J. Nat. Cancer Inst. 1980. Vol. 64. N 3. P. 655—663.
121. Manner H. The death of Cancer // Cancer Contr. J. 1982. Vol. 6. N 1—6. P. 75.
122. Menkes M., Comstock G., Vuilluermier J. et al. Serum β -carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 315. N 20. P. 1250—1254.
123. Meyskens F. L., Saimon S. E. Inhibition of human melanoma colony formation by retinoids // Cancer Res. 1979. Vol. 39. N 10. P. 4055—4057.
124. Marshall L. Esophageal tumors and food deficiencies. Major anticancer trials planned for CHINA // Int. Health Mag. 1983. N 4. P. 14—15.
125. Mathe J., Gouvea J., Hercend T. et al. Detection of precancerous bronchus metaplasia in heavy smokers and its repression following retinoid treatment // Modul. and Mediation Cancer Vitam. Basel, 1983. P. 317—321.
126. McCormick M. S., Van Rensburg S. J. Retinal, carotene and cancer // Clin. Oncol. 1984. Vol. 10. N 4. P. 396.
127. Michael B., Roberts A. B. Role of retinoids in differentiation and carcinogenesis // Cancer Res. 1983. Vol. 43. N 7. p. 3034—3040.
128. Mirvish S. S. Effects of vitamin C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer // Cancer. 1986. Vol. 58. P. 1842—1858.
129. Moon R. C., McCormick D. L., Mehta R. G. Inhibition of car-

cinogenesis by retinoids // *Cancer Res.* 1983. Vol. 43. N 5. P. 2469—2475.

130. Morre D. M., Kloppel Th. M., Rosenthal A. L. *et al.* Chemo-prevention of tumor development and metastasis of transplantable hepatocellular carcinomas in rats by vitamin A // *J. Nutr.* 1980. Vol. 110. N 8. P. 1629—1634.

131. Narasimha R. K., Trehan S., Noronha J. M. Elevated urinary levels of 6-hydroxymethylpterin during malignancy and liver regeneration: a simple, noninvasive test for cancer detection // *Cancer*, 1981. Vol. 48. N 7. P. 1656—1663.

132. Nettesheim P. Review article. Inhibition of carcinogenesis by retinoids // *Can. Med. Assoc. J.* 1980. Vol. 122. N 7. p. 757—762.

133. Norredam K., Chainuwati T., Gimsing P. *et al.* Plasma cobalamin and transcobalamin in patients with primary carcinoma of the liver. A study from Thailand // *Scand. J. Gastroenterol.* 1983. Vol. 18. N 2. P. 229—232.

134. Ostrowski J. Poziom witaminy E (tokoferolu) w tkance nowotworowej // *Pol. tyg. lek.* 1979. Vol. 34. N 5. P. 1955—1957.

135. Papageorgiou C., Mavrikakis M., Kesse-Elias M. *et al.* Radioisotopic determination of cerebrospinal fluid (CSF) folic acid and vitamin B₁₂ in neurological disorders // *Experientia*. 1983. Vol. 39. N 4. P. 432—433.

136. Pauling L. Vitamin C und Krebs // *Naturwiss. Rdsch.* 1982. Vol. 35. N 4. S. 137—139.

137. Peck G. L. Chemoprevention of cancer with retinoids // *Gynecol. Oncol.* 1981. Vol. 12. N 2. Part 2. P. 331—340.

138. Perchellet J.-P., Abney N. L., Thomas R. M. *et al.* Effects of combined treatments with selenium, glutathione, and vitamin E. // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47. N 2. P. 477—485.

139. Peto R. The marked differences between carotenoids and retinoids: methodological implications for biochemical epidemiology // *Cancer Surv.* 1983. Vol. 2. N 2. P. 327—340.

140. Pour P. M., Lawson T. Modification of pancreatic carcinogenesis in the hamster model. XV. Preventive effect of nicotinamide // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. Vol. 73. N 3. P. 767—770.

141. Piedra C., Jerez E., Soriano F. *et al.* Tumor-host metabolic relationships: total levels and chromatographic pattern of vitamin B₁₂ in serum, liver and tumor of Yoshida sarcoma-bearing rats // *Biomed. Express.* 1980. Vol. 33. N 8. P. 262—265.

142. Potera C., Rose D. P., Brown R. R. Vitamin B₅ deficiency in cancer patients // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1976. Vol. 30. N 10. p. 1677—1679.

143. Polydock M. E., Rice D. R. J., Aleandri L. Inhibiting effect of dehydroascorbic acid on cell division in ascites tumors in mice // *Exp. Cell. Biol.* 1982. Vol. 50. N 1. P. 34—38.

144. Prasad K. N. Modulation of the effects of tumor therapeutic agents by vitamin C // *Life Sci.* 1980. Vol. 27. N 4. P. 275—280.

145. Prasad K. N., Edwards-Prasad J., Sakamoto A. Vitamin K₃ (menadione) inhibits the growth of mammalian tumor cells in culture. // *Life Sci.* 1981. Vol. 29. N 13. P. 1387—1392.

146. Rachmilewitz B., Sulkes A., Rachmilewitz M., Fuks Z. Serum transcobalamin II levels in breast carcinoma patients // *Izr. J. Med. Sci.* 1981. Vol. 17. N 9—10. P. 874—878.

147. Rama B. N., Prasad K. N. Study of the specificity of alpha-tocopheryl (vitamin E) acid succinate effects on melanoma, glioma

and neuroblastoma cells in culture // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1983. Vol. 174. N 2. P. 302—307.

148. Rensburg S. J. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer // J. Nat. Cancer Inst. 1981. Vol. 67. N 2. P. 243—251.

149. Richardson P. C., Saji S., Shizukuishi S. Cardiac outputs of control individuals and cancer patients and evidence of deficiencies of coenzyme Q₁₀ and vitamin B₆ // Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol. 1980. Vol. 28. N 1. P. 145—152.

150. Ringenberg L. K., Lambooy J. P. Succinic acid dehydrogenase activity of Walker rat carcinoma 256 when utilizing riboflavin homologs // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1973. Vol. 143. N 4. P. 1211—1214.

151. Rosenberg B. R., Novicki D. L., Jirtle R. L. et al. Promoting effect of nicotinamide on the development of renal tubular cell tumors in rats initiated with diethylnitrosamine // Cancer Res. 1985. Vol. 45. N 2. P. 809—814.

152. Rustin G. J. S., Eccles S. A. The potential clinical use of retinoids in oncology // Brit. J. Cancer. 1985. Vol. 51. N 3. P. 443—445.

153. Saggese G., Bertelloni S., Baroncelli G. et al. 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in cerebrospinal of normal and leucemic children // Neuroendocrinol. Lett. 1987. Vol. 9. N 5. P. 329—334.

154. Sanders C. L., Mahaffey J. A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from inhaled ²³⁹PuO₂ // Health Phys. 1983. Vol. 45. N 3. P. 794—798.

155. Sani B. P., Condon S. M., Brockman R. W. et al. Retinoic acid-binding protein in experimental and human colon tumors // Cancer. 1980. Vol. 45. N 5. P. 1199—1206.

156. Schmidt-Gayk H., Lohrke H., Hesse B. et al. Electrolyte and glucose metabolism in VX-2 carcinoma of the rabbit // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. 1983. Vol. 19. N 7. P. 951—957.

157. Schnitzler L., Schubert B., Verret J.-L. Essai de prevention des epitheliomas cutanes par le retinoide aromatique // Ann. dermatol. et venerol. 1980. Vol. 107. N 7. P. 657—663.

158. Selfter E., Rettura G., Levenson S. M. Decreased resistance of C₃H HeHa mice to C₃HBA tumor transplants: increased resistance due to supplemental vitamin A // J. Nat. Cancer Inst. 1981. Vol. 67. N 2. P. 467—472.

159. Sharmanov T. S., Aidjanov M. M. Effect of amino acids in balance and ascorbic acid deficiency on carcinogenic action of N-nitrosopiperidine in guinea pigs // IARC Sci. Publ. 1982. N 41. P. 665—677.

160. Ihklar G., Schwartz J., Tricker D. et al. Regression by vitamin E of experimental oral cancer // J. Nat. Cancer Inst. 1987. Vol. 78. N 5. P. 987—992.

161. Shekelle R. B., Liu S., Raynor W. J. et al. Vitamine alimentaire et risque de cancer dans l'étude de la Western Electric // J. int. med. 1982. Vol. 6. N 34. P. 329—332, 337—339.

162. Sheppard K., Bradbury D. A., Davies J. M., Pyrie D. R. Cobalamin and folate binding proteins in human tumor tissue // J. Clin. Pathol. 1984. Vol. 37. N 12. P. 1336—1338.

163. Shingu M., Sumi T., Araki Y. et al. Влияние аскорбиновой кислоты на мышей с асцитной опухолью Эрлиха // J. Kurume Med. Assoc. 1975. Vol. 38. N 10. P. 1009—1013.

164. Smith A. H. Relationship between vitamin A and lung cancer // Nat. Cancer Inst. Monogr. 1982. N 62. P. 165—166.
165. Soppe E., Liliemark J., Peterson C. et al. Vitamin A and immunomodulation // Pharmacol. and Toxicol. Suppl. 1987. Vol. 60. N 3. P. 21.
166. Stehr P. A., Gloninger M. F., Kuller L. H. et al. Dietary vitamin A deficiencies and stomach cancer // Amer. J. Epidemiol. 1985. Vol. 121. N 1. P. 65—70.
167. Stewart A. F., Horst R., Deftos L. J. et al. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. Evidence for humoral and nonhumoral groups // N. Engl. Med. 1980. Vol. 303. N 24. P. 1377—1383.
168. Takaku Fumimaro. Clinical trials and cancer risk in Japan // J. Nat. Cancer Inst. 1984. Vol. 73. N 6. P. 1483—1485.
169. Trickler D., Shklar G. Prevention by vitamin E of experimental oral carcinogenesis // J. Nat. Cancer Inst. 1987. Vol. 78. N 1. P. 165—169.
170. Tomita Y., Himeno K., Nomoto K. et al. Vitamin A and tumor immunity // Experientia. 1985. Vol. 41. N 1. P. 92—93.
171. Tyler H. A., Barr L. C., Kissin M. W. et al. Vitamin A and non-epithelial tumors // Brit. J. Cancer. 1985. Vol. 51. N 3. P. 425—427.
172. Varga J. M., Airolidi L. Inhibition of transplantable melanoma tumor development in mice by prophylactic administration of Ca-Ascorbate // Life Sci. 1983. Vol. 32. N 4. P. 1559—1564.
173. Wald N. J., Thompson S. G., Densem J. W. et al. Serum vitamin E and subsequent of cancer // Brit. J. Cancer. 1987. Vol. 56. N 1. P. 69—72.
174. Welch S. C., Gruber J. M., Prakasa R. A. S. C. Synthesis and activities of antioxidant derivatives of retinoic acid // J. Med. Chem. 1982. Vol. 25. N 1. P. 81—84.
175. Willett W., Polk B., Underwood B. Prediagnostic serum vitamins A and E and total carotenoids and the risk of cancer // Amer. J. Epidemiol. 1983. Vol. 118. N 3. P. 757.
176. Wynford-Thomas V., Wynford-Thomas D., Williams E. D. Experimental induction of parathyroid adenomas in the rat // J. Cancer Inst. 1983. Vol. 70. N 1. P. 127—134.
177. Yamaoka K., Marion S., Gallegos A. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the growth of tumors in athymic mice inoculated with receptor rich osteosarcoma cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1986. Vol. 139. N 3. P. 1292—1298.
178. Yang C. S., Sun Y., Yang O. et al. Vitamin A and other deficiencies in Linxian, a high esophageal cancer incidence area in Northern China // J. Nat. Cancer Inst. 1984. Vol. 73. N 6. P. 1449—1453.
179. Yasumi M., Okamori H., Yoheda S. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs with special reference to lipid peroxidation // J. Mol. and Cell. Cardiol. 1981. Vol. 13. N 2. P. 65.
180. Hong W. K. Chemoprevention in oral premalignant lesions // Cancer Bull. 1986. Vol. 38. N 3. P. 145—148.

К главе V

1. Анисимов В. Н., Данецкая Е. В., Мирецкий Г. И. Влияние мисклерона на канцерогенный эффект ДМБА и нитрозаметилмочевины у самок крыс // Вопр. онкол. 1981. № 3. С. 64—67.
2. Берштейн Л. М., Бобров Ю. Ф., Остроумова М. Н. и др. Осо-

бенности гормонально-метаболического статуса у больных раком ободочной и прямой кишки // Эксперим. онкол. 1988. № 3. С. 38—41.

3. Бойкова Л. Т. Влияние жирового рациона на рост саркомы М-1, показатели церулоплазмينا и трансферрина в крови белых крыс // Микроэлементы в медицине. 1972. Вып. 3. С. 109—113.

4. Дильман В. М. Большие биологические часы. М.: Знание, 1986. 256 с.

5. Заридзе Д. Г. Роль питания в профилактике рака // Вестн. АМН СССР. 1984. № 5. С. 60—65.

6. Казьмин С. Д. О кинетике роста опухолей // Доповидни АН УРСР. 1971. № 12. С. 1121—1124.

7. Мартыненко А. М. О путях изучения роли питания в развитии злокачественных заболеваний // Вопр. онкол. 1977. № 9. С. 70—74.

8. Ривкин В. Л., Гуреева Х. Ф., Корнева Т. К. Роль некоторых компонентов диеты в генезе рака толстой кишки // Вопр. онкол. 1980. № 8. С. 105—110.

9. Рубенчик Б. Л.— см. гл. IV [49].

10. Розенбаха В. П. Ожирение и рак молочной железы // Нарушения липидного обмена. Рига, 1977. С. 60—64.

11. Acevedo H. F., Campbell E. A., Frich J. C., Jr. et al. Urinary cholesterol. VI. Its excretion in women with inoperable inflammatory carcinoma of the breast // Cancer. 1974. Vol. 34. N 5. P. 1727—1736.

12. Adami H.-O., Rimssten A. Adipose tissue and aetiology of breast cancer // Lancet. 1978. N 8091. P. 677—678.

13. Adams J. B. Molecular endocrinology of breast cancer // Pathology. 1987. Vol. 19. N 3. P. 213—215.

14. Advis C. E. Serum cholesterol levels and cancer mortality: Evans County twenty-year follow-up study // Dietary Fats and Health Pap. Conf., Chicago, III, 6-10. Wec., 1981. Champaign, III, 1983. P. 892—900.

15. Anders A., Anders F. Genetische Aspekte der Krebsentstehung // Mitt Hamburg. Sool. Mus und Inst. 1984. Vol. 80. Ergänzungsbd. P. 79—80.

16. Berry E. H. Dietary fat, adipose tissue composition, and the development of carcinoma of the colon // J. Nat. Cancer Inst. 1986. Vol. 77. N 1. P. 93—97.

17. Black H. S., Lenger W., Phels A. W., Thornby J. I. Influence of dietary lipid upon ultraviolet light-carcinogenesis // J. Environ. Pathol. Toxicol. and Oncol. 1984. Vol. 5. N 4—5. P. 271—282.

18. Bennet A. S. Effect of dietary stearic acid on the genesis of spontaneous mammary adenocarcinomas in strain A/ST mice // Int. J. Cancer. 1984. Vol. 34. N 4. P. 529—533.

19. Bani I. A., Williams C. M., Boutler P. S. et al. Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer // Brit. J. Cancer. 1986. Vol. 54. N 3. P. 439—446.

20. Breuer N., Goebell H. The role of bile acids in colonic carcinogenesis // Klin. Wochenschr. 1985. Vol. 63. N 3. P. 97—105.

21. Broitman S. A. Cholesterol excretion and colon cancer // Cancer Res. 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3738—3740.

22. Brown R. R. Effects of dietary fat on incidence of spontaneous and induced cancer in mice // Cancer Res. 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3741—3742.

23. Carroll K. K., Braden L. M., Bell J. A. et al. Fat and cancer // Cancer. 1986. Vol. 58. N 58. P. 1818—1825.

24. Canonico A. N. Investigacion en cancer // Prensa medica argent. 1982. Vol. 69. N 11. P. 433—438.

25. Cohen L. A., Thompson D. O. The influence of dietary medium chain triglycerides on rat mammary tumor development // *Lipids*. 1987. Vol. 22. N 6. P. 455—461.
26. Cruse J. P., Lewin M. R., Clark C. G. An investigation into the mechanism of co-carcinogenesis of dietary cholesterol during the induction of colon cancer in rats by 1,2 dimethylhydrazine // *Clin. Oncol.* 1984. Vol. 10. N 3. P. 213—220.
27. Clayman R. V., Bihartz L. E., Buja I. et al. Renal cells carcinoma in the Wistar-Lewis rat // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46. N 6. P. 2958—2963.
28. Dairou F. Cancer et hypocholesterolemie // *Concours med.* 1984. Vol. 106. N 22. P. 2075—2078.
29. Das N. P., Ma C. W., Salmon Y. M. The relationship of serum vitamin A, cholesterol, and triglycerides to the incidence of ovarian cancer // *Biochem. Med. and Metab. Biol.* 1987. Vol. 37. N 2. P. 213—219.
30. Dewys W. D. Diet and cancer prevention: an overview // *Semin. Oncol.* 1983. Vol. 10. N 3. P. 255—256.
31. Donegan W. L., Hartz A. J., Rimm A. A. The association of body weight with recurrent cancer of the breast // *Cancer*. 1978. Vol. 41. N 4. P. 1590—1594.
32. Favier F., Cupissol D., Serrou B. Lipids as biological response modifiers: effects on tumor growth in mice and on the immune response in cancer patients // *Int. J. Chronobiol.* 1981. Vol. 7. N 4. P. 237—239.
33. Feinleib M. On a possible inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality // *Amer. J. Epidemiol.* 1981. Vol. 114. N 1. P. 5—10.
34. Feldman J. M., Hilf R. A role of estrogens and insulin binding in the dietary lipid alteration of R3230AC mammary carcinoma growth in rats // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. N 5. P. 1964—1972.
35. Flaim E., Williford W., Mullen J. et al. The relationship of serum cholesterol and vitamin A in hospitalized patients with and without cancer // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1986. Vol. 44. N 3. P. 370—378.
36. Fiala E. S., Reddy B. S., Weisburger J. H. Naturally occurring anticarcinogenic substances in foodstuff // *Annu. Rev. Nutr.* 1985. Vol. 5. P. 295—321.
37. Fornes J. A. How cholesterol influences intercellular interaction: its possible role in metastasis. // *J. Colloid and Interface Sci.* 1984. Vol. 99. N 2. P. 599—600.
38. Fox O. F., Kishore G. S., Carubelli R. Sialic acid metabolism in rats undergoing chemically-induced mammary gland carcinogenesis in specific dietary states // *Cancer Lett.* 1979. Vol. 7. N 5. P. 251—257.
39. Frantz I. D. Lipids and atherosclerosis. // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3718—1721.
40. Esmail A., Fears R. The regulation of cholesterol metabolism in Ehrlich ascites tumor cells by dietary cholesterol, cholestyramine and probucol // *Biochem. Soc. Trans.* 1980. Vol. 8. N 5. P. 545.
41. Garcia-Palmieri M. R., Sorlie P. D., Costas R. et al. An apparent inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality in Puerto Rico // *Amer. J. Epidemiol.* 1981. Vol. 114. N 1. P. 29—40.
42. Gerhardsson M., Rosenquist U., Ahlbom A. et al. Serum cholesterol and cancer — a retrospective case-control study // *Int. J. Epidemiol.* 1986. Vol. 15. N 2. P. 155—159.

43. Gerlache J., Taper H., Lans M. *et al.* Dietary modulation of rat liver carcinogenesis // *Carcinogenesis*. 1987. Vol. 8. N 2. P. 337—340.
44. Gorbach S. L. Estrogens, breast cancer and intestinal flora // *Rev. Infect. Disease*. 1984. Vol. 6. Suppl. 1. P. 85—90.
45. Gower J. D., Wills E. D. Effects of dietary fats on the fatty acid composition of rat intestinal mucosa and benzo(a)pyrene metabolism // *Biochem. Soc. Trans.* 1982. Vol. 10. N 6. P. 516—517.
46. Gregorio D. J., Emrich L. J., Graham S. *et al.* Dietary fat consumption and survival among women with breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1985. Vol. 75. N 1. P. 37—41.
47. Gridley D. S., Kettering J. D., Garaza J. D. *et al.* Modification of hepes 2-transformed cell-induced tumors in mice fed different sources of protein, fat and carbohydrate // *Cancer Lett.* 1982. Vol. 17. N 2. P. 161—173.
48. Hems G. The contributions of diet and childbearing to breast cancer rates // *Brit. J. Cancer*. 1978. Vol. 37. N 6. P. 974—982.
49. Hili M. J. Dietary fat and human cancer (Review) // *Anticancer Res.* 1987. Vol. 7. N 3. P. 281—292.
50. Hill P., Garbaczewski L., Helman P. *et al.* Environmental factors and breast and prostatic cancer // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3817—3818.
51. Hillyard L., Ananda R. G., Abraham S. Effect of dietary fat on fatty acid composition of mouse and rat mammary adenocarcinomas // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1980. Vol. 103. N 3. P. 376—383.
52. Heilbrun L. K., Nomura A. M. Y., Stemmermann G. N. Dietary cholesterol and lung cancer risk among Japanese men in Hawaii // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1984. Vol. 39. N 3. P. 375—378.
53. Heyden S. Niedrige Cholesterin — Werte: ein Risikofaktor für Krebs? // *Med. Klin.* 1980. Vol. 75. N 20. P. 728—732.
54. Hiatt R., Fireman B., Fireman G. Cholesterol and cancer // *Amer. J. Epidemiol.* 1983. Vol. 118. N 3. P. 348.
55. Hirohata T., Shigematsu T., Nomura A. *et al.* Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history // *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 1985. N 69. P. 187—190.
56. Janssens J. P., De Loecker W., Geboers J., Jossens J. V. Voeding en borkancer // *Tijdschr. geneesk.* 1983. Vol. 39. N 10. P. 659—666.
57. Karmal R. A., Marsh J., Fuchs C. Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. Vol. 73. N 2. P. 457—461.
58. Kort W. J., Weijma I. M., Vergroesen A. J. *et al.* Conversion of diets at tumor induction shows the pattern of tumor growth and metastasis of the first given diet // *Carcinogenesis*. 1987. Vol. 8. N 4. P. 611—614.
59. Kutz W., Leuschner V., Klump P. *et al.* Bile acids in tumor tissue, intestinal mucosa, serum and feces of patients with colorectal carcinoma // *Gastroenterology*. 1980. Vol. 78. N 5. Part 2. P. 1201.
60. Lipkin M., Reddy B. S., Weisburger J. *et al.* Nondegradation of fecal cholesterol in subjects at high risk for cancer of the large intestine // *J. Clin. Invest.* 1981. Vol. 67. N 1. P. 304—307.
61. Lyon J. L., Sorenson A. W. Colon cancer in a low-risk population // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1978. Vol. 31. N 10. Suppl. P. 227—230.
62. Marenah C. B., Lewis B., Hassall D. *et al.* Hypocholesterolaemia and non-cardiovascular disease: metabolic studies on subjects with low plasma cholesterol concentrations // *Brit. Med. J.* 1983. Vol. 286. N 6378. P. 1603—1606.

63. McMichael A. J., Jensen O. M., Parkin D. M., Zaridze D. G. Dietary and endogenous cholesterol and human cancer // *Epidemiol. Rev.* 1984. N 6. P. 192—216.
64. Mettlin C. Diet and the epidemiology of human breast cancer // *Cancer*. 1984. Vol. 53. N 3. P. 605—611.
65. Meyer F. Relations alimentation-cancer en France. (Estomac, colon, rectum et pancreas) // *Gastroenterol. clin. et biol.* 1977. Vol. 1. N 12. P. 971—982.
66. Miller S. R., Taritter P. I., Papatestas A. E. et al. Serum cholesterol and human colon cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1981. Vol. 67. N 2. P. 297—300.
67. Monis B. E., Eynard A. R. Incidence of urothelial tumors in rats deficient in essential fatty acids // *J. Nat. Cancer Inst.* 1980. Vol. 64. N 1. P. 73—79.
68. Morris D. L., Borghani N. O., Fitzimons E. et al. Serum and cancer in the hypertension detection and follow-up program // *Cancer*. 1983. Vol. 52. N 9. P. 1754—1759.
69. Mountford C. E., Holmes K. T., Mackinnon W. B. et al. High-resolution proton nuclear magnetic resonance analysis of metastatic cancer cells // *Science*. 1984. Vol. 226. N 4681. P. 1415—1418.
70. Murray W. R., Blackwood A., Calman K. C., MacKay C. Faecal bile acids and clostridia in patients with breast cancer // *Brit. J. Cancer*. 1980. Vol. 42. N 6. P. 856—860.
71. Newberne P. M. Dietary fat, immunological response, and cancer in rats // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3783—3785.
72. Nomura A., Heilburn L. K., Stemmermann G. N. Body mass as a predictor of cancer in man // *J. Nat. Cancer Inst.* 1985. Vol. 74. N 2. P. 319—323.
73. Owen R. W., Brooks C. J., Thompson M. H. et al. Faecal steroids and colorectal cancer // *Biochem. Soc. Trans.* 1987. Vol. 15. N 3. P. 406—407.
74. Phillips R. L., Snowdon D. A. Dietary relationships with fatal colorectal cancer among seventh-day adventists // *J. Nat. Cancer Inst.* 1985. Vol. 74. N 2. P. 307—317.
75. Reddy B. S. Influence of types and levels of dietary fat on colon cancer // *Venobiotic Metab., Nutr. Effects.*—Symp: Washington. 1985. P. 119—129.
76. Risch H. A., Jain M., Choi N. W. et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach // *Amer. J. Epidemiol.* 1985. Vol. 122. N 6. P. 947—959.
77. Rose G., Blackburn H., Keys A. et al. Colon cancer and blood cholesterol // *Lancet*. 1974. N 7850. P. 181—183.
78. Rose D. P., Boyar A. P., Wynder E. L. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption // *Cancer*. 1986. Vol. 58. N 11. P. 2363—2371.
79. Roebuck B. D. Effects of high levels of dietary fats on the growth of azaserine-induced foci in the rat pancreas // *Lipids*. 1986. Vol. 21. N 4. P. 281—284.
80. Schatzkin A., Taylor P. R., Gonter C. L. et al. Serum cholesterol and cancer in the NIAHESI epidemiologic followup study // *Lancet*. 1987. N 8554. P. 298—301.
81. Selenskas S. L., Ip M. M., Ip C. Similarity between trans fat and saturated fat in the modification of rat mammary carcinogenesis // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. N 4. P. 1321—1326.
82. Süteri P. K. Steroid binding proteins and cancer risk // *Int.*

Congr. Endocrinol. Breast (Basic and Clin. Aspects). Torino, 1984. P. 236.

83. *Sherwin R. W., Wentworth D. M., Cutler J. A. et al.* Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361662 men screened for the multiple risk factor intervention trial // *JAMA*. 1987. Vol. 257. N 7. P. 943—948.

84. *Smith A. D.* Dietary fat, carcinogenesis and the immune response: can diets rich in polynsaturated fatty acids be harmful? // *Role Fats Hum. Nutr.* Chichester. 1985. P. 157—162.

85. *Smith R. E.* Dietary fat and breast cancer // *Cancer Detect and Prev.* 1987. Vol. 10. N 3. P. 193—196.

86. *Splitz M. R.* Cholesterol and cancer relationship // *Cancer Bull.* 1982. Vol. 34. N 5. P. 215—217.

87. *Tartter P. L., Papatestas A. E., Ioannovich J. et al.* Cholesterol and obesity as prognostic factors in breast cancer // *Cancer*. 1981. Vol. 47. N 9. P. 2222—2227.

88. *Tisdale M. J., Brennan R. A., Fearon K. C. et al.* Reduction of weight loss and tumor size in a cachexia model by a high fat diet // *Brit. J. Cancer*. 1987. Vol. 56. N 1. P. 39—43.

89. *Shomas C. B., Duszynski K. R., Shaffer J. W.* Cholesterol levels in young adulthood and subsequent cancer: a preliminary note // *J. Hopkins Med. J.* 1982. Vol. 150. N 3. P. 89—94.

90. *Thompson M. H., Owen R. W., Hill M. J., Cummings J. H.* Factors affecting faecal bile acid concentrations: effects of fat and fibre // *Biochem. Soc. Trans.* 1985. Vol. 13. N 2. P. 392.

91. *Venitt S., Bosworth D., Aldrick A.* Pilot study of the effect of diet on the mutagenicity of human faeces // *Mutagenesis*. 1986. Vol. 1. N 5. P. 353—358.

92. *Vitale J. J., Broitman S. A.* Lipid and immune function // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3706—3710.

93. *Vecchia G., Decarli A., Fasoli M. et al.* Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer // *Cancer*. 1986. Vol. 57. N 6. P. 1248—1253.

94. *Weisburger J. H., Cohen L. A., Wynder E. L.* On the etiology and metabolic epidemiology of the main human cancers // *Origins Hum. Cancer. Book A. Incidence Cancer Hum.*—Cold Spring Harbor. 1977. P. 567—602.

95. *Werj S., Huibregts A., Berge H. et al.* Adenomatous polyps, gut transit and colonic bile-acid absorption // *Colon and Nutr. Proc.* 32nd Falk Symp. 1982. P. 235—238.

96. *Willett W. C., Browne M. L., Bain C. et al.* Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women // *Amer. J. Epidemiol.* 1985. Vol. 122. N 5. P. 731—740.

97. *Wynder E., Rose D. P., Cohen L. A.* Diet and breast cancer in causation and therapy // *Cancer*. 1986. Vol. 58. N 58. P. 1804—1813.

98. *Zumoff B.* Relationship of obesity to blood estrogens // *Cancer Res.* 1982. Vol. 42. N 8. Suppl. P. 3289—3292.

99. *Schwering H.* Einfluß der Gallensäuren auf das experimentell erzeugte Kolonkarzinom // *Dtsch. med. Wochenschr.* 1980. Vol. 105. N 42. 1478—1479.

К главе VI

1. *Дильман В. М., Берштейн Л. М., Цырлина Е. В. и др.* Возможности и перспективы метаболической реабилитации онкологиче-

ских больных // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986. С. 253.

2. Казьмин С. Д.— см. гл. V [6].

3. Сопоницкая Е. Б., Лисняк И. А., Балицкий К. П. Метастазирование опухолей при уменьшении пищевого рациона // Вопр. онкол. № 11. С. 91—95.

4. Adlercreutz H. Does fiber-rich food containing animal lignan precursors protect against both colon and breast cancer? An extension of the fiber hypothesis // Gastroenterology. 1984. Vol. 86. N 4. P. 761—766.

5. Albanes D. Total calories, body weight and tumor incidence in mice // Cancer Res. 1987. Vol. 47. N 8. P. 1987—1992.

6. Barbolt T. A., Abraham R. Dose-response, sex-difference, and the effect of brain in dimethylhydrazine-induced intestinal tumorigenesis in rats // Toxicol. and App. Pharmacol. 1980. Vol. 55. N 3. P. 417—422.

7. Bingham S. A., Williams D. R. R., Cummings J. H. Dietary fibre consumption in Britain: new estimates and their relation to large bowel cancer mortality // Brit. J. Cancer. 1985. Vol. 52. N 3. P. 399—402.

8. Bolssonneault G. A., Elson C. E., Pariza M. W. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F 344 rats // J. Nat. Cancer Inst. 1986. Vol. 76. N 2. P. 335—338.

9. Buzby G. P., Mullen J. L., Stein T. P. et al. Host-tumor interaction and nutrient supply // Cancer. 1980. Vol. 45 N 12. P. 2940—2948.

10. Carroll K. K.— см. гл. V [23].

11. Correa P. The etiology of gastric cancer // Cancer Prev. Countries. Oxford, 1986. P. 183—191.

12. Counturier D. Alimentation et cancer rectocolique // Concours med. 1987. Vol. 109. N 26. P. 2414—2416.

13. Demetropoulos G. E., Brennan M. F. Tumoricidal potential of nutritional manipulations // Cancer Res. 1982. Vol. 42. N 2. P. 156—165.

14. Dokkum W., de Boer B. C. J., van Faasen A. et al. Diet, fecal pH and colorectal cancer // Brit. J. Cancer. 1983. Vol. 48. N 1. P. 109—110.

15. Durbes J.-P. Epidemiologie du cancer du pancreas // Vie med. 1985. Vol. 66. N 23. P. 1063, 1065—1066.

16. Esser W., Weithofer G., Bloch R. Zur Bedeutung des Fett- und Rohfasergehalts der Nahrung für die Entstehung des Kolonkarzinoms // Z. Gastroenterol. 1980. Vol. 18. N 1. P. 30—37.

17. Fox J. L. Diet/cancer recommendations debated // Chem. and Eng. News. 1982. Vol. 60. N 26. P. 26—28.

18. Gibel W., Tannenberger S. Ernährung und Krebs // Ernährungsforschung. 1987. Vol. 32. N 2. S. 36—38.

19. Graham S. Hypothesis regarding cancer intake in cancer development // Cancer. 1986. Vol. 58. N 58. P. 1814—1817.

20. Goodgame J. T., Lowry S. F., Reilly J. J. et al. Nutritional manipulations and tumor growth. I. The effects of starvation // Amer. J. Clin. Nutr. 1979. Vol. 32. N 11. P. 2277—2284.

21. Gridley D. S., Kettering J. D., Slater J. M., Nutter R. L. Modification of spontaneous mammary tumors in mice fed different sources of protein, fat and carbohydrate // Cancer Lett. 1983. Vol. 19. N 2. P. 133—146.

22. Hei T. K., Sudilovsky O. Effects of a high-sucrose diet on the

development of enzyme-altered foci in chemical hepatocarcinogenesis in rats // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. N 6. P. 2700—2705.

23. *Hirayama T.* Широкомасштабное когортное исследование влияния привычек питания на смертность от рака (в Японии) // *Jap. J. Cancer Clin.* 1986. Vol. 32. N 6. P. 610—622.

24. *Hislor T. G., Coldman A. J., Etwood J. M. et al.* Childhood and recent eating patterns and risk of breast cancer // *Cancer Detect. and Prev.* 1986. Vol. 9. N 1—2. P. 47—58.

25. *Jacobs L. R.* Relationship between dietary fiber and cancer metabolic, physiologic and cellular mechanisms // *Proc. Soc. Biol. and Med.* 1986. Vol. 183. N 3. P. 289—310.

26. *Keeney M.* Comments on the effects of dietary trans fatty acids in humans // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Part 2. P. 3743—3744.

27. *Kimoto M., Nagano H., Imai H.* The effect of intravenous feeding on tumor growth: an autoradiographic analysis // *Kawasaki Med. J.* 1985. Vol. 11. N 3. P. 135—141.

28. *Kritchevsky D.* Caloric restriction and cancer // *Cereal Foods World.* 1986. Vol. 31. N 5. P. 345—346.

29. *MacLennan R., Jensen O. M., Mosbech J., Vuori H.* Diet, transit time, stool weight, and colon cancer in two Scandinavian populations // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1978. Vol. 31. N 10. P. 239—242.

30. *Mizutani T., Benno J., Mitsuoka T.* Effect of dietary fiber on tumorigenesis and longevity: with special reference to the faecal microflora // *Nutr. Repts. Int.* 1982. Vol. 26. N 2. P. 289—296.

31. *Morrison S. D.* Origins of nutritional imbalance in cancer // *Cancer Res.* 1975. Vol. 35. N 11. Part 2. P. 3339—3342.

32. *Palmer S.* Diet, nutrition, and cancer // *Progr. Food and Nutr. Sci.* 1985. Vol. 9. N 3—4. P. 283—341.

33. *Rafter J., Geltner U., Bruce R.* Cellular toxicity of human faecal water—possible role in aetiology of colon cancer // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1987. N 129. P. 245—250.

34. *Reddy B. S.*—см. гл. V [75].

35. *Reizenstein P., Simopoulos A.* Overnutrition facilitates the development of experimental tumors // *Med. Oncol. and Tumor Pharmacother.* 1987. Vol. 4. N 1. P. 39—43.

36. *Rensburg S. J.* Diet and Cancer // *S. Afr. Cancer Bull.* 1982. Vol. 26. N 2. P. 87—90.

37. *Sauer L. A., Nagel W. O., Dauchy R. T. et al.* Stimulation of tumor growth in adult in vivo during an acute fast // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46. N 7. P. 3469—3475.

38. *Steely S. H., Horrobin D. F.* Diet and breast cancer: the possible connection with sugar consumption // *Med. Hypotheses.* 1983. Vol. 11. N 3. P. 319—327.

39. *Sylvester P. W., Aysworth C. T., Vugt D. A. et al.* Influence of underfeeding during the critical period or thereafter on carcinogen-induced mammary tumors in rats // *Cancer Res.* 1982. Vol. 42. N 12. P. 241—250.

40. *Thompson M. H.* Some etiological factors in large-bowel cancer // *IARC Sci. Publ.* 1982. N 39. P. 241—250.

41. *Trichopoulos D., Ouranos G., Day N. E. et al.* Diet and cancer of the stomach: a case-control study in Greece // *Int. J. Cancer.* 1985. Vol. 36. N 3. P. 291—297.

42. *Thomas J. S.* Food in the etiology of cancer // *Hum Nutr: Appl. Nutr.* 1986. N 4. P. 262—271.

43. *Tominaga S., Kato I.* Diet and cancer // *Asian Med. J.* 1987. Vol. 30. N 5. P. 268—274.

44. Wagner B. W. Nutrition and cancer // Hum. Pathol. 1980. Vol. 11. N 6. P. 685—686.
45. Walker A. R., Walker B. F., Walker A. J. Faecal pH, dietary fibre intake, and proneness to colon cancer in four South African populations // Brit. J. Cancer. 1986. Vol. 53. N 4. P. 489—495.
46. Weinhouse S. The role of diet and nutrition in cancer // Cancer. 1986. Vol. 58. N 58. Suppl. P. 1791—1794.
47. Wynder E. L., Hebert J. A., Kabat G. S. Association of dietary fat and lung cancer // J. Nat. Cancer. Inst. 1987. Vol. 79. N 4. P. 631—637.

К главе VII

1. Заридзе Д. Г. — см. гл. V [5].
2. Мирецкий Г. И., Анисимов В. Н., Рамзаев П. В. и др. Ингибирование метионином blastomagenesis, индуцированного рентгеновским облучением // Рук. деп. в ВИНТИ 04.06.87. № 4017—В87.
3. Тажибаев Ш. С., Ников П. С., Айджанов М. М. Некоторые аспекты модифицирующего влияния питания на химический канцерогенез // Вестн. АМН СССР. 1986. № 12. С. 37—45.
4. Antecol M. H., Darveau A., Sonenberg N. et al. Altered biochemical properties of actin in normal form individuals predisposed to dominantly inherited cancer // Cancer Res. 1986. Vol. 46. N 4. P. 1867—1873.
5. Breillout F., Hadida F., Echinard-Garin P. et al. Decreased rat rhabdomyosarcoma pulmonary metastases in response to a low methionine diet // Anticancer Res. 1987. Vol. 7. N 4B. P. 861—868.
6. Bounous G., Letourneau L., Kongshavn P. A. L. The effect of concentration and type of dietary protein hydrolysates on tumor growth in mice // Clin. and Invest. Med. 1983. Vol. 6. N 3. P. 197—201.
7. Carda P., Gallego E., Mateos E. et al. Nutricion y cancer // Rev. esp. oncol. 1973. Vol. 20. N 2. P. 59—152.
8. Castro J. A. I. Cancer, alimentation y alimento. Epidemiologia y etiologia del cancer de estomago // Acta bioquim. clin. latinoamer. 1983. Vol. 17. N 2. P. 203—213.
9. Daly J. M., Copeland E. M., Dudrick S. J., Delaney J. M. Nutritional repletion of malnourished tumor-bearing and nontumor-bearing rats: Effects on body weight, liver, muscle, and tumor // J. Surg. Res. 1980. Vol. 28. N 6. P. 507—518.
10. Devereux D. F., Thistlethwaite P. A., Thibault L. E. et al. Effects of tumor bearing and protein depletion on wound breaking strength in the rat // J. Surg. Res. 1979. Vol. 27. N 4. P. 233—238.
11. Fujii K. Dietary influences on the induction of liver tumor in Praomys (Mastomys) natalensis // S. Afr. Cancer Bull. 1980. Vol. 24. N 4. P. 303—309.
12. Gerry K. L., Witt B. H., Track N. S. The effect of protein depletion upon tumor growth and host survival // J. Surg. Res. 1982. Vol. 33. N 4. P. 332—336.
13. Gold E. B., Gordis L., Diener M. D. et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas // Cancer. 1985. Vol. 55. N 2. P. 460—467.
14. Hems G. Associations between breast-cancer mortality rates, child-bearing and diet in the United Kingdom // Brit. J. Cancer. 1980. Vol. 41. N 3. P. 420—437.
15. Hirayama T. A large-scale cohort study on the relationship

between diet and selected cancers of digestive organs // *Gastrointestinal Cancer*. California. 1981. P. 409—429.

16. *La Vecchia C., Franceschi S., Gullus I. et al.* Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy // *Int. J. Epidemiol.* 1982. Vol. 11. N 2. P. 120—126.

17. *Meyer F.* Relations alimentation-cancer en France // *Gastroenterol. clin. et biol.* 1977. Vol. 1. N 12. P. 971—982.

18. *Newberne P. M., Rogers A. E.* Labile methyl groups and the promotion of cancer // *Annu. Rev. Nutr.* Vol. 6. Palo Alto Calif. 1986. P. 407—432.

19. *Perera M. I., Demetris A. J., Katyal S. I. et al.* Lipid peroxidation of liver microsome membranes induced by choline-deficient diets // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. N 6. P. 2533—2538.

20. *Pine M. J.* Effect of low phenylalanine diet on murine leukemia L1210 // *J. Nat. Cancer Inst.* 1978. Vol. 6a. N 3. P. 633—641.

21. *Potter J. D., Michael A. J.* Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study // *J. Nat. Cancer Inst.* 1986. N 4. P. 557—569.

22. *Rachtan J.* Badania kliniczno-kontrolne nad rola sposobu zywienia w etiologii raka zotadka // *Prz. lek.* 1986. Vol. 43. N 8. C. 543—546.

23. *Roll D., Schwartz N., Ben-Bassat J. et al.* Effect of uremia on tumor growth in mice // *Isr. J. Med. Sci.* 1978. Vol. 14. N 9. P. 975—978.

24. *Rogers A. E.* Influence of dietary content of lipids and lipotropic nutrients on chemical carcinogenesis in rats // *Cancer Res.* 1983. Vol. 43. N 5. Suppl. P. 2477—2484.

25. *Schaur R. J., Semmelrock H.-J., Schreiber W. et al.* Tumor host relations. V. Nitrogen metabolism in Yoshida sarcoma-bearing rats // *J. Cancer Res. and Clin. Oncol.* 1980. Vol. 97. N 3. P. 285—293.

26. *Weber T. R., Dalsing M. C., Sawchuck A. et al.* The effect of protein deficiency on growth and response of primary and metastatic hepatoma // *J. Surg. Res.* 1983. Vol. 34. N 5. P. 395—403.

27. *Winn D. M., Ziegler R. G., Rickle L. W. et al.* Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the Southern United States // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. N 3. P. 1216—1222.

28. *Worthington B. S., Syrotuck J. A., Ahmed S. L.* Effects of essential amino acids deficiencies on syngeneic tumor immunity and carcinogenesis in mice // *J. Nutr.* 1978. Vol. 108. N 9. P. 1402—1411.

29. *Yokoyama S., Sells M. A., Reddy T., Lombardi B.* Hepatocarcinogenic and promoting action of a choline-devoid diet in the rat // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. N 6. P. 2834—2842.

К главе VIII

1. *Абрамова Ж. А., Оксенгендлер Г. И.* Человек и противокислительные вещества. Л.: Наука, 1985. 232 с.

2. *Бабенко Г. А., Погрибный И. П., Мащакевич И. И.* Влияние селенита натрия на активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) при гепатоканцерогенезе // *Эксперим. онкол.* 1986. № 4. С. 31—33.

3. *Бердинских Н. К., Волощенко Ю. В., Лившиц В. И.* Влияние перулоплазмина на рост экспериментальных опухолей и пролиферативную активность клеток // *Эксперим. онкол.* 1984. № 3. С. 63—66.

4. *Бурлакова Е. Б., Гаинцева В. Д., Мальцева Е. Л.* Биохимиче-

ские аспекты селективного действия антиоксидантов на чувствительность опухоли и органов животного к антибластическим воздействиям // Эксперим. онкол. 1983. № 1. С. 64—67.

5. Вайнштейн С. Г., Зверихановский Ф. А. Состояние перекисного окисления липидов у больных язвой и раком желудка // Вопр. онкол. 1984. № 10. С. 39—41.

6. Воскресенский О. Н. и др.— см. гл. IV [8].

7. Гринштейн Дж. Биохимия рака. М.: ИЛ, 1951. 304 с.

8. Гуревич С. М., Вартанян Л. С., Ланкин В. З. Изменения активности глутатионпероксидазы в тканях организма на различных стадиях опухолевого процесса // Всесоюз. конф. «Пробл. взаимодействия организма и опухоли». Киев: Наукова думка, 1982. С. 107—108.

9. Донченко Г. В.— см. гл. IV [17].

10. Збарский И. Б., Пескин А. В. Супероксиддисмутазная активность и образование мембранных супероксидных радикалов в опухолевых и нормальных тканях // Вестн. АМН СССР. 1982. № 9. С. 24—28.

11. Иванов И. И. К вопросу о роли токоферола в процессах злокачественного роста // Акт. вопр. совр. онкологии. М., 1975. № 4. С. 30—42.

12. Козлов Ю. П. Свободнорадикальное окисление липидов в биомембранах в норме и патологии // Биоантиокислители. М.: Наука, 1975. С. 5—14.

13. Коган А. Х. О роли активного кислорода и супероксиддисмутазы в канцерогенезе // Повреждение и регуляторные процессы организма. Тбилиси, 1982. С. 312.

14. Комов В. П., Рахманина Т. Ф. Синтез каталазы печени крыс при опухолевом росте // Вопр. онкол. 1974. № 11. С. 48—50.

15. Комов В. П., Фирсова В. И., Венникас О. Р. Особенности метаболизма ксенобиотиков в печени крыс с опухолями // Вопр. онкол. 1987. № 12. С. 67—71.

16. Комов В. П., Рахманина Т. Ф., Александрович Д. Г. Исследование молекулярной гетерогенности и активности супероксиддисмутазы в крови и печени крыс с опухолью // Эксперим. онкол. 1981. № 4. С. 18—20.

17. Ланкин В. З. Ферментативное перекисное окисление липидов // Успехи биол. химии. М.: Наука, 1984. Т. 25. С. 40—55.

18. Лю Б. Н. Мембранотоксическая активность неоплазмы как один из патогенетических факторов изменения клеток крови и опухолевого роста // Патфизиол. и эксперим. терапия. 1987. № 1. С. 86—91.

19. Морозкина Т. С., Шкробнева И. И., Суколинский В. Н. и др. Эффективность применения комплекса витаминов Е, А, С в норме и при росте злокачественных опухолей у животных // Здравоохр. Белоруссии. 1988. № 8. С. 39—42.

20. Нейфах Е. А. и др.— см. гл. IV [38].

21. Пальмина Н. П., Гаинцева В. Д., Сезина Н. П. О возможности использования антиоксидантов в комбинированной химиотерапии опухолей // Вопр. онкол. 1980. № 1. С. 80—83.

22. Пескин А. В., Збарский И. Б., Константинов А. А. Исследование супероксиддисмутазной активности в опухолевых тканях // Докл. АН СССР. 1976. Т. 229. № 3. С. 751—754.

23. Пинчук В. Г., Бердинских Н. К., Волощенко Ю. В. Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови — церулоплазмينا // Вестн. АМН СССР. 1985. № 1. С. 22—27.

24. Сидорик Е. П., Гриневич Ю. П., Мельников О. Р. и др. Молекулярные переносчики электронов в тканях мышеч при развитии сарком, индуцированных 3-метилхолантеном и вирусом Молони // Экспер. онкология. 1987. № 1. С. 14—18.
25. Шапот В. С.— см. гл. I [32].
26. Шапот В. С., Дроздова Г. А., Давидова С. Я. Распределение в клетках и некоторые свойства водорастворимой и липидносвязанной каталазы в нормальной печени и в перививных гепатомах // Вопр. мед. химии. 1968. № 12. С. 227—231.
27. Эмануэль Н. М., Кавецкий Р. Е., Сидорик Е. П. Биофизика рака. Киев: Наукова думка, 1976. 295 с.
28. Barretto O. C. O. Qualitative erythrocyte enzymatic disorder in Ehrlich tumor-bearing mice // J. Cancer Res. and Clin. Oncol. 1985. Vol. 110. N 3. P. 247—248.
29. Batist G., Norton J., Katki A. G. et al. Cardiac and red blood cell glutathione peroxidase // Cancer Res. 1985. Vol. 45. N 11. P. 5900—5903.
30. Beck P. R., Belfield A., Spooner R. J. et al. Serum enzymes in colorectal cancer // Cancer. 1979. Vol. 43. N 5. P. 1772—1776.
31. Capel I. D. Antioxidant defence in hypoxic regions of tumors // Med. Biol. 1984. Vol. 62. N 2. P. 119—121.
32. Chakraborty P. K., Ghosh A., Chowdhury J. R. Evaluation of ceruloplasmin concentration of human cancer // Acta med. Oxajama. 1986. Vol. 40. N 2. P. 103—105.
33. Chattopadhyay S. K., Brown H. D., Marris H. P. Further studies of electron transport components in a series of Morris hepatoma-bearing rats // Brit. J. Cancer. 1972. Vol. 26. N 1. P. 3—5.
34. Chow C. K., Fappel A. L. Response of glutathione peroxidase to dietary selenium in rats // J. Nutr. 1974. Vol. 104. N 4. P. 444—450.
35. De Lides A., Spooner R. J., Goldberg D. M. et al. An optimized semi-automatic rate method for serum glutathione reductase activity and its application to patients with malignant disease // J. Clin. Pathol. 1976. Vol. 29. N 1. P. 73—77.
36. Dubey S. S., Sinha K. K., Gupta J. P. Vitamin C status, glutathione and histamine in gastric carcinoma // Indian J. Physiol. and Pharmacol. 1985. Vol. 29. N 2. P. 111—114.
37. Fitzpatrick J., Bhargawa A., Bedwari R., Gagnon M. Evaluation of whole blood catalase estimation for diagnosis of malignancy // J. Surg. Oncol. 1981. Vol. 16. N 1. P. 37—41.
38. Gurtoo H. L., Hipkens J. H., Sharma S. D. Role of glutathione in metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of epclophosphamide // Cancer Res. 1981. Vol. 41. N 9. P. 3584—3591.
39. Hietanen E., Ahotupa M., Bartsch H. Role of oxidative stress in chemical carcinogenesis // Pharmacol. and Toxicol. Suppl. 1987. Vol. 60. N 3. P. 12—15.
40. Ip C. Selenium and experimental cancer // Ann. Clin. Res. 1986. Vol. 18. N 1. P. 22—29.
41. Kaplan J. H., Groves J. N. Liver and blood cells catalase activity of tumor-bearing mice // Cancer Res. 1972. Vol. 32. N 6. P. 1190—1194.
42. Krishnamurthy S., Jaya S. Serum α -tocopherol, lipo-peroxides, and ceruloplasmin and red cell glutathione and antioxidant enzymes in patients of oral cancer // Indian J. Cancer. 1986. Vol. 23. N 1. P. 36—42.
43. Koller L. F., Exon J. H., Talcott P. A. et al. Immune respon-

ses in rats supplemented with selenium // Clin. and Exp. Immunol. 1986. Vol. 63. N 3. P. 570—576.

44. Leuthauser S. W. C., Oberley L. W., Oberley T. D., Loven D. P. Lowered superoxide dismutase activity in distant organs of tumor-bearing mice // J. Nat. Cancer Inst. 1984. Vol. 72. N 5. P. 1065—1074.

45. Momandas J., Marshall J. J., Duggin G. G. et al. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer // Cancer Res. 1984. Vol. 44. N 11. P. 5086—5091.

46. Nakamura Y., Colburn N. H., Gindhart T. D. Role of reactive oxygen in tumor promotion: Implication of superoxide anion in promotion of neoplastic transformation in JB-6 cells by TPA // Carcinogenesis. 1985. Vol. 6. N 2. P. 229—235.

47. Mavelli I., Rotilio G., Ciriolo M. R. et al. Antioxygenic enzymes as tumor markers // Hum. Tumor Markers; Biol. and Clin. Berlin — New York. 1987. P. 883—888.

48. Roveta G. Anticarcinogenic activity, physiological factors and synthetic foreign compounds as agents of nonimmunologic surveillance mechanism // Med. Biol. Environ. 1982. Vol. 10. N 1. P. 159—162.

49. Saito K., Saito T., Ito K. et al. Interaction of copper, zinc, manganese, and selenium to superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in stomach cancer // Irace Elem. Man and Anim. 1985. London. 1985. P. 805—807.

50. Takada Y., Noguchi T., Okabe T., Kajiyama M. Superoxide dismutase in various tissues from rabbits bearing the Vx-2 carcinoma in the maxillary sinus // Cancer Res. 1982. Vol. 42. N 10. P. 4233—4235.

51. Turecky L., Uhlikova E., Krizko J. Ceruloplasmin and oxygen metabolism // Biologia. 1983. Vol. 38. N 4. P. 377—385.

52. Vanella A., Geremia E., Pinturo R. et al. Superoxide dismutase activities in Yoshida ascites tumor cells // Pharmacol. Res. Commun. 1983. Vol. 15. N 7. P. 641—654.

К главе IX

1. Березов Т. Т. Биосинтез аспарагина и опухолевый рост // Вестн. АМН СССР. 1982. № 3. С. 68—74.

2. Дильман В. М. Актуальные проблемы эндокринологической онкологии // Вопр. онкол. 1979. № 5. С. 3—11.

3. Каплан М. А., Словентатор В. Ю., Хмелевский Я. М. Изучение «состава тела» по ^{40}K у больных со злокачественными опухолями // Вестн. АМН СССР. 1981. № 8. С. 83—87.

4. Суджан А. В. Современное парентеральное питание // Вопр. онкол. 1982. № 4. С. 85—86.

5. Титов В. К., Каплан М. А., Строганова Л. Г. и др. Изучение состава тела по калий-40 у больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 1986. № 7. С. 43—48.

6. Чекулаев В. А., Шелепов В. П., Паша-Заде Г. Р. и др. Активация липолиза и кетогенеза в опухолевом организме как отражение хронического стрессорного состояния // Биохимия. 1987. № 9. С. 1501—1511.

7. Шапот В. С., Шелепов В. П., Ушаков В. А. Глюконеогенез и расстройство гомеостаза в опухолевом организме // Вестн. АМН СССР. 1982. № 9. С. 29—34.

8. Шапот В. С., Шелепов В. П. О взаимосвязях и пусковых механизмах расстройств гомеостаза в опухолевом организме // Архив патол. 1983. № 8. С. 3—12.

9. Axelrod L., Halter J. B., Cooper D. S. *et al.* Hormone levels and fuel flow in patients with weight loss and lung cancer // *Metabolism*. 1983. Vol. 32. N 9. P. 924—937.
10. Barry R. E. Malignancy, weight loss and small intestinal mucosa // *Gut*. 1974. Vol. 15. N 7. P. 562—570.
11. Bennegard K., Lindmark L., Eden E. *et al.* Flux of amino acids across the leg in weight-losing cancer patients // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. N 1. P. 386—393.
12. Bibby M. C., Double J. A., Ali S. A. *et al.* Characterization of a transplantable adenocarcinoma of the mouse colon producing cachexia in recipient animals // *J. Nat. Cancer Inst.* 1987. Vol. 18. N 3. P. 539—546.
13. Chace W. T., van Lammeren F. M., Chen M. H. *et al.* Plasma and brain cholecystokinin levels in cancer anorexia // *Surg. Res.* 1984. Vol. 36. N 5. P. 490—498.
14. Devereux D. F., Redgrave T. G., Loda M. F. *et al.* Tumor-associated metabolism in the rat is a unique physiologic entity // *J. Surg. Res.* 1985. Vol. 38. N 2. P. 149—153.
15. Delarue J., Lerebours E. Status nutritionnel et métabolique des cancéreux // *Gastroenterol. clin. et biol.* 1987. Vol. 11. N 9. P. 558—564.
16. Dresler C. M., Jeevanandam M., Brenner M. F. Metabolic efficacy of enteral feeding in malnourished cancer and noncancer patients // *Metabolism*. 1987. Vol. 36. N 1. P. 82—88.
17. Eden E., Edstrom S., Bennegard K. *et al.* Glycerol dynamics in weight-losing cancer patients // *Surgery*. 1985. Vol. 97. N 2. P. 176—184.
18. Emery P. W., Lovell L., Rennie M. J. Protein synthesis measured in vivo in muscle and liver of cachectic tumor-bearing mice // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. N 7. P. 2779—2784.
19. Gold J. Cancer cachexia and protein metabolism // *Lancet*. 1984. N 8399. P. 411.
20. Greengard O., Cayanis E. Hormonal and dietary regulation of hepatic enzymes in tumor-bearing rats // *Cancer Res.* 1983. Vol. 43. N 4. P. 1575—1580.
21. Heber R., Byerly L. O., Chi J. *et al.* Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient // *Cancer*. 1986. Vol. 58. N 58. P. 1867—1873.
22. Jeevanandam M., Horowitz C. D., Lowry S. F. *et al.* Cancer cachexia and protein metabolism // *Lancet*. 1984. N. 8992. P. 1423—1426.
23. Karlberg I., Ekman L., Edström E. *et al.* Reutilization of amino acid carbons in relation to albumin turnover in nongrowing mice with sarcoma // *Cancer Res.* 1982. Vol. 42. N 6. P. 2284—2288.
24. Lerebours E. Métabolisme énergétique des malades cancéreux // *Gastroenterol. clin. et biol.* 1985. Vol. 9. N 1. P. 91—92.
25. Lindmark L., Ekman L. Metabolic effects of nutritional support to cancer patients // *Med. Oncol. and Tumor Pharmacother.* 1985. Vol. 2. N 3. P. 213—217.
26. Lundholm K. G. Origins of emaciation in cancer patients // *Med. Oncol. and Tumor Pharmacother.* 1985. Vol. 2. N 3. P. 183—187.
27. Mac Fie J., Burkinshaw L. Body composition in malignant disease // *Metabolism*. 1987. Vol. 36. N 3. P. 290—294.
28. Morrison S. D. Diurnal distribution of motor activity and feeding during growth of tumors // *Cancer Res.* 1974. Vol. 34. N 7. P. 1632—1635.

29. Norton J. A., Shamberger R., Stein T. P. et al. The influence of tumor-bearing on protein metabolism in the rat // J. Surg. Res. 1981. Vol. 30. N 5. P. 456—462.
30. Radcliffe J. D. The MT-W9A mammary carcinoma: a promising new model for studying the anorexia-cachexia syndrome // Nutr. Repts. Int. 1984. Vol. 29. N 4. P. 839—844.
31. Role A. M., Sais R., Conuers R. A. J. Ketone-body metabolism in tumor-bearing rats // Biochem. J. 1986. Vol. 233. N 2. P. 485—491.
32. Richter G., Stöckmann F., Conlon J. et al. Serotonin release into blood after food and pentagastrin // Gastroenterology. 1986. Vol. 91. N 3. P. 612—618.
33. Schersten T., Lundholm K., Eden E. et al. Energy metabolism in cancer // Acta chir. scand. 1980. N 498. P. 130—136.
34. Steinerová A., Masopust J., Stožický F. et al. Apolipoproteiny y nádorových onemocnění v dětském věku // Cs. pediat. 1987. Vol. 42. N 4. C. 201—204.
35. Sjöström M., Wretling M., Karlberg I. et al. Ultrastructural changes and enzyme activities for energy production in hearts concomitant with tumor-associated malnutrition // J. Surg. Res. 1987. Vol. 42. N 3. P. 305—313.
36. Theologides A. Anorexins, asthenins, and cachectins in cancer // Amer. J. Med. 1986. Vol. 81. N 4. P. 696—698.
37. Tisdale M. J., Brennan R. A. Metabolic substrate utilization by a tumor cell line which induces cachexia in vivo // Brit. J. Cancer. 1986. Vol. 54. N 4. P. 601—606.
38. Treneer C. M., Bernstein I. L. Tumor-induced diet aversions persist after successful excision of an anorexigenic tumor // Physiol. and Behav. 1987. Vol. 40. N 3. P. 297—300.
39. Warren R. S., Jeevanandam M., Brennan M. Comparison of hepatic protein synthesis in vivo versus in vitro in the tumor-bearing rat // J. Surg. Res. 1987. Vol. 42. N 1. P. 43—50.
40. De Wys W. D. Pathophysiology of cancer cachexia: Current understanding and areas for future research // Cancer Res. 1982. Vol. 42. N 2. P. 721—725.

К главе X

1. Агаркова Г. А., Чирвина Е. Д. К вопросу о нарушении обмена веществ в периферических тканях при раке легкого // Тез. докл. III Всесоюз. съезда онкологов. Ташкент, 1979. С. 581.
2. Адлер В. В., Дмитриева Л. В., Мечитов В. И. Механизмы резистентности гепатомы Зайдела к глюкокортикоидам // Вестн. АМН СССР. 1980. № 6. С. 79—82.
3. Баранов В. Г., Тихонова Н. Е., Ярошевский Ю. Я. Содержание инсулина и проинсулина в плазме крови больных скрытым сахарным диабетом с нормальной массой тела // Пробл. эндокринолог. 1982. № 2. С. 3—6.
4. Блинов В. А., Ананич Н. А., Шапот В. С. Некоторые особенности гликемических кривых у кроликов в процессе развития опухоли Брауна—Пирса // Пат. физиол. и экспер. тер. 1972. С. 51—54.
5. Булбук Г. А. Стимуляция резистентности при опухолевых заболеваниях // Кишинев. 1977. 307 с.
6. Берштейн Л. М. и др.—см. гл. V [2].
7. Василевич Л. А. Морфологические изменения поджелудочной железы при раке легкого // Здравоохр. Белоруссии. 1972. № 2. С. 14—16.

8. Генес С. Г. Образование и секреция инсулина // Пат. физиол. и эксперим. тер. 1972. № 6. С. 77—82.
9. Гуляев Г. В. Парентеральное питание в онкологии // Вестн. АМН СССР. 1980. № 2. С. 3—5.
10. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1974. 399 с.
11. Дьякова А. М., Бырихин В. И., Стефанин Н. В. Эндокринная функция поджелудочной железы при лучевой терапии рака желудка // Мед. радиол. 1978. № 6. С. 712.
12. Дурнов Л. А. Опухоли у детей. Л.: Медицина, 1985. 118 с.
13. Егоров Н. И. Транспортальное введение глюкозы и витаминов при распространенном раке желудка // Вопр. онкол. 1972. № 4. С. 85—87.
14. Клименков А. А., Тимофеев Ю. М. Результаты лечения рака желудка при резекции в зоне опухоли // Хирургия. 1982. № 5. С. 41—43.
15. Коваленко И. Г. Нормализующее действие инсулина на состояние адаптационной системы и некоторых показателей липидного обмена у крыс с трансплантированной карциносаркомой Уокер // Эксперим. онкол. 1984. № 5. С. 64—67.
16. Ковалева И. Г., Остроумова М. Н., Цырлина Е. В. Суммарная инсулиноподобная активность сыворотки крови у больных раком молочной железы и при специфической возрастной патологии // Вопр. онкол. 1982. № 7. С. 6—10.
17. Козлов Ю. А., Лаврова В. С. Состояние инсулярного аппарата у крыс при перевиваемых и индуцированных опухолях // Вопр. онкол. 1980. № 2. С. 46—49.
18. Козлов Ю. А., Лаврова В. С. Инсулин и рак молочной железы // Эксперим. онкол. 1981. № 4. С. 3—10.
19. Лаврова В. С., Козлов Ю. А., Коломина И. Д. Уровень инсулина в крови у больных раком желудка и легкого // Вопр. онкол. 1979. № 12. С. 77—79.
20. Морозкина Т. С., Суколинский В. Н. Функциональное состояние надпочечников и иммуногенез при опухолевом росте // Вопр. онкол. 1980. № 2. С. 46—49.
21. Морозкина Т. С., Суколинский В. Н. Эндокринная функция поджелудочной железы при росте злокачественных опухолей // Пат. физиол. и биохим. аспекты опухолевого роста. Мн., 1985. С. 121—131.
22. Рудерман А. И. Парентеральное питание при лучевой терапии онкологических больных // Вопр. онкол. 1976. № 12. С. 30—34.
23. Семенченя В. А., Кудряшов В. К. Парентеральное питание больных раком толстой кишки // Вестн. хирургии. 1982. № 3. С. 51—53.
24. Соколов Г. Е. Парентеральное питание онкологических больных после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта // Вестн. АМН СССР. 1980. № 2. С. 55—59.
25. Суджан А. В. Современное парентеральное питание // Вопр. онкол. 1982. № 4. С. 85—88.
26. Суколинский В. Н. Чувствительность к инсулину и способность мышечной ткани ассимилировать глюкозу у крыс с карциносаркомой Уокер // Вопр. онкол. 1977. № 9. С. 87—89.
27. Сызранцев Ю. К., Пронин В. И., Воробьев А. Н. Профилактическое влияние энпитов при химиотерапии онкологических больных // Вопр. питания. 1985. № 1. С. 24—27.
28. Хмелевский Я. П., Шактарин В. В., Словентатор В. Ю. Вос-

становление иммунореактивности и состояния эндокринной системы у онкологических больных в условиях метаболической реабилитации в послеоперационном периоде // Вестн. АМН СССР. 1985. № 1. С. 34—41.

29. Чумак Д. А., Сандуляк Л. И., Баева Е. В. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов крови у больных раком легкого, желудка и молочной железы // Здоровоохранение (Кишинев). 1978. № 5. С. 15—17.

30. Шапот В. С.— см. гл. I [32].

31. Шапот В. С., Шелепов В. П.— см. гл. IX [8].

32. Шевелева В. С., Мельников Р. А., Симонов Н. Н. Состояние симпатoadреналовой системы у больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта // Вопр. онкол. 1980. № 8. С. 35—41.

33. Шелепов В. П., Пузикова Н. В., Шапот В. С. Ослабление биологических эффектов адреналина и инсулина в организме с опухолью // Экспер. онкол. 1983. № 3. С. 35—39.

34. Шенкин А., Вретлинд А. Основные аспекты внутривенного питания у онкологических больных // Вестн. АМН СССР. 1980. № 2. С. 5—9.

35. Burt M., Aoki T. T., Gorschboth C. M. et al. Peripheral tissue metabolism in cancer-bearing man // Ann. Surg. 1983. Vol. 198. N 6. P. 685—691.

36. Daly J. M., Copeland E. M., Dudrick S. J. Effects of intravenous nutrition on tumor growth and host immunocompetence in malnourished animals // Surgery. 1978. Vol. 84. N 5. P. 655—658.

37. Deitel M., Vastic V., Alexander M. A. Specialized nutritional support in the cancer patient: is it worthwhile? // Cancer. 1978. Vol. 41. N 6. P. 2359—2363.

38. De Wys W. D., Begg C., Band P., Formey D. The impact of malnutrition on treatment results in breast cancer // Cancer Treat. Repts. 1981. Vol. 65. Suppl. N 5. P. 87—91.

39. Donaldson S. S., Wesley M. N., Chavimi F. et al. A prospective randomized clinical trial of total parenteral nutrition in children with cancer // J. Urol. 1982. Vol. 28. N 6. P. 1419—1420.

40. Dudrick S. J., Copeland E. M., Daly J. M. Nutrition and cancer // Cancer: Assess. and Monitor. 10th Pfizer Int. Symp. Edinburgh. 1980. P. 357—374.

41. Eden T., Edstrom S., Benegard K. et al. Glucose flux in relation to energyexpenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding // Cancer Res. 1984. Vol. 44. N 4. P. 1718—1724.

42. Hall J. C. The cachexia of cancer // Biomedicine. 1979. Vol. 30. N 6. 287—291.

43. Heber D., Chlebowski R. T., Ishibashi D. E. et al. Abnormalities in glucose and protein metabolism in noncachectic lung cancer patients // Cancer Res. 1982. Vol. 42. N 11. P. 4815—4819.

44. Lundholm K., Edstrom E., Ekman L. et al. Metabolism in peripheral tissues in cancer patients // Cancer Treat. Repts. 1981. Vol. 65. N 5. P. 79—83.

45. Lupulescu A. P. Effect of prolonged insulin treatment on carcinoma formation in mice // Cancer Res. 1985. Vol. 47. N 7. P. 3288—3295.

46. Mähr G. Ursachen von Hypoglykämien bei extrapankreatischen Tumoren // Dtsch. med. Wochenschr. 1983. Vol. 108. N 8. P. 306—307.

47. Mangnall D., Guayle A. R., Clark R. G. Computer model si-

mulation of insulin resistance in cancer and obesity // J. Exp. and Clin. Cancer Res. 1985. Vol. 4. N 3. P. 265—269.

48. Moley J. F., Morrison S. D., Norton J. A. Insulin reversal of cancer cachexia in rats // Cancer Res. 1985. Vol. 45. N 1. P. 4925—4931.

49. Mourelle M. Hormonal changes and adenylate cyclase system in rats bearing 7800 Morris hepatoma // J. Appl. Toxicol. 1983. Vol. 3. N 1. P. 9—12.

50. Nixon D. W., Moffitt S., Lawson D. H. et al. Total parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy of metastatic colorectal cancer // Cancer Treat. Repts. 1981. Vol. 65. N 5. P. 121—128.

51. Norton J. A., Maher M., Wesley R. et al. Glucose intolerance in sarcoma patients // Cancer. 1984. Vol. 54. N 12. P. 3022—3027.

52. Pavelic K., Radic S., Pavelic J. Different endocrinological properties, growth rate and sensitivity to chemotherapy of aplastic mammary carcinoma in normo- and hypoglycemic phase of tumor growth // Res. Exp. Med. 1982. Vol. 181. N 1. P. 63—76.

53. Popp M. F., Kirketo A. M., Morrison S. D. et al. Tumor and host carcass changes during total parenteral nutrition in an anorectic rat—tumor system // Ann. Surg. 1984. Vol. 199. N 2. P. 205—210.

54. Ragorino M., Melton J. L., Chu C.—P. et al. Subsequent cancer risk in the incident cohort of Rochester, Minnesota, residents with diabetes mellitus // J. Chron. Diseases (Gr. Brit.). 1982. Vol. 35. N1. P. 13—19.

55. Roth E., Funovics J., Winter M. et al. Mangelernährung und postoperative komplikationshäufigkeit bei Careinompatienten // Langenbecks Arch. Chir. 1982. Vol. 357. N 2. P. 77—84.

56. Serrou B., Cupissol D., Rey A. et al. La nutrition parenterale en tant qu'adjuvant thérapeutique // Bull. cancer. 1983. Vol. 70. N 2. P. 84—87.

57. Singh J., Grigor M. R., Thompson M. P. Glucose homeostasis in rats bearing a transplantable sarcoma // Cancer Res. 1980. Vol. 40. N 5. P. 1699—1706.

58. Skrabanek P., Powell D. Ectopic insulin and Occam's razor: reappraisal of the riddle of tumor hypoglycaemia // Clin. Endocrinol. 1978. Vol. 9. N 2. P. 141—154.

59. Theologides A., McHugh R. B., Lindall A. W. et al. Post-hypophysectomy insulin response in patients with advanced breast cancer // Med. and. Pediat. Oncol. 1977. Vol. 3. N 1. P. 93—99.

60. Tunca J. C. Impact of cisplatin multiagent chemotherapy and total parenteral hyperalimentation on bowel obstruction caused by ovarium cancer // Gynecol. Oncol. 1981. Vol. 12. N 2. P. 219—221.

61. Valdivieso M., Bodey G., Benjamin R. S. et al. Role of intravenous hyperalimentation as an adjunct to intensive chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma // Cancer Treat. Repts. 1981. Vol. 65. N 5. P. 145—150.

62. Valerio D., Blackburn G. L. Parenteral feeding and cancer // Lancet. 1978. N 8069. P. 883.

63. Volk B. W., Wellmann K. F. Cancer and diabetes // Diabetic Pancreas. N. Y.—London, 1985. P. 319—325.

64. Widmer U., Zapf J., Froesch E. R. Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growth factor 11? // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. 1982. Vol. 55. N 5. P. 833—839.

К главе XI

1. Анисимов В. Н., Кондрашова М. Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей // Докл. АН СССР. 1979. № 5. С. 1242—1245.
2. Балицкий К. П., Сопочинская Е. Б., Лиснук И. А. Моноаминодикарбоновые кислоты и их амиды в тканях при регрессивном характере роста опухоли // Укр. биохим. журн. 1982. № 1. С. 8—12.
3. Величко М. Г., Требухина Р. В., Островский Ю. М. Особенности обмена пирувата и лактата у крыс-опухоленосителей при введении им цитрата // Вопр. мед. химии. 1981. № 1. С. 68—72.
4. Генкин А. М., Маевский Е. И., Волков М. С. Сукцинатогенный эффект в механизме благотворного действия глютаминовой кислоты // Терапевт. действие янтарной кислоты. Пушино, 1976, С. 173—174.
5. Гонский Я. И. Динамика антиокислительной активности липидов тканей и органов крыс с карциномой Герена при введении сарколизина и глутамата магния. Рук. деп. в Ивано-Франковский гос. мед. ин-т, 1982. Рег. № 530-82.
6. Дадаева Т. А. Влияние аминокaproновой кислоты и лимоннокислого натрия на рост крысиной саркомы ССК // Тр. Кирг. НИИ онкол. и радиол. Фрунзе. 1970. Вып. 7. С. 198—200.
7. Деркачев Э. Ф. Биохимические основания к клиническому применению солей дикарбоновых и трикарбоновых кислот // Терапевт. действие янтарной кислоты. Пушино, 1976. С. 36—49.
8. Клецко А. Д., Гапанович В. Н. Влияние компенсаторных механизмов печени на уровень экзогенного цитрата в организме // Адаптационные механизмы и методы их регуляции. Гродно, 1980. С. 46—47.
9. Кремер Ю. Н., Пупеле О. Я., Шмидт А. А. Оптимальные формы обеспечения азотистых потребностей организма больного парентеральным путем // Парентеральное питание. Рига: Зинатне, 1977. С. 21—37.
10. Лисняк И. А. Моноаминодикарбоновые кислоты и ферменты их обмена в тканях животных в процессе роста опухоли // Укр. биох. журн. 1981. № 3. С. 75—79.
11. Кондрашова М. Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты // Терапевт. действие янтарной кислоты. Пушино, 1976. С. 8—30.
12. Петушок В. Г., Величко М. Г. Изменение содержания субстратов пентозофосфатного пути и гликолиза в тканях крыс-опухоленосителей при некоторых воздействиях // Пентозофосфатный путь превращения углеводов и его регуляция. Гродно, 1978. С. 97—98.
13. Приживойт Г. Н. Влияние лимонно-кислого натрия на рост злокачественной опухоли в эксперименте // Вопр. клин. и эксп. онкол. 1967. Вып. 4. С. 200—205.
14. Рабинович П. Д., Милошкин П. В. Способ дифференциальной диагностики язвенной болезни рака желудка. Авт. свид. № 1 121815.-А 61 В 10/00.
15. Allister R. A., Campbell E. H. G., Calman K. Metabolic changes in liver of tumor-bearing mice // J. Surg. Res. 1982. Vol. 33. N 6. P. 500—509.
16. Bland K. I., Adcock A., Ratcliffe D. J. et al. Inefficient substrate utilization: a mechanism of cachexia in cancer // J. Surg. Res. 1980. Vol. 28. N 5. P. 416—420.

17. Costello L. C., Littleton G. K., Franklin R. B. Regulation of citrate-related metabolism in normal and neoplastic prostate // *Endocr. Contr. Neoplasia*. N. Y., 1978. P. 303—314.
18. Dajani R. M., Danielski Y., Gamble W. et al. A study of the citric acid cycle in certain tumor tissues // *Biochem. J.* 1961. Vol. 81. N 3. P. 494—503.
19. Carrascosa J. M., Martinez P., Núñez I. et al. Nitrogen movement between host and tumor in mice inoculated with Ehrlich ascites tumor cells // *Cancer. Res.* 1984. Vol. 44. N 9. P. 3831—3835.
20. Fukushima S., Thamavit W., Kurata Y. et al. Sodium citrate: a promoter of bladder carcinogenesis // *Jap. J. Cancer.* 1986. Vol. 77. N 1. P. 1—4.
21. Kamata T., Suga T., Hara T. Studies on the isomer of succinic acid // *Jap. J. Vet. Sci.* 1970. Vol. 32. N 4. P. 169—175.
22. Kronberger L., Fink E. Wahrscheinliche Wirkungsweise des Aspartats auf den Zitronensäurezyklus // *Krebsgeschehen*. 1973. Vol. 5. N 1. P. 1—3.
23. Kuroda K., Akao M. Antitumor and anti-intoxication activities of fumaric acid in cultured cells // *Gann: Jap. J. Cancer Res.* 1981. Vol. 72. N 5. P. 777—782.
24. Müller M., Bosseckert H. Untersuchungen über der Citronenseurestopfsikhsel tumortragender Menschen und Tiere // *Arch. Geschwulstf.* 1962. Vol. 19. N 3. P. 214—223.
25. Schira J.-C., Depierre D., Courvoisier B. Dosage de la citratémie dans les cancers avec metastases osseuses // *Schweiz. med. Wochenschr.* 1978. Vol. 108. N 43. P. 1658—1660.

К «Заключению»

1. Александров Н. Н., Суковатых Л. С., Фрадкин С. З. и др. Операционный риск и интенсивная терапия в клинической онкологии. Мн.: Беларусь, 1976. 160 с.
2. Ахтямов М. Г., Колосова Р. П., Мусабеков Д. Т. Рост перививных опухолей в условиях высокогорья // *Экспер. онкол.* 1982. № 4. С. 70—73.
3. Белицкий К. П. Повышение противоопухолевой защиты организма путем фармакологической коррекции нейрогуморального статуса // *Вопр. онкол.* 1982. № 6. С. 50—54.
4. Барабой В. А. Ультрафиолетовая радиация и канцерогенез // *Эксперим. онкол.* 1980. № 6. С. 8—17.
5. Беляев Н. М., Николаев В. П., Матчин Г. А. Кислородный режим печени крыс при регенерации и канцерогенезе // *Вопр. онкол.* 1986. № 4. С. 65—68.
6. Баран Л. А., Рубис В. Н., Суркова Г. Г. Влияние кислородно-витаминного комплекса на окислительно-восстановительные процессы у онкологических больных при лучевой терапии // *Врачеб. дело.* 1973. № 3. С. 104—107.
7. Бордюшков Ю. Н., Гашникова Л. И., Швачкин Ю. П. Функциональное состояние щитовидной железы и систем ее регуляции у животных с опухолями // *Эксперим. онкол.* 1984. № 4. С. 57—59.
8. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Изменение в гипоталамусе при развитии реакции активации, вызывающей регрессию опухолей // *Гез. докл. III Всесоюз. съезда онкологов.* Ташкент, 1979. С. 585—586.
9. Грицман Ю. Я., Рябов Ю. В., Левин В. В. Консервативное лечение распространенного рака легкого с использованием гормонов,

иммуностимуляторов и других корректирующих средств // *Вопр. онкол.* 1981. № 12. С. 60—63.

10. Дунаев В. В. — см. гл. IV [19].

11. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. 480 с.

12. Коновалова Н. П., Солякова Т. И. Биологические аспекты рецидивирования злокачественных опухолей // *Экспер. онкол.* 1988. № 2. С. 9—15.

13. Кулиш О. П. Особенности метастазирования перевиваемых опухолей в условиях высокогорья // *Экспер. онкол.* 1987. № 5. С. 73—77.

14. Лавникова Г. А., Червонная Л. В., Паплиян Н. П. Морфологические критерии регрессии меланом и их использование для количественной оценки лучевого повреждения // *Вопр. онкол.* 1981. № 4. С. 3—8.

15. Мартыненко А. М. О путях изучения роли фактора питания в развитии злокачественных заболеваний // *Вопр. онкол.* 1977. № 9. С. 70—74.

16. Мосиенко В. С., Красюк А. Н., Загоруйко Л. И. Влияние физических нагрузок и высокогорья на опухолевый процесс у животных // *Экспер. онкол.* 1984. № 9. С. 58—61.

17. Пащинский В. Г., Яременко К. В. Проблемы онкологической фармакотерапии. Томск, 1983. 203 с.

18. Самунджан Е. М., Туркевич Н. М., Васнецова С. С. Стероидные гормоны и рак // Тез. докл. III Всесоюз. съезда онкологов. Ташкент, 1979. С. 457—458.

19. Сидорик Е. М. и др. — см. гл. I [24].

20. Тарасьянц Ф. М., Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью развития реакций тренировки и активации при химиотерапии опухолей // Матер. Всесоюз. симп. «Проблемы взаимодействия организма и опухоли». Киев: Наукова думка, 1982. С. 31—32.

21. Терещенко И. П., Кашулина А. П., Сараева З. М. Экспериментальные подходы к изучению метастатического процесса // *Эксперим. онкол.* 1979. № 1. С. 46—49.

22. Уколова М. А., Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б. К теоретическому обоснованию неспецифической терапии опухолей // *Вопр. клинич. онкол. и нейроэндокрин. нарушений при злокачеств. новообразованиях*. Ростов-на-Дону, 1971. Вып. 2. С. 374—377.

23. Чаклин А. В. Профилактика злокачественных опухолей на основе эпидемиологических исследований // *Вопр. онкол.* 1982. № 5. С. 133—141.

24. Челядина Л. Д., Фирсова В. И. Состояние сопряженного окислительного фосфорилирования, каталазной активности в митохондриях печени и гемолитазах крови белых крыс в норме и при опухолевых заболеваниях // Тез. докл. II Всесоюз. биохим. съезда. Ташкент, 1969. С. 55—56.

25. Чекулаев В. А. — см. гл. IX [6].

26. Шапот В. С. — см. гл. I [32].

27. Шапот В. С., Потапова Г. И. — см. гл. I [33].

28. Шемчук А. С., Ганул В. Л., Сакун Ф. Т. Азотистый катаболизм и парентеральное питание больных раком пищевода и кардин, леченных комбинированным методом // *Клинич. хирургия*. 1980. № 3. С. 13—17.

29. Яременко К. В. Пути достижения состояния неспецифической повышенной сопротивляемости при опухолевом процессе // *Ма-*

тер. Всесоюз. симп. «Пробл. взаимодействия организма и опухоли». Киев: Наукова думка, 1982. С. 40—41.

30. *Ardenne M.* O₂-Mehrschritt-Therapie und Krebs. Neue Perspektiven der Krebsimmunologie // Arch. Geschwulstforsch. 1981. Vol. 51. N 3. P. 231—241.

31. *Gori G. B.* Dietary and nutritional implications in the multifactorial etiology of certain prevalent human cancers // Cancer. 1979. Vol. 43. N 5. P. 2151—2161.

32. *Joossens V., Geboers J.* Nutrition and gastric cancer // Proc. Nutr. Soc. 1981. Vol. 40. N 1. P. 37—46.

33. *Palmer S., Bakshi K.* Public health considerations in reducing cancer risk: interim dietary guidelines // Semin. Oncol. 1983. Vol. 10. N 3. P. 342—347.

34. *Roth J.* Die paraneoplastischen Syndrome. Systemwirkungen und Indikatoren bosartiger Geschwulste // Hippokrates. 1973. Vol. 44. N 1. P. 18—38.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Энергетический обмен и его регуляция при злокачественных новообразованиях	
Глава I. Энергетический обмен тканей при злокачественных новообразованиях	5
Глава II. Транспорт и утилизация кислорода тканями при росте злокачественных новообразований	18
Глава III. Функция щитовидной железы при росте злока- чественных опухолей и их регрессии	22
Питание и рак	
Глава IV. Витамины	31
Глава V. Липиды и рост злокачественных опухолей	66
Глава VI. Углеводы пищи и канцерогенез	83
Глава VII. Белки, аминокислоты и канцерогенез	91
Энергетические затраты и перекисное окисление липидов при раке	
Глава VIII. Перекисное окисление липидов и антиоксиданты при раке — опыт применения витаминов антиоксидантного действия	96
Глава IX. Кахексия. Энергетические затраты при раке	111
Глава X. Парентеральное питание онкологических больных (В. Н. Суколинский)	118
Глава XI. Перспективы применения в онкологии субстратов цикла Кребса	134
Заключение	140
Список литературы	152



Научное издание

Морозкина Татьяна Сергеевна

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ПИТАНИЕ
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

Заведующий редакцией Л. И. Янович
Редактор Г. А. Шершень
Художник И. С. Латышев
Художественный редактор А. И. Инкин
Технический редактор С. Л. Сармант
Корректор Г. Б. Красовская

ИБ № 3876

Сдано в набор 25.11.88. Подп. в печ. 24.05.89. АТ 06277. Формат 84×108^{1/32}. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Высокая печать. Усл. печ. л. 10,08. Усл. кр.-отт. 10,08. Уч.-изд. л. 11,09. Тираж 3800 экз. Зак. 2014. Цена 2 р. 10 к.

Ордена Дружбы народов издательство «Беларусь» Государственного комитета БССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 220600, Минск, проспект Машерова, 11.

Минский ордена Трудового Красного Знамени полиграфкомбинат МППО им. Я. Коласа. 220005, Минск, Красная, 23.