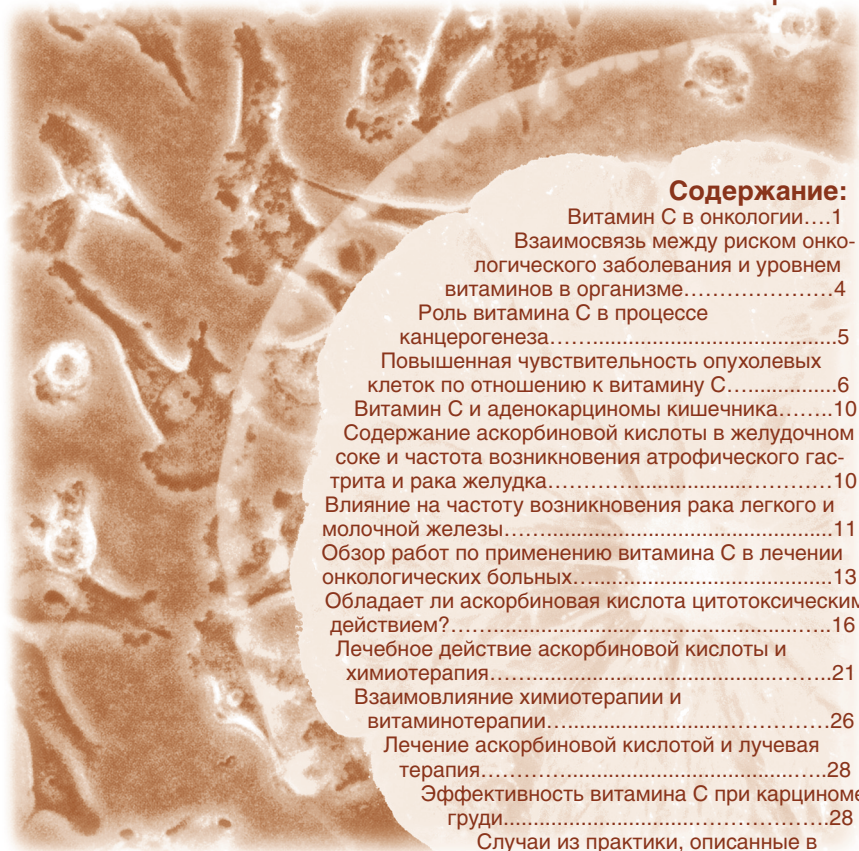


Специальный выпуск
журнала по прикладной
гомеопатии, фитотерапии
целостного лечения и
особых методов медицины

Acta Biologica

Витамин С и связанный с канцерогеном
обмен веществ



Содержание:

Витамин С в онкологии.....	1
Взаимосвязь между риском онкологического заболевания и уровнем витаминов в организме.....	4
Роль витамина С в процессе канцерогенеза.....	5
Повышенная чувствительность опухолевых клеток по отношению к витамину С.....	6
Витамин С и аденокарциномы кишечника.....	10
Содержание аскорбиновой кислоты в желудочном соке и частота возникновения атрофического гастрита и рака желудка.....	10
Влияние на частоту возникновения рака легкого и молочной железы.....	11
Обзор работ по применению витамина С в лечении онкологических больных.....	13
Обладает ли аскорбиновая кислота цитотоксическим действием?.....	16
Лечебное действие аскорбиновой кислоты и химиотерапия.....	21
Взаимовлияние химиотерапии и витаминотерапии.....	26
Лечение аскорбиновой кислотой и лучевая терапия.....	28
Эффективность витамина С при карциноме груди.....	28
Случаи из практики, описанные в литературе.....	?
Список литературы.....	?



PASCOE
NATURMEDIZIN

ВИТАМИН С В ОНКОЛОГИИ

Некоторые витамины играют большую роль в обмене веществ, ассоциированном с канцерогенезом. При опухолевых заболеваниях роль витаминов может быть следующей: с одной стороны витамины имеют решающее значение в профилактике опухолевых заболеваний, с другой стороны имеются многообещающие результаты применения витаминов в лечении опухолей.

По результатам измерений содержания витаминов в организме у здоровых и больных лиц обнаружилась тесная взаимосвязь между уровнем определенных витаминов в плазме крови и внутриклеточной цитоплазме, а также заболеваемостью определенными видами карцином и сарком. При этом низкий уровень содержания витаминов в организме ассоциировал с высоким риском возникновения онкологического заболевания, а их оптимальный уровень, следовательно, как мера профилактики рака. Лечебный аспект определенных витаминов подтверждается в отдельных исследовательских работах и экспериментах на животных.

Витамин С - это один из наиболее часто применяемых в онкологии витаминов. Одним из первых осознал роль витамина С в лечении опухолей Лайнус Полинг, он же разработал различные концепции его применения. Эван Камерон применял в своей практике лечение высокими дозами витамина С. Результаты своих исследований он опубликовал, частично совместно с Полингом, в своих работах, предлагая различные дозировки витамина. В дальнейшем мы еще не раз вернемся к именам Полинга и Камерона.

Оба автора рассматривали применение высокодозированного витамина С при опухолевых заболеваниях не изолированно, а как ценный вспомогательный метод лечения, обладающий большими преимуществами. В литературе встречаются также данные о продлении срока жизни больным в терминальной стадии, об ингибции метастазирования в послеоперационном периоде, о синергизме действия витамина С и химиотерапевтических средств, об улучшении общего состояния и анальгезии. Именно улучшение общего состояния и анальгезия при применении витамина С значительно повышают качество жизни пациентов. Отдельные упомянутые нами выше эффекты уже были подтверждены в экспериментах на животных и в лабораторных условиях.

ВИТАМИН С И СВЯЗАННЫЙ С КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рис 1: Изображение биохимических и физиологических функций витамина С в организме человека



ВИТАМИН С И СВЯЗАННЫЙ С КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РИСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И УРОВНЕМ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

К витаминам, имеющим отношение к процессу возникновения опухолевых заболеваний, относят витамины А, Е, С и Д, а также провитамин бета-каротин. Возникновение ракового заболевания находится под влиянием двух противоположных процессов - канцерогенеза и его химиопрофилактики. При этом превентивные меры, складывающиеся из правильного питания (антиоксидантные витамины, бета-каротин) уже изучены в многочисленных научных работах. Тесная взаимосвязь между содержанием различных витаминов в плазме крови и тканях, а также частотой возникновения определенных онкологических заболеваний прослежено при эпидемиологических исследованиях. В последние годы в этой области опубликован ряд интересных работ, суть которых представлена ниже.

- При регулярном приеме витамина С с овощами и фруктами у женщин снижается риск заболевания раком легкого (Steinmetz 1993).

Риск заболевания дисплазией шейки матки повышается при недостатке поступления в организм витаминов А и С, рибофлавина и фолиевой кислоты (Liu 1993).

- Витамин С снижает риск возникновения дисплазии шейки матки особенно у курящих женщин (Potischmann 1993).

- Уровень фолата в плазме крови и пище, а также содержание витамина С в пище обратно пропорциональны числу случаев интраэпителиальных новообразований шейки матки (Van Eenwyk 1992).

- Уровень витамина С стоит за счет своей способности противодействовать образованию нитрозаминов (Yang 1992) в обратно пропорциональной зависимости к частоте возникновения рака желудка и пищевода.

- В комбинации с бета-каротином витамин С способен уменьшать количество возникновения лейкоплакий (папилломатозных изменений слизистой оболочки)

Влияние уровня витамина С в крови на частоту возникновения дисплазии шейки матки, рака шейки матки, оральных лейкоплакий, атрофических гастритов и рака желудка было прослежено в 1991 году Singh и Gaby. Снижение плазменного уровня витамина С и/или недостаточное поступление витамина С с пищей повышают риск заболевания указанными видами новообразований или предрака (Singh и Gaby 1991).

При гормоннезависимых видах раковых опухолей витамин С в 33 из 47 проведенных исследованиях выполнял определенную защитную функцию. К подобным видам рака относят опухоли пищевода, гортани, полости рта, поджелудочной железы, желудка, прямой кишки, груди, шейки матки. Соответствующий обзор литературы приведен у Block в 1991 году. Среди наблюдаемых протективных влияний вероятно задействованы и прочие пищевые компоненты с химио-превентивным действием.

Вывод: Эпидемиологические исследования показывают тесную взаимосвязь между содержанием в организме витамина С и частотой возникновения

определенных видов раковых заболеваний. Низкое содержание уровня витамина С в плазме крови тесно взаимосвязано с повышенным риском заболевания раком пищевода, гортани, полости рта, поджелудочной железы, желудка, прямой кишки, груди и шейки матки.

РОЛЬ ВИТАМИНА С В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Витамин С проявляет разнообразные формы влияния на опухолевый процесс. Отдельные принципы действия с их более точным описанием указаны в нижеследующих главах. Некоторые установленные в результате исследований формы влияния, не вошедшие в эти главы, могут быть кратко обобщены в следующем:

Снижение содержания канцерогенных и мутагенных веществ в организме

- Употребление аскорбиновой кислоты в комбинации с витамином Е приводит к снижению содержания мутагенных веществ в человеческих экскрементах по отношению к изначальным величинам на 10 % (Hanck 1983).

- Аскорбиновая кислота предотвращает образование нитрозаминов (Weisburger 1991, Tannenbaum 1991).

- Недостаток витамина С проявился у 8 обследованных в повышении содержания мутагенных веществ в экскрементах и в усилении оксидативной модификации ДНК сперматозоидов (Jakob 1991).

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ РАДИКАЛОВ

- Свободные радикалы (окислители) возникают в ходе эндогенных процессов обмена веществ или же индуцируются в организме за счет поступления из внешней среды вредных веществ или излучений. Радикалы повреждают протеины, энзимы, липиды, а также генетический материал. Исследования плазмы крови человека показали, что витамин С оказался наиболее эффективен, по отношению ко всем другим проверенным веществам (протеиновые тиолы, билирубин, мочева кислота, бета-каротин, витамин Е), в защите от пероксидных радикалов (Frei 1989). Витамин С способствует регенерации оксидированного витамина Е и защищает таким образом липидные мембраны (Henson 1991).

УКРЕПЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- Витамин С укрепляет в разнообразной форме защитные механизмы организма (Bayer и Schmidt 1991, Prinz 1977, Werbach 1990, Cheraskin 1985). Даже под воздействием таких канцерогенов, как дибутиламин и нитрит натрия (оба приводят к образованию нитрозаминов), которые вызывают снижение клеточно-гуморальных иммунных реакций, действие витамина С приводит к повышению защитных реакций (Medhat 1991).

СОХРАНЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

- Важной функцией витамина С является сохранение целостности клеточных мембран. Особенно для сохранения целостности клеточных мембран эн-

дотелия витамин С просто незаменим (Reinecke 1995 и Matsuda 1993).

СТАБИЛЬНОСТЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- Витамин С существует для сохранения стабильности соединительной ткани. Он отвечает за достаточную модификацию аминокислот лизина и пролина. Только модифицированные аминокислоты способны к образованию стабильных цепей, основы коллагенового волокна (Hanauske-Abel, цитировано у Peterkofsky 1991). Далее витамин С также имеет важное значение для регенерации соединительной ткани. При этом равновесие сдвигается в сторону образования и сохранения соединительной ткани (Anderson 1991).

ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПО ОТНОШЕНИЮ К ВИТАМИНУ С

Повышенной чувствительностью обозначают качество клеточных культур реагировать на разные концентрации определенных субстанций. Нечувствительные клеточные культуры в своем росте на эту субстанцию не реагируют. Клетки с повышенной чувствительностью могут реагировать на определенные концентрации с ускорением или замедлением роста.

Проводимые в настоящее время эксперименты по определению чувствительности опухолевых клеток на воздействие аскорбиновой кислоты ограничиваются пока только лабораторными опытами. Эти опыты дали интересные результаты, которые пока еще не применимы в клинической практике.

Различия в чувствительности между культурами злокачественных и здоровых клеток.

В институте Лайнуса Полинга в Пало Альто в 1933 году были проведены исследования по выяснению цитотоксических свойств аскорбиновой кислоты на злокачественные и здоровые клеточные культуры. Эксперименты должны были способствовать установлению факта цитотоксического или цитостатического действия аскорбиновой кислоты или незнанных продуктов ее расщепления. Раствор аскорбиновой кислоты с определенной концентрацией, необходимый для сокращения количества клеток культуры на половину, обозначен как ED_{50} , сравнивался с контрольной пробой (без воздействия аскорбиновой кислоты). В таблице 2 указаны результаты, полученные для концентрации ED_{50} . В противоположность результатам, полученным Park (1980), аскорбиновая кислота подавляла рост всех обследованных в эксперименте клеточных культур, и была особенно токсична по отношению к культуре клеток лейкемии мышей. Даже после того, как клетки после инкубации с раствором аскорбиновой кислоты, были помещены в нейтральную среду, их рост больше не наблюдался. Эффект прекращения роста клеточных культур основан скорее на цитотоксическом, а не на цитостатическом механизме. Цитостатические свойства стереоизомеров D-аскорбиновой или D-изоаскорбиновой кислоты сравнимы со свойствами L-аскорбиновой кислоты. Причины цитотоксического

действия объясняются предположительно химическими свойствами (например, качеством выработки цитотоксических веществ), L-дегидроаскорбиновая кислота обладает сигнификантным свойством подавлять опухолевый рост, а продукт расщепления 2,3-дикетоглуоновая кислота уже не обладает никакими цитотоксическими свойствами. Аскорбиновая кислота и некоторые продукты ее метаболизма обладают значительными цитотоксическими свойствами по отношению к быстрорастущим злокачественным клеткам в сравнении с нормальными клетками (см. таб. 2). Лабораторные эксперименты на клетках злокачественной меланомы человека подтверждают эту теорию. Витамин С показывает в 10-20 раз меньшую токсичность по отношению к незлокачественным клеткам по сравнению со злокачественными клетками (Bram 1980, цитирован у Leung 1993).

Таблица 2: Цитотоксический эффект аскорбиновой кислоты на злокачественные и незлокачественные клетки. Показатели ED_{50} в мМ.

Злокачественные клетки	Нормальные клетки					NCTC	MRC-5	RPMI 1788
	L1210	P388DI	CCRF-CEM	HT1080	KB			
Удвоение количества клеток	11	10	30	22	20	27	42	41
L-аскорбат ED_{50} [мМ]	0.04	0.03	0.08	0.17	0.10	1.9	2.4	1.5
L-дигидроаскорбиновая кислота ED_{50} [мМ]	0.03	0.06	0.07	0.06	0.08	1.5	2.3	2.8
2,3-дикетоглуоновая кислота ED_{50} [мМ]	4.33	3.79	3.20	4.02	3.64	4.2	4.2	3.8

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛИМФОБЛАСТНЫХ И МИЕЛОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК

Исследование клеток костного мозга у пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом показало, что аскорбиновая кислота оказывает дифференцированное цитотоксическое воздействие на опухолевые и нормальные здоровые клетки. У семи из 28 пациентов (25%) при дополнительном назначении 0,3 мМ аскорбиновой кислоты (5,28 мг/дл) количество клеточных колоний удалось уменьшить до 21% по сравнению с контрольной группой. Уже концентрация аскорбиновой кислоты 0,1 мМ (1,76 мг/дл), т.е. легко достигаемая в организме человека концентрация, показывает супрессию клеточного роста лейкозных клеток (Park 1980), тогда как клеточные колонии нормальных миелобластов могут подавляться только при концентрации 1 мМ (17,61 мг/дл). Эти результаты указывают на тот факт, что в лабораторных условиях подавление опухолевого клеточного роста может быть успешным при легкодостижимых в организме человека концентрациях аскорбиновой кислоты, которая в то же время не оказывает никакого влияния на рост нормальных клеток. Подобное исследование с клетками костного мозга, проведенное у 163 пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом (без каких-либо больших различий в кинической

и морфологической картине заболевания) показало очень противоречивые результаты. Авторы предприняли попытку культивировать клетки костного мозга пациентов и установили, что у 53 пациентов (33%) аскорбат способствовал росту клеток, у 28 пациентов (17%) аскорбат оказывал цитотоксическое действие, а у других не оказывал никакого действия (Park 1980).

Опубликованные 6 годами позже данные исследования у 422 пациентов с острым миелобластным лейкозом, а также 52 пациентов с миелодиспластическим синдромом дали подобные результаты. У 33% больных с лейкозом аскорбиновая кислота, испытанная в лабораторных условиях, вызывала усиление клеточного роста, у 17% напротив замедление, и у 50% не вызывала никакой реакции клеток. Усиление роста наблюдалось только у лейкозных клеток и не наблюдалось у нормальных клеток. Минимальная концентрация аскорбиновой кислоты составляла в этом эксперименте 0,03 ммоль/л, что соответствует концентрации 0,53 мг/дл. У лиц с миелодиспластическим синдромом чувствительность клеточной культуры к аскорбиновой кислоте, испытанная в лабораторном эксперименте имела прогностическое значение. Так у пациентов, клеточная культура которых оказалась чувствительной к аскорбиновой кислоте, продолжительность жизни оказалась в целом короче, чем у пациентов, клеточные культуры которых были не чувствительны (Park и Kimler 1980).

Одно дифференцированное обследование 9 пациентов с острым нелимфоцитарным лейкозом, культуры клеток костного мозга которых могли стимулироваться аскорбиновой кислотой, показало следующие результаты: клеточные культуры были жизнеспособными и без применения аскорбиновой кислоты, но находились в своего рода неактивной фазе, только при добавлении аскорбиновой кислоты переходили в циклическую фазу активного клеточного деления.

Клеточные культуры пациентов с хроническим миелобластным лейкозом и здоровых пробандов на воздействие аскорбиновой кислоты не реагировали.

В настоящее время пока еще не известно, почему клеточные культуры пациентов с миелодиспластическим синдромом, с острым миелобластным лейкозом или острым нелимфоцитарным лейкозом по-разному реагируют на витамин С. Однако действие витамина С на лейкозные клетки, будь оно стимулирующее или супрессивное, остается всегда одинаковым.

Чувствительность опухолевых клеток к аскорбиновой кислоте в организме человека определить очень сложно. Хотя существует возможность проведения экспериментов на животных, однако полученные до сих пор результаты также очень противоречивы.

Nagel и Migliozi провели в 1977 году различные эксперименты на морских свинках. Nagel установил, что питание без содержания витамина С приводило к уменьшению количества лейкозных клеток, также снижалось образование инфильтратов в других тканях. Подобные результаты получил Migliozi, который экспериментировал с животными, у которых наблюдались метилхоландиндуцированные опухоли мезенхимного происхождения (чаще всего фибро- и

липосаркомы). В то время, как питание с небольшими добавками аскорбиновой кислоты (0,3 мг/кг в день) у 55% животных вели к регрессу, а большие дозы витамина С (1 г/кг в день) к усилению опухолевого роста.

В противоположность к этим данным находятся результаты более новых исследований, приведенные в разделе “Результаты экспериментов на животных” и “Имеет ли витамин С цитотоксическое действие”.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛИМФОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Различия в чувствительности лимфоцитарных опухолевых культур человека наблюдал Као. Автор выделил среди наблюдаемых клеточных культур 5 аскорбиносензитивных и 1 аскорбинорезистентную культуру. При этом наблюдаемые культуры инкубировались до 25 часов в условиях воздействия аскорбиновой кислоты (5,7 мМ - 100 мг/дл). В то время как при этих условиях указанная концентрация аскорбиновой кислоты не влияет на продолжительность существования нормальных лимфоцитов крови, существование клеток лимфоцитарных культур М4 (Т-лимфоциты лейкоза), С7 (Т-лимфоциты лейкоза), IM9 (В-лимфоциты лейкоза) и Hut78 (Т-лимфоциты лейкоза) значительно сокращается. Клетки культуры CLL (миеломные В-лимфоциты) не подвержены влиянию аскорбиновой кислоты. Цитотоксические эффекты аскорбиновой кислоты на чувствительные опухолевые клеточные культуры зависят от ее концентрации и времени воздействия. С ростом концентрации аскорбиновой кислоты снижается время существования чувствительных лейкозных клеток. Сильное снижение количества клеток наблюдается после 15-20 часов инкубации. Кислотность среды, замеренная во время экспериментов, не была ответственна за цитотоксические свойства аскорбиновой кислоты.

Различия в свойствах 5 аскорбиносензитивных лейкозных клеточных культур и 1 аскорбинорезистентной культуры пока не установлены. Высказываются предположения о различиях в энергическом статусе этих клеток и в способности усваивать ими аскорбиновую кислоту (Као 1993).

Химиотерапевтические препараты первоначально испытываются в лабораторных условиях на опухолевых культурах, и лишь затем применяются на живых организмах. Хотя эффективность препарата, установленная в лабораторных условиях, не позволяет судить о его эффективности в живом организме, все же такой подход зачастую приносит успех. Подобные наблюдения с учетом приведенных данных литературы позволяет сделать заключение о том, что цитотоксические свойства аскорбиновой кислоты на специфические злокачественные клетки первоначально должны быть испытаны в лабораторных условиях.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

Недавно была изолирована человеческая культура злокачественных Т-лимфоцитов, которая реагирует исключительно чувствительно на аскорбиновую кислоту. Эти злокачественные клетки, полученные от одного больного

злокачественной лимфомой, погибают в пробирке в течение нескольких часов при концентрации аскорбиновой кислоты 50 мкмоль/л. Воздействие на эти клетки глутатиона, цистеина или альфа-токоферола было без эффекта (Ulrich 1990).

В организме человека концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови после приема 100 мг витамина С в день лежит между 0,8 и 1,0 мг/дл, что соответствует молярности от 45,4 до 56,7 мкмоль/л.

Выводы: > Определенные лейкоцитарные опухолевые клеточные культуры реагируют на аскорбиновую кислоту в условиях пробирки по-разному.

> Аскорбиновая кислота замедляет рост определенных лимфоцитарных опухолевых клеточных культур (лейкозных Т- и В-клеток, лимфомных Т-клеток).

> Клеточные культуры больных миелодиспластическим синдромом, миелобластным и нелимфоцитарным лейкозом показывают различное поведение по отношению к аскорбиновой кислоте. Хотя у пациентов не наблюдаются большие морфологические и клинические различия, примерно у 33% рост клеточных культур стимулируется, у 17% замедляется и у оставшегося числа пациентов не изменяется.

> Результаты, полученные в лабораторных условиях, указывают на значительное отличие применяемых клеток острого или хронического, лимфобластного или миелобластного лейкоза.

ВИТАМИН С И АДЕНОКАРЦИНОМЫ КИШЕЧНИКА

Пролиферативные изменения крипт толстого кишечника рассматривается как индикатор повышенного риска возникновения колоректальных карцином. Точный патогез заболевания еще не выявлен. Пролиферация криптовых клеток слизистой оболочки толстого кишечника и прямой кишки рассматривается как начальная стадия в развитии карциномы. У пациентов с аденоматозными полипами или колоректальной карциномой обнаруживается усиленная пролиферация клеток с типичным смещением зоны пролиферации к концу крипты.

40 пациентов с аденоматозными полипами получали ежедневно 750 мг витамина С, 160 мг витамина Е или 9 мг бета-каротина. Степень криптовой пролиферации этих пациентов была сравнена с коллективом из 20 пациентов, не имеющих колоректальных заболеваний. Применение витамина Е не влияло на изменение степени пролиферации. Витамин С и бета-каротин вызывали значительное уменьшение клеточной пролиферации. В то время как бета-каротин приводил только к уменьшению пролиферации клеток у основания крипты, витамин С вызывал замедление пролиферации во всех частях крипты, от основания до окончания. Снижение клеточной пролиферации под воздействием витамина С достигало нормальной картины, встречаемой у контрольной группы. Эти результаты позволяют предположить, что при последовательном

приеме витамина С повторное развитие аденоматозных полипов может быть предотвращено (Cahill 1992).

Это предположение было подтверждено в другой работе. Аденомы толстого кишечника, как указывалось, имеют решающее значение в патогенезе колоректальных карцином, одним из способов лечения которых является их эндоскопическое удаление. В одном из исследований, включивших 209 пациентов, перенесших полипэктомию, было установлено, что ежедневный прием витамина С (1 грамм в день), витамина А (30000 МЕ), витамина Е (70 мг в день) снизило частоту повторного развития аденом с 35,9% до 5,7% (Roncucci 1993).

Выводы: > Пролиферация криптовых клеток слизистой оболочки толстого кишечника и прямой кишки рассматривается как начальная стадия в развитии карциномы. Ежедневный прием 750 мг витамина С вызывает замедление пролиферации во всех частях крипты. Прием витамина С снижает частоту повторного развития аденом у пациентов после полипэктомии с 35,9% до 5,7%.

СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА

Образование нитрозаминов в пище рассматривается как серьезная причина возникновения рака желудка. Витамин С препятствует образованию нитрозаминов, поэтому не удивляет, что оптимальный уровень витамина С снижает риск заболевания раком желудка (Weisburger 1991). Последние исследования показывают, что в просвет желудка выделяется витамин С, где сохраняется его высокая концентрация, зачастую превышающая концентрацию в плазме крови. Хроническое нарушение желудочной секреции может привести к снижению желудочной концентрации витамина С по отношению к плазме крови. Низкая концентрация витамина С в желудочном соке и повышенная кислотность ассоциирует с хроническим гастритом. Возможно, что хронический гастрит является причиной недостаточного выделения витамина С в желудке. Однако стимуляция выработки желудочного сока у пациентов с изначально низкой концентрацией витамина С в желудке не вызывает повышения его концентрации. При повышении кислотности желудка в результате гастрита концентрация витамина С опускается вовсе до нуля. Для предотвращения образования нитрозаминов в желудке оптимальная концентрация витамина С должна вдвое превышать концентрацию нитритов. Пациенты с атрофическим гастритом и склонностью к гипохлоргидрии более подвержены опасности возникновения рака желудка. Является ли низкая концентрация витамина С в желудке причиной рака желудка, еще однозначно не доказано (Schorah 1991).

Исследование группы пациентов, страдавшими геликобактер-ассоциированным гастритом и интестинальной метаплазией, являвшихся членами од-

ной семьи, где у старшего поколения отмечались частые случаи рака желудка, показало, что предполагаемая высокая кислотность желудка и высокая концентрация нитритов и нитрозаминов не подтвердилась. Содержание витамина С в желудке у этих пациентов было нормальным (Sobala 1993).

Выводы: > Витамин С активно выделяется из плазмы крови в просвет желудка. Витамин С препятствует образованию нитрозаминов и снижает таким образом риск заболеть раком желудка. Низкая концентрация аскорбиновой кислоты в желудке и повышенная кислотность тесно связаны с течением хронического гастрита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

В одном из исследований на мышах, отличавшихся спонтанным развитием рака молочной железы, было показано влияние ежедневного приема различных доз аскорбиновой кислоты на развитие карциномы. В корме животных содержалось от 0,076 до 8,3% аскорбиновой кислоты. С повышением концентрации витамина С в пище наблюдалось достоверное снижение частоты развития рака молочной железы. Средний возраст мышей, у которых возникала карцинома, повышался линейно к росту количества получаемой с пищей аскорбиновой кислоты (Pauling 1985).

В последнее время при помощи ксеногенных трансплантаций животным рака молочной железы человека было исследовано влияние на нее витамина С. Мышам имплантировали под ренальную капсулу раковые ткани молочной железы. Было установлено, что добавление мышам в воду витамина С (1 или 5 г на литр), приводило к снижению опухолевого роста почти на половину. Добавление такого же количества сухого витамина С в пищу к замедлению опухолевого роста не приводило. По мнению авторов, решающую роль в снижении опухолевого роста играли продукты оксидации - дегидроаскорбиновая кислота и 2,3-дикетоглуоновая кислота. Оба продукта оксидации были усиленно представлены в водном растворе аскорбиновой кислоты, но не в сухом корме (Tsao, Dunham, Leung 1988). Другая попытка интерпретации выше представленных результатов учитывает разницу в аппликации. Вода потреблялась мышами маленькими порциями на протяжении всего дня, а прием пищи с добавками больших количеств витамина С происходил только несколько раз в день. Всасывание витамина С при приеме больших количеств ограничено и ослабевает с нарастанием количества витамина С. При распределении общего количества витамина С в малых дозах возрастает возможность его усвоения. Таким образом наблюдаемое в этом исследовании различие в эффективности

растворенного и сухого витамина С может быть объяснено в различиях резорбции. Авторы предполагают наличие противоопухолевого действия у 2,3-дикетоглуновой кислоты. В противоположность этому мнению стоят результаты исследований на опухолевых культурах *in vitro* (Leung 1993). Противоопухолевым потенциалом в этих исследованиях обладала дегидроаскорбиновая кислота, а 2,3-дикетоглуновая кислота такого действия не проявляла.

Несколько лет позже опыт с ксеногенной трансплантацией животным человеческих раковых тканей был повторен, на этот раз с тканями рака легкого. Результаты исследований отличались, однако, от предыдущих. Более чем 5%-ная концентрация витамина С в сухой пище показала отчетливое противоопухолевое действие. Причина наблюдаемых различий, возможно, лежит в применяемых концентрациях аскорбиновой кислоты. В первом исследовании концентрация витамина С в сухом корме могла оказаться недостаточной для развития противоопухолевого действия.

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОЖНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

При облучении ультрафиолетовыми лучами у мышей развиваются различные злокачественные опухоли кожи (папиломы, карциномы сквамозных клеток). При кормлении мышей пищей с содержанием аскорбиновой кислоты от 0% до 0,3%, 5% и 10% статистически было доказано снижение частоты развития опухолей (Dunham 1982).

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ

У самцов морских свинок витамин С снижает частоту развития почечных опухолей, которые были индуцированы введением эстрадиола или диэтилстилбэстрола. При их оксидации возникают гонадотоксичные метаболиты хононов, которые являются причиной ренальных опухолей. Витамин С препятствует опухолеобразованию, вероятно за счет снижения концентрации этих метаболитов (Liehr 1991).

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА С НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ

Появились новые указания на то, что витамин С у мышей обладает противоопухолевым действием при карциномах, исходящих из базальных и сквамозных клеток. Канцерогенез провоцировался при помощи накожных аппликаций 3-метилхолантрена. При дальнейшем кормлении животных витамином С дневной дозой 50 мг на кг веса наблюдалось достоверное снижение синтеза ДНК, РНК и протеина в опухолевых клетках (Lupulescu 1991).

Исследование канцерогенеза на примере индуцированных опухолей щечного эпителия у морских свинок доказывает зависимость механизмов патогенеза от витамина С. Течение опухолевого роста индуцированных опухолей эпителия канцерогенными химикатами показывает в присутствии витамина С и без него значительные различия. При макроскопическом контроле витамин С снижает частоту возникновения эпителиальных опухолей. При микроскопическом контроле под воздействием витамина С выявляется торможение

инвазивного роста папиллярных, эпидермальных карцином, а в отсутствии витамина С, напротив, развиваются хорошо дифференцированные сквамозные карциномы. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что витамин С в состоянии ограничить развитие мутагенных клеток и предотвратить их инвазивный рост в субэпителиальный слой (Potdar 1992).

Выводы: > В опытах на животных повышенное потребление витамина С ведет к снижению частоты возникновения и размеров экспериментальных опухолей молочной железы, кожных неоплазий (под воздействием ультрафиолетового облучения), почечных опухолей (индуцированных эстрадиолом). Существует предположение, что витамин С ограничивает развитие мутагенных клеток и предотвращает их инвазивный рост в субэпителиальный слой.

ОБЗОР РАБОТ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНА С В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Одна из первых работ по теме применения витамина С в лечении онкологических заболеваний была опубликована Камероном и Полингом. Авторы сравнили продолжительность жизни 100 онкологических больных в терминальной стадии заболевания, получавших ежедневно с пищей 10 г витамина С. Контрольная группа состояла из 1000 пациентов, не получавших витамина С. Все пациенты получали только паллиативное лечение. Отсчет времени велся со дня поступления на стационарное лечение. Дальнейшим критерием являлся момент установления неизлечимости заболевания. Пациенты, получавшие дополнительно к лечению витамин С, показали в среднем увеличение продолжительности жизни на 300 дней по отношению к пациентам из контрольной группы. Средняя продолжительность жизни с момента установления неизлечимости заболевания составила у 22% пациентов, получавших витамин С, более чем 1 год. В среднем продолжительность жизни у этих 22 пациентов составила даже 2,5 года. В контрольной группе такая продолжительность жизни наблюдалась только у 0,4% больных (Cameron, Fouling 1978).

- Большое значение при лечении опухолевых заболеваний высокими дозами витамина С имеет ее последовательность, нельзя резко обрывать лечение. При резком прекращении потребления высоких доз витамина С может возникнуть резкое падение уровня витамина С в организме. Камерон и Полинг давали своим пациентам высокие дозы витамина С пожизненно.

- Дозировка витамина С имеет решающее значение. В то время как пациенты Полинга и Камерона получали в день до 10 г витамина С.

Статистический анализ смертности онкологических больных, регулярно потреблявших витамин С, другие витамины и минеральные вещества, провели в 1993 году Хоффер и Полинг. Около 40% пациентов имели продолжительность жизни 5 и более лет. Хорошую реакцию на проводимое лечение показали 60% больных, имевших среднюю продолжительность жизни до 540 дней,

что в 4 раза превышало показатели в контрольной группе.

Выводы: > Работа Полинга и Камерона показала, что при лечении витамином С возможно продление продолжительности жизни онкологических больных. Для успешности применения витамина С решающим является соответствующе высокие дозы и строгая последовательность его применения. Внезапное прекращение лечения витамином С ведет к резкому падению уровня витамина С в организме до величин ниже инициальных.

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ВИТАМИНОМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПО КАМЕРОНУ

Камерон представил свою концепцию лечения, основанную на собственном опыте работы в больнице Vale of Leven Hospital. Лечение начиналось с внутривенного введения витамина С с последующим переводом на оральный прием витамина С. Применение витамина С не представляло собой альтернативу обычному лечению (химио-, гормональной или лучевой терапии), а применялось только дополнительно к этим методам лечения. Имеются основания полагать, что витамин С действует синергически с перечисленными методами лечения и частично снижает их побочные действия. Лечение высокими дозами витамина С никогда нельзя внезапно обрывать, так как уровень витамина С может резко упасть ниже исходных величин (“действие рикошета”). Из этих соображений Камерон предпочитал постоянное без перерывов внутривенное введение витамина С.

В первый день лечения внутривенно вводятся 4 различные дозы витамина С, начиная с 0,5 г и до 2 г.

На второй день внутривенное введение витамина С начинается с 2,5 г и доводится до 10 г. Эта доза сохраняется и в последующие дни лечения.

Применяются и более высокие дозы витамина С. Возможным побочным действием может проявиться ведущая к образованию отеков задержка в организме жидкости, возникающая в виду повышения в крови концентрации ионов натрия. У пациентов с сердечной недостаточностью это может привести к развитию отека легких, требующего немедленного лечения. Одним из редких побочных действий является септический шок, вызванный массивным распадом опухолевой ткани. Подобное опасное для жизни осложнение требует немедленного лечения в отделении интенсивной терапии.

После завершения фазы внутривенного введения витамина С пациента переводят на его оральный прием. Дневная доза витамина С должна быть распределена на 4 приема (каждые 6 часов). Дневная доза при этом лежит между 10 и 30 г, с тем чтобы достичь рекомендованной плазменной концентрации аскорбиновой кислоты в 3 мг/дл. Зачастую пациенты под действием витамина С быстро достигают состояние устойчивой ремиссии, которое может продолжаться месяцами и даже годы. Резкое прекращение приема витамина С может привести к возникновению эксплозивного метастазирования. При первых признаках ухудшения необходимо вновь начать внутривенные вливания витамина С. И все же никогда нельзя с точностью предсказать реакцию больного

на начало нового курса лечения. В течение 3-х летней инфузионной терапии витамином С одного больного с метастазирующей лейомиосаркомой 5 раз наблюдалось значительное улучшение его состояния, однако при 6 повторении терапии очередной положительной реакции не последовало.

Некоторые пациенты не реагируют на лечение уже при первом курсе. Однако по мнению Камерона, в любом случае необходимо попытаться предпринять попытку лечения витамином С.

Реакция на лечение витамином С как у любого применяемого цитостатика может быть различной:

1. Не проявляется никакой реакции (редко)
2. Частичная задержка прогрессирования опухолевого роста (очень часто)
3. Длительная задержка прогрессирования (значительная часть)
4. Регресс опухоли (малая часть)
5. Некроз опухолевой ткани и кровотечение (очень редко)

ТИПИЧНАЯ РЕАКЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ С КАК ПРАВИЛО СЛЕДУЮЩАЯ:

- Улучшение общего состояния и индекса Карновского в ближайшие 5-7 дней. Причиной этого улучшения является способствование витамина С эндогенному синтезу карнитина. Карнитин необходим в организме для транспорта жирных кислот в клеточные митохондрии, он способствует таким образом энергетическому обеспечению организма.
- Облегчение боли при костных метастазах через 5-7 дней, возможна отмена опиатов.
- Костные или висцеральные метастазы являются зачастую причиной повышенного выделения гидропролина, что отражается в чрезмерном распаде коллагена. В течении 5 дней после начала лечения витамином С наблюдается снижение экскреции гидропролина в организме.
- Реакция опухолевой ткани на витамин С проявляется в снижении степени седиментации и содержания протеиновых опухолевых маркеров (СЕА и др.)
- В благоприятных случаях наблюдается резорбирование плевральных отеков и уменьшение размеров легочных метастазов (Cameron 1991).

Выводы: > Протокол адьювантного лечения онкологических больных витамином С по Камерону содержит его собственный опыт. Лечение начинается с внутривенного введения 10 г витамина С. После начальной фазы парентерального лечения, лечение продолжается при приеме препарата внутрь. Помимо объективных признаков улучшения (снижение опухолевых маркеров) регистрируется значительное улучшение субъективного состояния.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА В ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ОБЛАДАЕТ ЛИ АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА ЦИТОТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ?

«Intravenous Ascorbate as a Tumor Cytotoxic Chemotherapeutic Agent» («внутривенное введение аскорбата в качестве цитотоксического химиотерапевтического средства с противоопухолевым эффектом») – это заголовок статьи, опубликованной в журнале *Medical Hypotheses* (Riordan и соавт., 1995). В данной статье представлен обзор полученных *in vitro* и *in vivo* результатов с применением витамина С. Поскольку пока еще отсутствуют исследования о применении препарата у онкологических пациентов, вышеупомянутое предположение может обсуждаться только с учетом исследований *in vitro* и экспериментальных исследований, проведенных на животных. Как уже отмечалось, применение витамина С в противоопухолевой терапии следует рассматривать не изолированно, а в качестве дополнения к традиционной химио-, радио-, иммунотерапии.

Некоторые виды раковых опухолей, например, лимфобластная лейкемия, болезнь Ходжкина или тестикулярные опухоли очень хорошо поддаются лечению благодаря постоянно совершенствуемым методам химиотерапии. Однако, существует большое число видов раковых опухолей, имеющих отчасти достаточно широкое распространение, которые в недостаточной мере отвечают на действие проводимой химиотерапии. Назначение химиотерапевтических средств зачастую связано с проявлением значительных побочных действий, как например: выпадение волос, тошнота, рвота, кардиомиопатии, супрессия костного мозга, иммуносупрессия, гематопоезные дисфункции, лейкопения ит.п.

Оптимальное химиотерапевтическое средство должно обладать в определенной концентрации цитотоксическим действием на опухолевые клетки, не оказывая, однако, в такой же концентрации воздействия на обычные клетки. Опухолевые клетки должны обладать существенно большей чувствительностью по отношению к химиотерапевтическому средству, чем клетки нормальной ткани. Далее, подобная субстанция не должна действовать, угнетая иммунитет, поскольку инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых причин смерти онкологических пациентов.

В своей статье авторы цитируют результаты некоторых исследований *in vitro* и некоторых проведенных экспериментальных исследований на животных с указаниями на избирательный онкоцитотоксический эффект витамина С. В то время как под действием определенной концентрации витамина С происходит ингибирование роста опухолевых клеток, подобная концентрация витамина С не обладает воздействием на обычные клеточные культуры.

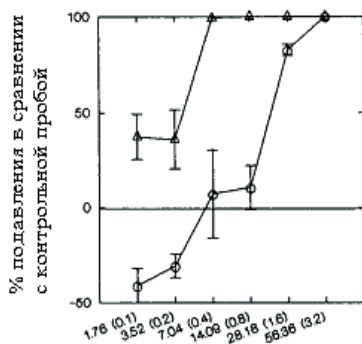
Решающим моментом в эффективности воздействия химиотерапевтического средства является то, чтобы его концентрация в плазме крови находилась в пределах токсического воздействия на опухолевые клетки. В настоящее время, к сожалению, не существует исследований по фармакокинетике, в которых был бы зафиксирован период полураспада высокодозированного внутривенного введения витамина С. Авторами цитируются только определенные концентрации в плазме витамина С в отдельных случаях после инфузий витамина С в различных дозировках. Частота инфузионного введения витамина С наряду с дозировкой, по видимому, оказывает воздействие на его уровень в плазме.

При физиологичном поступлении средний уровень аскорбиновой кислоты в плазме находится в диапазоне 0,39-1,13 мг/дцл. При пероральном применении витамина С максимальный уровень в плазме, по данным авторов, может составить до 4,5 мг/дцл. Таким образом, используемые *in vitro* концентрации витамина С могут быть достигнуты только путем внутривенного его введения.

Ниже будут кратко приведены результаты некоторых исследований.

ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР *IN VITRO*

Venade и соавт. в 1969 году установили, что аскорбиновая кислота обладает чрезвычайно токсичным действием на клетки асцитической карциномы Эрлиха. Причиной этого является 10-100-кратное снижение активности каталазы в данных клетках, и таким образом витамин С оказывает цитотоксичное воздействие в результате генерирования пероксида водорода. Noto и соавт. сообщают в 1989 году о способности витамина С ингибировать рост опухоли, выявленной в отношении трех видов опухолевых штаммов, встречающихся у человека.



Δ клетки карциномы толстого кишечника
○ нормальные фибробласты толстого кишечника

Рис. 2: Отображает ингибирование роста клеток фибробластов толстого кишечника человека (CCD-18 Co) и клеток карциномы толстого кишечника у человека в зависимости от концентрации аскорбата натрия. Клетки опухоли обозначены треугольником, обычные фибробласты толстой кишки – кружком.

Тот факт, что токсичность аскорбиновой кислоты во многих случаях обладает специфической направленностью только против опухолевых клеток, становится очевидным благодаря двум следующим примерам. Рисунок 2 по-

казывает действие различных концентраций аскорбата натрия 1,76 – 56,36 мг/дцл в отношении обычных фибробластов толстого кишечника у человека и в отношении клеточной культуры толстой кишки. Аскорбиновая кислота в концентрации 7,04 мг/дцл проявляет уже 100% токсичность по отношению к опухолевым клеткам. Тогда как значительное ингибирование роста клеток обычных фибробластов толстой кишки проявляется только при концентрации аскорбиновой кислоты в 28,18 мг/дцл, соответственно этому 100% токсичность достигается только при концентрации аскорбиновой кислоты в 56,36 мг/дцл. Это составляет 8-кратную дозу аскорбиновой кислоты, вызывающую гибель опухолевых клеток толстой кишки.

Следующий пример демонстрирует в данной связи сравнение клеток эндометриальной аденокарциномы человека, клеток карциномы поджелудочной железы и фибробластов кожи. Тогда как аскорбиновая кислота в концентрации 20 или 30 мг/дцл в условиях *in vitro* обладает 95% токсичностью в отношении клеток эндометриальной аденокарциномы человека, а также опухолевых клеток поджелудочной железы, при этих же концентрациях не отмечается ингибирования роста или проявлений токсичности на фибробласты кожи (рисунок 3). Даже концентрации витамина С в 50 мг/дцл не проявляют никакого цитотоксического эффекта в данных клетках.



Рис. 3: изображено ингибирование роста клеток обычных фибробластов кожи (CCD-25 SK), клеток эндометриальной аденокарциномы (AN3 CA) и клеток карциномы поджелудочной железы (MIA PaCa

2) в зависимости от концентрации аскорбата натрия. Треугольник обозначает обычные фибробласты кожи, крупный кружок – клетки эндометриальной аденокарциномы, а маленький кружок – опухолевые клетки поджелудочной железы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

В 1987 году Cohen и соавторы при прогрессирующей карциноме легких Lewis'a (на мышах) отмечают значительное улучшение лечебных эффектов химиотерапии благодаря подкожным инъекциям аскорбиновой кислоты. В 1991 году Lupulesco сообщает о том, что пероральный прием витамина С ведет к ингибированию синтеза ДНК, РНК и синтеза белка в эпителиальных не-

опластических клетках у мышей и крыс. Пероральное назначение витамина С ингибирует меланокарциномы (меланобластомы) у мышей (Varga, 1983) и усиливает противоопухолевую активность карбидопа-леводопа-метилэфира против пигментированной B 16 меланомы у мышей (Pierson, 1983). Смешивание аскорбиновой кислоты (0,1%) с питьевой водой приводит к ингибированию роста саркомы 180 у мышей (Chakrabarti и Dasgupta, 1984). Tsao сообщает в 1988 году об ингибировании роста фрагментов опухоли грудной железы человека после ксеногенной трансплантации иммунокомпетентным особям мышей.

РЕЛЕВАНТНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ IN VITRO

Полученные на клеточных культурах результаты невозможно незамедлительно перенести на условия *in vivo*. Добавление человеческой сыворотки к экспериментальному материалу *in vitro* уже приводит к значительному изменению результатов. В присутствии переходных металлов происходит значительное усиление цитотоксического эффекта витамина С, поэтому при исследованиях *in vitro* всегда необходимо исключать наличие повышенных концентраций железа или меди. Цитотоксические эффекты в среде усиливаются также вследствие отсутствия антиокислительных энзимов таких, как каталаза или пероксидаза. Рисунок 4 показывает, например, что добавление 20% человеческой сыворотки к среде может служить в определенном процентном соотношении в качестве защиты опухолевых клеток простаты человека от цитотоксического действия аскорбиновой кислоты. Кроме того, неизвестно, насколько достоверно возможно интерпретировать результаты экспериментов *in vivo* касающиеся активного транспорта аскорбиновой кислоты в отдельные ткани.

Проведенные *in vitro* исследования предоставляют положительные результаты для адьювантного (вспомогательного) использования витамина С в противоопухолевой терапии. Однако, полученные данные должны быть подвергнуты дальнейшей проверке в экспериментальных моделях на животных.

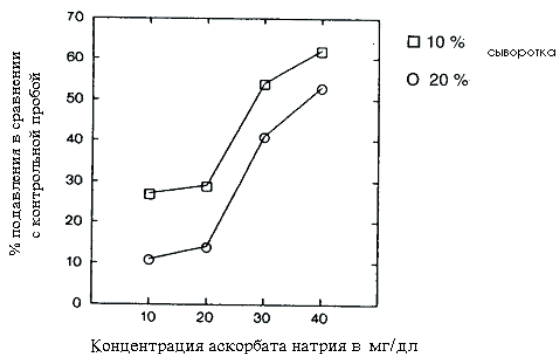


Рис. 4: Графическое отображение подавления роста опухоли (клеточные штаммы карциномы простаты человека) в зависимости от концентрации аскорбата натрия. В эксперименте к среде было добавлено 10% или 20% сыворотки пациента с карциномой простаты. Квадрат обозначает добавление 10% сыворотки, кружок – добавление 20% сыворотки.

REBOUND EFFECT - ЭФФЕКТ РЕКОШЕТА

Авторы сообщают о некоторых интересных наблюдениях в отношении «rebound effect». Пациенты получали три раза в неделю 15 или 22,5 г витамина С инфузионно, а также принимали витамин С внутрь (в соответствии с «boweltolerance» -кишечной переносимости < 10 г/д). При этом уровень витамина С должен сохраняться в пределах следующих значений: 2,4 или 2,8 мг/дцл. Таким образом, благодаря дополнительному приему в промежутках между внутривенным введением не происходило снижение уровня витамина С в плазме ниже исходных значений.

Авторы указывают на редко встречающееся, однако, имеющее место, побочное действие при использовании данного вида терапии, что ранее уже регистрировалось в протоколе Cameron'ом у онкологических пациентов. Так, инфузионное введение витамина С в 10-45 г/сутки у пациентов с обширными и пролиферативными опухолями может приводить к геморрагии и некрозу опухоли со смертельным исходом.

РЕЗЮМЕ: Исследования *in vitro* на клеточных штаммах дают первые указания о том, что витамин С в определенных концентрациях действует цитотоксично в отношении опухолевых клеток. При этом, в данных концентрациях не оказываются воздействия на рост обычных клеточных культур. Таким образом, витамин С действует дифференцированно на рост неопластических и обычных нормальных клеточных штаммов. Некоторые исследования *in vivo* на животных, по-видимому, служат подтверждением данных предположений. Однако, на основании проведенных до настоящего времени исследований, не представляется возможным судить о онкоцитотоксическом действии витамина С в качестве химиотерапевтического препарата.

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ТЕОРИЯ

Нейробластомные, как и некоторые другие злокачественные клетки, содержат в повышенном количестве ферритин – вещество особенно богатое железом, и, кроме того, вырабатывают двуокись водорода (H₂O₂) в количествах, превышающих норму. Реакция двухвалентного железа (Fe²⁺) и пероксида водорода приводит к образованию гидроксильных радикалов (фентоновая реакция). В ходе данной реакции двухвалентное железо окисляется до трехвалентного, которое уже не способно генерировать гидроксильные радикалы. Витамин С может способствовать обратному превращению трехвалентного железа в реактивную форму двухвалентного железа и действует, таким обра-

зом, как своего рода «циклический восстановитель железа».

Поскольку некоторые опухолевые штаммы, например, выше названные штаммы нейробластомы, обладают высоким уровнем железа и вследствие незначительной активности каталазы не в состоянии производить удаление образовавшегося пероксида водорода, в данных клетках происходит усиленное протекание описанного синтеза радикалов (Lode и соавт., 1994). Кроме того, многие опухолевые клетки усиленно аккумулируют витамин С. Исследования *in vitro* и экспериментальные исследования на животных дают указания на специфическое онко-цитотоксичное действие витамина С (см. выше). Ранее рассмотренная ситуация с опухолевыми клетками, высокая концентрация железа, незначительная активность каталазы и связанный с этим высокий уровень пероксида водорода, вероятно, могли бы объяснить онко-цитотоксичное действие витамина С. Аккумулированный в данных клетках витамин С мог бы функционировать как «циклический восстановитель железа» и таким образом обеспечивать продолжение фентоновой реакции (генерирование гидроксильных радикалов за счет реакции Fe^{2+} с H_2O_2). В обычных тканях с обычным содержанием железа и активностью каталазы и пероксидазы фентоновая реакция данным образом и способом протекать не может. Эти рассуждения являются возможной гипотезой для объяснения наблюдаемого избирательного онкоцитотоксического действия витамина С, не затрагивающего здоровую ткань

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ХИМИОТЕРАПИИ

Во время проведения химио- или лучевой терапии энтеральное питание в отношении количества и абсорбции зачастую нарушено. Особенно это касается антиоксидантных витаминов: α -токоферола, β -каротина и аскорбиновой кислоты. Однако при проведении химиотерапии или лучевой терапии поддержание достаточного уровня именно данных витаминов в плазме имеет большое значение.

Так, в частности, цитостатические препараты при энзимной активизации способствуют генерированию свободных радикалов. В настоящее время, имея прежде всего в виду антрациклины, митомицин и этопозид, можно исходить из того, что цитотоксическое действие в значительной мере связано с образованием агрессивных радикалов. Прочие химиотерапевтические средства, как например, циклофосфамид вследствие уменьшения внутриклеточного глутатиона ведут к снижению внутриклеточного антиоксидативного потенциала. Следствием данных окислительных процессов, индуцированных действием химиотерапевтических препаратов, являются повреждения в мембранах, протеинах, энзимах и наследственной субстанции.

С целью проверки возможности компенсаторного замещения утраты антиоксидантных витаминов было проведено исследование на 22 пациентах. В течение 3-х недель до начала проведения химио- и лучевой терапии пациенты получали ежедневно 825 мг DL- α -токоферола, 45 мг, β -каротина и 450 мг ас-

корбиновой кислоты. Наряду с явно сниженной пероксидной концентрацией липидов в крови у пациентов были обнаружены также указания на снижение гепатотоксичности под действием химиотерапии (Clemens, 1994). Для того чтобы на протяжении нескольких недель поддерживать концентрации антиоксидантов в условиях исключительно парэнтерального питания, необходимо было бы проводить парэнтеральное введение. Однако по данному вопросу пока еще не представлены данные исследований.

Во время проведения иммунной терапии посредством интерлейкина 2 и активированными лимфокинами - клетками-киллерами происходит резкое падение уровня витамина С в плазме. Данное наблюдение зафиксировано у 15 обследованных пациентов с метастазирующей злокачественной меланомой, гипернефромой и карциномой толстого кишечника. Первая фаза терапии, в которой проводилось изолированное назначение интерлейкина 2, приводила к снижению уровня аскорбиновой кислоты на 80% (т.е. прим. с 0,64 мг/дцл аскорбиновой кислоты до 0,13 мг/дцл). После 15-суточного лечения, в ходе которого назначался интерлейкин 2 и активированные лимфокины, клетки-киллеры, уровень витамина С у 12 из 15 пациентов снижался до уровня уже более не выявляемых значений, т.е. ниже 0,049 мг/дцл (Marcus и соавт., 1991).

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ВИТАМИНОТЕРАПИИ IN VITRO

Исследование *in vitro* клеток эндометриальной аденокарциномы человека свидетельствует о цитотоксических эффектах некоторых химиотерапевтических средств, использованных изолированно или в комбинации с витамином С или К3. В число протестированных химиотерапевтических препаратов входили адриамицин, блеомицинсульфат, митомицин, метотрексат, винкристинсульфат, 5-флуороурацил и цисплатин. Вспомогательное добавление витамина С назначалось в концентрации 200 или 400 μM (т.е. 3,5 мг/дцл или 7 мг/дцл). Концентрация витамина К3 составляла соответственно 1/100 от концентрации витамина С. Комбинация витаминов С и К3 благодаря синергическому эффекту поддерживает цитотоксические свойства упомянутых химиотерапевтических препаратов. Ингибиторные свойства комбинированного использования химиотерапии и добавки витаминов намного больше, чем сумма лечебного эффекта при их изолированном использовании. Данные многообещающие результаты, полученные в ходе экспериментов *in vitro*, не следует, однако, сразу же использовать как основное направление в терапии *in vivo*. При определении терапевтической концентрации, видимо, следовало бы руководствоваться, например, актуальной плотностью клеток (de Loecker, 1993).

Проведенные в недавнем прошлом исследования *in vitro* на клетках карциномы грудной железы человека служат подтверждением предположения о том, что витамин С (Vitamin C-Injektoras®) усиливает цитотоксичность доксо-

рубисина, цисплатина и паклитакселя (Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel). При использовании в лечении карциномы грудной железы MCF-7 и MDA-MB-231 витамин С в концентрации 102-103 μM (1,76 – 17,6 мг/дцл) проявляет антинеопластическую активность. Оба клеточных штамма являются резистентными по отношению к доксорубину, MCF-7 обладает резистентностью в отношении цисплатина, а MDA-MB-231 – является только избирательно чувствительным по отношению к цисплатину. Оба клеточных штамма, однако, очень чувствительны по отношению к паклитакселю. Действие всех трех цитотоксичных препаратов усиливалось за счет витамина С в концентрации от 1 до 102 μM . В комбинации: витамин С и цисплатин, равно как и паклитаксель, препараты обладают частичным синергизмом действия, аддитивно или субаддитивно, в противоположность этому комбинация с доксорубином обладает полностью синергическим эффектом (Kurbacher, 1995).

ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ И ВИТАМИНОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЖИВОТНЫХ

Эффекты, проявляющиеся при адьювантном добавлении витамина С к химиотерапии, были исследованы в различных экспериментальных моделях на животных. В экспериментальных моделях прежде всего проводилось изучение комбинации витамина С и таких химиотерапевтических препаратов, как: адриамицин, цисплатин, онцовин и леводопа- метилэфир.

Адриамицин представляет собой химиотерапевтический препарат, обладающий эффективностью в отношении большого количества неопластических состояний у людей. Клиническое применение данного препарата зачастую осложняется серьезными побочными действиями, такими как: кардиомиопатия, обусловленной усиленной пероксидацией липидов. Эксперименты, проводимые на морских свинках и мышах с индуцированной лейкемией L-1210, в частности с карциномой, осложненной асцитом, являлись моделью комбинированного применения адриамицина и витамина С у животных. Инъекции витамина С (2 г/кг в сутки, интроперитонеально) способны препятствовать возникновению индуцированной адриамицином (15 мг/ кг) кардиомиопатии за счет способности снижения липидной пероксидации в сердце. Витамин С не оказывает эффекта на противораковое воздействие адриамицина, однако увеличивает продолжительность жизни животных, получающих препарат адриамицин в качестве лечения (Shimpo и соавт., 1991).

Моделью для тестирования комбинации онцовина и витаминотерапии послужили мыши, в клетки которых были инъецированы штаммы рака печени. Используемые при этом штаммы являлись резистентными к онцовину. настолько резистентными, что отсутствие эффекта лечения наблюдалось даже при десятикратном превышении терапевтической для человека дозы. Интраперитонеальное инъецирование витамина С (1 г/кг) и витамина К3 (10 мг/ кг) способствует повышению чувствительности опухолевых тканей и приводит к более продолжительному сроку жизни экспериментальных животных. В связи

с тем, что цитотоксический эффект подавляется каталазой, в процесс, вероятно, вступает двуокись водорода (H_2O_2). Несмотря на противораковый эффект каталазы проявление цитотоксического эффекта в отношении других тканей организма не наблюдается. Возможным объяснением этому является снижение концентрации каталазы, пероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы в опухолевых тканях и / или усиленное насыщение витамином С в опухолевых клетках (Тарер 1992).

Та же самая рабочая еще группа 5 лет назад занималась исследованием эффектов витамина С (1 г/кг) и витамина К3 (10 мг /кг) в виде инъекций до и после проводимой химиотерапии. Витамины инъецировались либо двукратно (за 24 и за 3 часа) до начала химиотерапии либо двукратно после химиотерапии. Витаминотерапия, в особенности интраперитонеальное введение перед химиотерапией, приводит к потенцированию цитотоксических эффектов, оказываемых на опухолевые ткани, не увеличивая одновременно с этим общее или органоспецифическое токсическое воздействие отдельных препаратов (Тарер 1987).

Эффекты комбинации цисплатина и витамина С были исследованы *in vivo* на мышах с далтоновской лимфомой. Изолированное использование цисплатина связано со значительным побочным действием, особенно нефротоксичностью препарата. Цисплатин был инъецирован интраперитонеально однократно в дозировке 4 мг /кг на десятый день после имплантации опухоли. При этом, назначение витамина С, растворенного в питьевой воде, последовало сразу же с момента имплантации опухоли. Экспериментальным животным назначали изолированное применение цисплатина, либо витамин С (в дозировке 370-413 мг /кг), либо их комбинацию (207-239 мг или 370 -413 мг /кг витамина С). Контроль осуществлялся по следующим параметрам: срок дожития, вес тимуса и селезенки, а также pH – показатель опухоли. Срок жизни экспериментальных животных в группах с изолированным применением либо витамина С либо цисплатина не имел существенных различий. Комбинированное применение витамина С в дозировке 207-239 мг /кг и цисплатина в 50% случаев привело к увеличению срока жизни экспериментальных животных с 35 дней (как при изолированном применении цисплатина, либо витамина С) до 45-50 дней. Срок жизни экспериментальных животных, оставленных без лечения, составлял 22 дня. Комбинированное применение цисплатина и витамина С в дозировке 370-413 мг /кг увеличило срок жизни в два раза у 70% животных, участвующих в эксперименте, а у 40% животных можно было наблюдать отсутствие признаков опухоли (Plasad и соавт. 1992).

Инфицирование экспериментальных мышей осуществлялось инъекционно, путем введения сильно пигментированных клеток меланомы B 16 и сильно инвазивных клеток метастазирующей B16 BL 6 меланомы. Экспериментальные животные получали диету, ограничивающую поступление тирозина и фенилаланина. Химиотерапия проводилась леводоп-метилловым эфиром. В качестве комбинации при данном виде химиотерапии применяли витамин С ,

разведенный в питьевой воде в дозировке прим. 129+/- 21 мг витамина С в расчете на одно животное. Адювантная витаминотерапия усиливала леводоп – метил-эфировую химиотерапию, опухоль уменьшалась в размере и становилась менее инвазивной, вторичные опухоли выглядели как инкапсулированные. Аккумуляция аскорбиновой кислоты в тканях опухоли сопровождалась усилением процессов пероксидации. Назначение дегидроаскорбата, особенно в комбинации с аскорбатом, проявило противоположные эффекты: рост опухоли ускорился, срок жизни животных уменьшился. В данном эксперименте на животных решающим моментом наряду с хемтерапией, проводимой леводоп - метиловым эфиром в комбинации с витаминотерапией, являлось использование питания, ограничивающего поступление аминокислот тирозина и фенилаланина (Meadows 1986 и 1991, Pierson 1985).

Интересную гипотезу выдвигает Rosen в отношении комбинации γ -интерферона и фактора некроза опухоли с витамином С. γ -интерферон и фактор некроза опухоли для генерации терапевтического действия сочетаются с гипертермией всего тела (40°C – в течение 30 минут). Вследствие высокой токсичности применение фактора некроза опухоли для лечения людей ограничено. Для снижения токсичности автор гипотезы считает адьювантное назначение витаминотерапии целесообразным дополнением вышеописанного метода лечения. Данная гипотеза, однако, должна еще найти свое экспериментальное подтверждение (Rosen, 1992).

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ВИТАМИНОТЕРАПИИ

Большинство цитостатиков, оказывают цитотоксическое действие на опухолевые ткани благодаря способности генерировать радикалы. В результате снижается антиоксидантный потенциал организма. Проявление некоторых побочных действий, вызванных химиотерапией, основываются на повышении уровня радикалов в тканях. Так, индуцированную адриамицином кардиомиопатию можно объяснить повышением уровня липидной пероксидации. Теоретически существует вероятность того, что дополнительный прием антиоксидантов приводит к уменьшению данного побочного действия, обусловленного усиленным синтезом радикалов. Вышеописанные эксперименты на животных являются первыми доказательствами, подтверждающими целесообразность этого терапевтического подхода. В особенности это касается индуцированной приемом адриамицина случаев кардиомиопатии, проявления которой удается редуцировать при адьювантном приеме витамина С в качестве антиоксидантного средства.

Критики адьювантного применения антиоксидантов указывают на возможное снижение терапевтического эффекта химиотерапии. Все предпринятые до настоящего момента экспериментальные исследования на животных не выявили никаких доказательств в этом отношении. Так, не отмечается ослабления терапевтического воздействия адриамицина при комбинации с витамином С в эксперименте на животных, а комбинация витамина С с витамином К3 даже повышает чувствительность опухолевых тканей к онцовину. Кроме того,

в последующих экспериментах адьювантная терапия витамином С в комбинации с цисплатином даже увеличивала продолжительность жизни. Впрочем, данные результаты можно трактовать только лишь как предварительно полученные сведения. В настоящее время отсутствуют какие-либо дальнейшие исследования взаимовлияния фармакокинетики и фармакодинамики определенных цитостатических препаратов в комбинации с адьювантным назначением высокодозированного витамина С. Таким образом, в связи с тем, что механизмы действия, время периода полураспада и т.д. цитостатических препаратов являются различными, сделать обобщающие выводы не представляется возможным.

Pauling и Cameron, в своей книге о раке и витамине С, вышедшей в 1993 году, вступают в дискуссию по этому вопросу. При этом они не подвергают сомнениям снижение побочных эффектов при комбинированном назначении высокодозированного витамина С. Однако, они указывают на дифференциацию при паллиативной и лечебной химиотерапии. В то время как адьювантное назначение витамина С при паллиативной химиотерапии осуществляется с целью уменьшения побочных эффектов, в случае проведения лечебной химиотерапии надо быть более осторожными. Для снижения потерь эффективности в действии химиопрепаратов при проводимом лечении авторами рекомендуется применение витаминотерапии вне цикла химиотерапии. Вместо назначения витаминотерапии непосредственно во время проведения очередного цикла химиотерапии, следует назначать витамин С в паузах между химиотерапией, что должно способствовать восстановлению, сниженного вследствие болезни и химиотерапии, уровня витамина С в организме.

В настоящее время отсутствуют какие-либо клинические исследования, позволяющие дать рекомендации относительно изменения способов выведения, периода полураспада или терапевтического воздействия химиотерапевтических препаратов под воздействием витамина С.

На этом основании наиболее целесообразным представляется назначение витамина С в периодах между химиотерапевтическими циклами, а не их комбинирование.

ХИМИОТЕРАПИЯ - ВРАЧЕБНЫЙ ОПЫТ

Поскольку отсутствуют клинические данные о возможном взаимодействии, лечение высокодозированными препаратами витамина С должно быть разнесено по времени с курсами химиотерапии (в зависимости от периода полувыведения химиотерапевтического препарата от 1 до 3 дней).

Предоставленные сведения можно расценивать лишь как исходные, поскольку используемые химиотерапевтические препараты значительно различаются по времени полувыведения и механизмам действия. Кроме того, вид опухоли (например: гормонально зависимая или не гормонально зависимая опухоль) в этой связи также имеет большое значение.

Используемая дозировка для инфузионного введения витамина С уста-

навливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от картины заболевания и состояния больного. В этой связи, необходимо учитывать показатели картины крови, показатели деятельности почек и общее состояние пациента.

В соответствии с врачебным опытом, в качестве целесообразной дозировки применения препарата высокодозированного витамина С рекомендуется следующая: 7,5 г витамина С на одно инфузионное введение, три раза в неделю.

После проведения инфузии необходимо назначать витамин С перорально. При этом дозировка препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от состояния желудка и переносимости.

РЕЗЮМЕ: Уровень витамина С в плазме крови значительно снижается в ходе проводимой химиотерапии. В исследованиях, проводимых *in vitro* на человеческих опухолевых штаммах, было показано, что витамин С действует как синергист в отношении различных химиотерапевтических препаратов. Суммарный эффект комбинированной ингибирующей терапии значительно выше, чем сумма эффектов, достигаемая при изолированном применении препаратов.

Сходные данные были получены при проведении исследований *in vivo* на животных. В некоторых экспериментальных моделях адьювантное, чаще всего интраперитонеальное назначение витамина С приводило к усилению ингибиторных эффектов химиопрепаратов и редуцированию достаточно тяжелых побочных действий.

В настоящее время отсутствуют какие-либо исследования, затрагивающие вопросы фармакокинетики и фармакодинамики химиопрепаратов на фоне приема высокодозированного витамина С. С целью предупреждения нежелательного взаимовлияния рекомендовано сохранять временной интервал в применении химиопрепаратов и высокодозированного витамина С. Временной интервал должен соблюдаться с учетом времени полураспада и механизма действия химиопрепарата.

ЛЕЧЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Первые исследования для определения эффектов адьювантной витаминотерапии на фоне лучевой терапии были предприняты на животных, в частности на мышах. Интраперитонеальные инъекции витамина С (4,5 г/кг с бикарбонатом натрия на фоне pH 7,35) проводимые за 50 минут до начала облучения сопровождалась четкой положительной динамикой. При этом кожные реакции, сопровождающие облучение были уменьшены (skin reaction dose RD 50% увеличилась с 46,4 Pг до 55,7 Pг), радиопротекция костного мозга была также улучшена под влиянием витамина С (LD 50%/30 увеличилось с 7,2 Gy до 8,5Gy). На фоне инъецирования высокодозированным витамином С переносимость облучения нормальными тканями повысилась примерно на

20% без дополнительного увеличения дозы облучения, необходимой для удаления опухоли (фибросаркомы). Этот факт позволяет сделать предположение, что витамин С действует дифференцированно по отношению к нормальным и опухолевым тканям. Несмотря на то, что было продемонстрировано радиопротекторное действие витамина С на кожу и костный мозг, прежде чем метод найдет свое клиническое применение, необходимы дополнительные исследования воздействия витамина С на чувствительные к облучению ткани, например, на спинной мозг, почки, мозг и легкие (Okunieff 1991).

РЕЗЮМЕ: Первые исследования в этой области, проведенные на животных позволяют предположить, что адьювантные инъекции витамина С повышают толерантность нормальных тканей к облучению (кожа и костный мозг), без изменения дозы облучения, необходимой для редукции опухолевой ткани.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА С ПРИ КАРЦИНОМЕ ГРУДИ

В декабре 2005 года в Германии состоялась конференция, посвященная использованию витамина С в онкологии, на которой А. Брашосс (ведущий врач отдела клинических исследований, фирма «PASCOE») выступил с сообщением: «Эффективность витамина С-инъектопас 7,51 г в адьювантной терапии карциномы груди».

В публикуемых материалах мы сочли возможным привести выдержки из его доклада:

Витамин С – это не только важный фактор предупреждения опухолевых заболеваний, но и составная часть адьювантной терапии их.

В период с ноября 2003 по август 2004 года были собраны данные из 32 онкоцентров о пациентках с карциномой груди, лечившихся с 1992 по 2002 годы.

Было проведено ретроспективное, эпидемиологическое исследование когорт по методу Good Epidemiological Practice в соответствии с рекомендациями для качественных клинических исследований (ICH - GCP) и руководства Немецкого эпидемиологического общества.

Обследованный коллектив состоял из когорт пациенток с первоначальной, не метастазирующей карциномой груди и из больных с прогрессирующей карциномой молочной железы. Все пациентки после установления диагноза были прооперированы и затем получали адьювантную противоопухолевую терапию или пассивно наблюдались. Были документированы данные 788 пациенток (409 в проверочной группе и 379 – в контрольной). Проверочная группа получила препарат витамина С - инъектопас 7,51 г в виде внутривенного вливания. При этом терапия высокими дозами витамина С могла уже начинаться пре- и периоперативно или же в послеоперационном периоде. В контрольной группе никакая терапия препаратом витамина С-инъектопас не проводилась.

Первоначальным целевым критерием эффективности была разница между состоянием полного излечения симптомов и болезненными симптомами, обусловленными самим заболеванием и терапией, в период от начала до конца адьювантной онкологической терапии при сравнении проверочной и контрольной группы.

Количество излеченных симптомов в проверочной группе с витамином С-инъектопас 7,5 г значительно превосходило количество излеченных симптомов в контрольной группе, в частности относительно тошноты и рвоты, отсутствия аппетита, желудочно-кишечных симптомов, головной боли, усталости, слабости и истощения, депрессии, раздражительности, нарушения сна.

Рассмотрение возможных побочных явлений показало, что вероятность от одного или нескольких побочных явлений при обычной онкологической терапии, у пациенток в проверочной группе с витамином С была значительно ниже, чем в контрольной группе.

В отношении общего состояния, индекса Карнофского и общего психического состояния по ECOG группа с витамином С показала клинически и статистически существенно лучшие результаты, что снизило необходимость домашнего ухода и необходимость повторной госпитализации, а также её продолжительность, в среднем, на неделю.

Заключение онкологов относительно эффективности лечения показало, что применение витамина С в 83% случаев у пациенток наблюдалось благоприятное течение заболевания: у них либо отсутствовали симптомы, либо было их отчётливое улучшение. В контрольной группе у 21 % пациенток отмечалось даже ухудшение симптомов.

Как маркер долгосрочной эффективности лечения были изучены длительность ремиссии и безрецидивный интервал (смотри рис. 1, 2), а также время до появления метастазов и вызванного опухолью летального исхода. В проверочной группе было выявлено существенно меньше оценённого риска пострадать от прогрессирования опухоли или её рецидива. Время до развития метастазов или до летального исхода в обеих группах значительно не отличалось.

Оценка критериев надёжности и совместимости витамина С-инъектопас 7,5 г с общепринятой онкологической терапией оказалась очень положительной: побочные явления от использования высоких доз витамина С проявились только у 2 пациенток (0,49%). Переносимость обычной онкологической терапии в случае её применения с лечением витамином С –7,5 г оценивалась лечащими врачами как «хорошая» и «очень хорошая» – 98,8% в проверочной группе против 53,1 – в контрольной.

Следующим пунктом проведённого исследования являлся анализ тактики лечения высокими дозами витамина С. Все пациентки из проверочной группы получали в послеоперационном периоде препарат витамина С, причём внутривенные вливания препарата начинались, в основном, после окончания курса лучевой терапии (44,3%), и проводилось скорее параллельно с гормональной терапией (27,4%) и с химиотерапией (22,7%), то есть, инфузионные вливания проводились между отдельными циклами химиотерапии.

Витамин С - инъектопас® 7,5 г при карциноме груди (ИТТ) длительность ремиссии
 HR(юстир.)=0,53(0,33-0,86); p=0,010

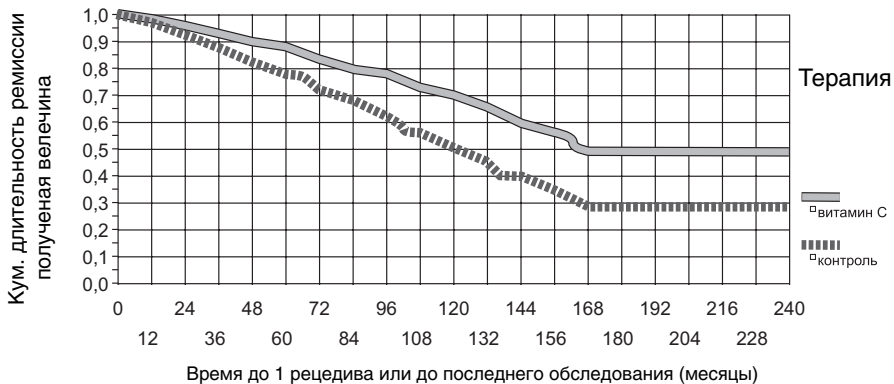


Рис.1 Длительность ремиссии

Витамин С - инъектопас® 7,5 г при карциноме груди (ИТТ)
 безрецидивный интервал (от операции до 1 рецидива)
 HR(adjust.)=0,42(0,23-0,76); p=0,004

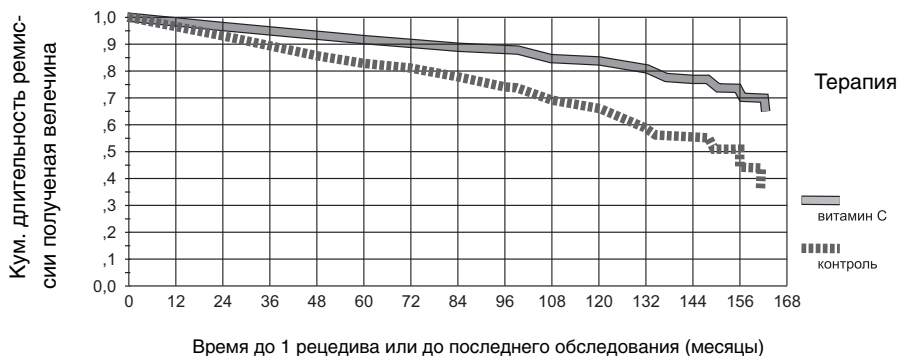


Рис.2 Безрецидивный интервал

Препарат витамина С применялся, в среднем, 2,36 раз в неделю, максимально до 4 в этот же срок. В течение всего лечения пациентки получили до 38,22 вливаний со средней общей дозой 268,623 грамм витамина С.

Заключение.

Исследование показало, что адьювантная терапия высокими дозами витамина С принадлежит к важным дополнительным методам лечения в ранней стадии онкологического заболевания (в течение первого года после установления диагноза). Этот метод лечения не только поддерживает обычную онкологическую терапию в борьбе против опухоли, но и значительно улучшает болезненные симптомы, обусловленные самим опухолевым заболеванием и

применяемой терапии. Улучшается и качество жизни – очень важный критерий в современной онкологии.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ, ОПИСАННЫЕ В ЛИТЕРАТУРЕ

АДЕНОКАРЦИНОМА ПОЧЕК

Случай 1: Пациент 70 лет (Riordan и соавт., 1990)

Анамнез: 1985 головные боли (с правой стороны), сильная гематурия, рентгенограмма и компьютерная томография выявили маленький камень в почках (справа) и солидное образование, занимающее место в нижнем полюсе правой почки. В декабре 1985 года на основании подозрения на аденокарциному последовала полная нефрэктомия (справа). Гистологическое и патологическое исследование подтвердило аденокарциному. Через 3 месяца после операции на рентгенограмме и КТ выявлены множественные очаги в легких. Отдельные очаги выявляются и в печени. Биопсия была отклонена. Диагностирована периаортальная лимфоаденопатия.

Лечение: Согласно пожеланию пациента вместо традиционной химиотерапии и гормональной терапии, проводилось лечение высокодозированным витамином С. 30 г витамина С + 250 мл лактатного раствора Рингера вводилось дважды в неделю внутривенно (60 капель в минуту). Через 7 месяцев назначение было сокращено и ограничилось однократной инъекцией в неделю. Через 8 месяцев пациенту было назначено 15 г витамина С + 250 мл лактатного раствора Рингера (с добавлением магнезии) один раз в неделю сроком на 6 месяцев. В дальнейшем было назначено 30 г витамина С внутривенно с нерегулярным временным интервалом лечения.

Динамика: В апреле 1986 пациент чувствует себя относительно удовлетворительно. На рентгенграмме и КТ выявляет отчетливое уменьшение патологических очагов. Лимфоаденопатия полностью редуцирована. Таким образом, в данном случае, речь шла: либо о вирусной инфекции, проявляющейся пульмональными очагами и осложненной периаортальной лимфоаденопатией, либо очаги были метастазами оперированной аденокарциномы почки, чувствительными к терапии витамином С. В июле 1986 года на рентгенограмме картина полной редукции всех пульмональных очагов. Данные за метастазы в легкие, печень или в лимфатические узлы не обнаружены. Через 3,5 года контрольное исследование не явило никаких данных, указывающих на метастазирование.

РЕТИКУЛОСАРКОМА – ДВЕ СПОНТАННЫЕ РЕМИССИИ

Случай 2: Пациент 42 года (Campbell и Cameron, 1991)

Анамнез: первое лечение в июле 1973 года. В течение двух месяцев прогрессирующая слабость, потеря веса, потливость ночью и и очаг в легких справа. Отсутствие возможности установить однозначный клинический диагноз. В связи с резким ухудшением общего состояния пациента в середине октября 1973 года – госпитализация. К вышеописанным симптомам добавилась обширная цервикальная, супраклавикулярная (справа) и аксиллярная (справа) лимфоаденопатия, сплено- гепатомегалия, радиологические признаки медиастинального увеличения и плевральный очаг справа. При гистологическом исследовании увеличенного лимфатического узла справа было выявлено полное замещение нормальной структуры ткани клетками ретикулоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов. Гистологическая картина соответствует злокачественной лимфоме с преобладанием ретикулоцитов, что позволяет классифицировать эту ретикулоэндотелиальную опухоль как ретикулоклеточную саркому или как недифференцированную лимфосаркому.

Лечение: Радио – и химиотерапия, которые из-за отсутствия свободного места в клинике были проведены несвоевременно. С 10 октября было начато лечение высокими дозировками витамина С. 10 г аскорбиновой кислоты внутривенно в течение последующих десяти дней. После этого было назначено оральное применение витамина С: 10 г ежедневно.

Динамика: В течение первых десяти дней субъективное улучшение общего состояния пациента. Увеличенные до начала лечения селезенка, печень и лимфоузлы более не пальпируются. По прошествии 14 дней на рентгенограмме значительное уменьшение медиастинального увеличения. На 22 день лечения – рентгенограмма без патологических особенностей. В январе 1974 пациента вывели на работу.

Лечение: В январе 1974 были уменьшены дозировки перорально применяемого витамина С до 7,5 г в сутки и до 5 г в сутки в феврале, в марте до 2,5 г, и в апреле лечение было отменено.

Анамнез: В мае возобновились жалобы на нарастающую слабость. На рентгенограмме новое хилиарное увеличение лимфатических узлов и повторное образование очага в легких справа.

ЛЕЧЕНИЕ: 10 Г ВИТАМИНА С В ДЕНЬ ПЕРОРАЛЬНО.

Динамика: Через две недели отсутствие положительной динамики. На рентгенограмме медиастинальное увеличение и рост образования в легких.

Лечение: Витамин С 20 г в день внутривенно в течение 14 дней. В заключение 12,5 г витамина с в сутки перорально.

Динамика: улучшение состояния возникает значительно медленнее, чем во время первого курса лечения. В ноябре 1974 на рентгенограмме определяются нормальные структуры. В последующие годы – 13 лет- пациент получает

ежедневно 12,5 г витамина С в сутки и обследуется каждые 4-6 месяцев.

В сентябре 1976 при пальпации в передней цервикальной области выявляются небольшие уплотнения, при биопсии выявлена инкапсулированная папиллярная аденокарцинома щитовидной железы.

ЛЕЧЕНИЕ: ПРОВЕДЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РАДИО-ЙОД-ТЕРАПИИ

Динамика: Отсутствие проявления признаков карциномы щитовидной железы.

Примечание: В октябре после 13-летнего ежедневного приема витамина С в дозе 12,5 г пациент отменяет дальнейший прием препарата. Дальнейшее наблюдение (до момента публикации статьи в 1991 году) не выявило каких-либо значимых изменений в состоянии здоровья этого пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson, R. American Society for Clinical Nutrition 53, 358-61 (1991)
- Bayer, W.; Schmidt, K Vitamin C. In: Vitamine in Prävention und Therapie, 237-264, Hippokrates Verlag, Stuttgart (1991)
- Brubacher, G.; Gey, K.F.; Stähelin, H.B. VitaMinSpur 2, 188-192 (1987)
- Block, G. Am. Soc. Clin. Nutr. 53, 270-82 (1991a)
- Block, G. Am J. Clin Nutr 54, 1310-14 (1991b)
- Cahill, R.J.; O'Sullivan, K.R.; Mathias, P.M.; Beatti, S.; Hamilton, H.; O'Morain, C. Gut 34, 963-967 (1993)
- Cameron, E. Medical Hypotheses 36, 190 - 194 (1991)
- Cameron, E.; Pauling, L. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 4538 - 42 (1978)
- Campbell A; Jack T; Cameron E. Oncology 48 (6), 495-7 (1991)
- Cheraskin, E.; Ringsdorf, W.M.; Sisley, E.L. In: Vitamin C- so nötig wie Sauerstoff, Hörnemann Verlag, Bonn (1985)
- De Loecker, W.; Janssens, J.; Bonte, J.; Taper, H.S. Anticancer Res. 13, 103-6 (1993)
- Dunham, W.D.; Zuckerkandl, E.; Reynolds, R.; Willoughby, R.; Marcuson, R.; Barth, R.; Pauling, L. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 7532-6 (1982)
- Frei, B.; England, L.; Ames, B. N. Proc. Natl. Acad. Sci. 86, 6377 - 6381 (1989)
- Hanck, A. In: Vitamins in medicine recent therapeutic aspects, 87 - 104, Hans Huber Publishers, Bern (1983)
- Helgestad-J; Pettersen-R; Storm-Mathisen-I; Schjerven-L; Ulrich, K.; Smeland, E.B.; Egeland, T.; Sorskaard, D.; Brogger, A.; Hovig, T.; Eur. J. Haematol. 44, 9-17 (1990)
- Henson, D.E.; Block, G.; Levine, M. J. Natl. Cancer Inst. 83, 547-550 (1991)
- Hoffer A; Pauling L J. Orthomolecular Med. 8/3, 157-167 (1993)
- Jackson, J. A.; Riordan, H. D.; Hunninghake, R. E.; Riordan, N. J. Orthomolecular Medicine 10 (2), 87 (1995)
- Jacob, R.A.; Kelley, D.S.; Pianalto, F.S.; Swendseid, M.E.; Henning, S.M.; Zhang, J.Z.; Ames, B.N.; Fraga, C.G.; Peters, J.H. Am J Clin Nutr. 54, 1302-9 (1991)
- Kao, T.L.; Meyer, W.J.; Post, J.F. Cancer Lett. Jun 15, 70 (1-2), 101-6 (1993)
- Kurbacher, C.M.; Wagner, U.; Kolster, B.; Andreotti, P.E.; Krebs, D. (noch nicht veröffentlicht, Cancer Lett.)
- Leung, P.Y.; Dunham, W.B.; Tsao, C.S. In Vivo 6, 33-40 (1992)
- Leung, P.Y.; Miyashita, K.; Young, M.; Tsao, C.S. Anticancer Res. 13 (2), 475-80 (1993)
- Liehr, J.G. Am J Clin Nutr. 54, 1256-60 (1991)
- Liu, T.; Soong, S.J.; Wilson, N.P.; Craig, C.B.; Cole, P.; Macaluso, M.; Butterworth, C.E. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2,525-30 (1993)
- Lode, H.N.; Bruchelt, G.; Zinsser, D.; Baader, S.L.; Rieth, A.G.; Schade, U.F.; Niethammer, D. Anticancer-Res. 14, 1903-6 (1994)
- Lupulescu, A. Internat. J. Vit. Nutr. Res. 61, 125-129 (1991)

- Marcus, S.L.; Petrylak, D.P.; Dutcher, J.P.; Paietta, E.; Ciobanu, N.; *Am. J. Clin. Nutr.* 54 (6 Suppl), 1292-1297 (1991)
- Meadows, G.G.; Abdallah, R.M.; Starkey, J.R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 16, 229-36 (1986)
- Meadows, G.G.; Pierson, H.F.; Abdallah, R.M. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 1284-91 (1991)
- Medhat, A.M.; el Din Abdelwahab, K.S.; el Aaser, A.A.; al Nagdy, S.A. *Tumori* 31, 77(5), 372-8 (1991)
- Moertel, C.G.; Fleming, T.R.; Creagan, E.T.; Rubin, J.; O'Connell, M.J.; *N. Engl. J. Med.* 312, 137-41 (1985)
- Okunieff, P. *Am J Clin Nutr.* 54, 1281-3 (1991)
- Park, C.H.; Amare, M.; Savin, M.A.; Hoogstraten, B. *Cancer Research* 40 1062-1065 (1980)
- Park, C.H. *Cancer research* 45, 3969-73 (1985)
- Park, C H.; Kimler, B.F. *Am J Clin Nutr* 54, 1241-6 (1991)
- Pauling, L.; Nixon, J.C.; Stitt, F.; Marcuson, R.; Dunham, W.B.; Barth, R.; Bensch, K.; Herman, Z.S.; Blaisdell, B.E.; Tsao, C.; Prender, M.; Andrews, V.; Willoughby, R.; Zuckerkandl, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 5185-9 (1985)
- Peterkofsky, B. *Am. J. Clin. Nutr.* 54 (6 Suppl.), 1135-40 (1991)
- Pierson, H.F.; Meadows, G.G. *J. Natl. Cancer Inst.* 75,507-16 (1985)
- Potdar, P.D.; Kandarkar, S.V.; Sirsat, S.M. *Funkt. Dev. Morphol.* 2 (3), 167-72 (1992)
- Potischman, N. *J. Nutrition* 123 (2 Suppl), 424-9 (1993)
- Pryor, W.A. *American Society for Clinical Nutrition* 53, 391-3 (1991)
- Roncucci, L.; Di-Donato, P.; Carati, L.; Ferrari, A.; Perini, M.; Bertoni, G.; Bedogni, G.; Paris, B.; Svanoni, F.; Girola, M. *Dis. Colon. Rectum.* 36 (3), 227-34 (1993)
- Prasad SB; Giri A; Arjun J *Polish J. Pharmacol. Pharmacy* 44 (4), 383-91 (1992)
- Riordan HD; Jackson JA; Schultz M J. *Orthomolecular Med.* 5 (1), 5 - 7 (1990)
- Riordan, N.H.; Riordan, H.D.; Meng, X.; Li, Y.; Jackson, J.A. *Med. Hypotheses* 44, 207-13 (1995)
- Rosen, P. *Medical Hypotheses* 38, 257-8 (1992)
- Prinz, W.; Bortz, R.; Bregin, B.; Hersch, M. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 47, 248-256 (1977)
- Schorah, C.J.; Sobala, G.M.; Sanderson, M.; Collis, N.; Primrose, J.N. *American Society for Clinical Research* 53, 287-93 (1991)
- Shimpo, K.; Nagatsu, T.; Yamada, K.; Sato, T.; Niimi, H.; Shamoto, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Fujita, K. *Am J Clin Nutr.* 54, 1298-130 (1991)
- Singh, V.N.; Gaby, S.K. *American Society for Clinical Nutrition* 53, 386-90 (1991)
- Sobala, G.M.; Schorah, C.J.; Pignatelli, B.; Crabtree, J.E.; Martin, I.G.; Scott, N.; Quirke, P. *Carcinogenesis* 14 (2), 291-2 (1993)
- Steinmetz, K.A.; Potter, J.D.; Folsom, A.R. *Cancer Res.* 53 (3), 536-43 (1993)
- Tannenbaum, S.R.; Wishnok, J.S.; Leaf, C.D. *Am. Soc. Clin. Nutr.* 53, 247-50 (1991)

Taper, H.S.; de Gerlache, J.; Lans, M.; Roberfroid, M. *Int. J. Cancer.* 40,575-9 (1987)

Taper, H.S.; Roberfroid, M. *Anticancer Res.* 12,1651-4 (1992)

Tsao, C.S.; Dunham, W.B.; Leung, P.Y. *In vivo* 2, 147-50 (1988)

VanEenwyk, J.; Davis, F.G.; Colman, N. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 1(2), 119-24 (1992)

Weisburger, J.H. *American Society for Clinical Nutrition* 53, 226-37 (1991)

Werbach, M.R. *Nutritional Influences on illness*, S. 254, Keats Publishing, Inc., New Canaan, Connecticut 1990

Yang, W.X. *Chung. Hua. Chung. Lui. Tsa. Chih.* 14 (6), 407-410 (1992)