

© Коллектив авторов, 1996
УДК 616.329.18.73:612.015.6(575—772)

В. А. Драудин-Крыленко, Ю. В. Букин, Б. К. Поддубный,
Ю. П. Кувшинов, О. В. Воробьева, М. А. Шабанов

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА¹

НИИ канцерогенеза и НИИ клинической онкологии

Лечение предопухолевых заболеваний может служить одним из подходов к профилактике злокачественных новообразований. Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в России и в странах СНГ [3, 5, 6]. Атрофический гастрит (АГ) является фоновой патологией, повышающей риск заболевания раком желудка, особенно если он сопровождается развитием кишечной метаплазии (КМ), которую рассматривают в качестве первой морфологической стадии предопухолевых изменений атрофической слизистой оболочки желудка [14, 15]. Причины, вызывающие рак желудка, изучены недостаточно. К числу полиэтиологических факторов заболевания относят нитрозосоединения, инфицированность слизистой желудка *H. pylori*, пониженную кислотность желудочного сока, избыточное потребление соли, желчь, неадекватное содержание в пищевом рационе йода, дефицит β -каротина (β -К) и ряда витаминов-антиоксидантов [4, 14, 15, 22—24].

Ранее мы показали [2, 10], что β -К в дозе 20 мг в день при назначении больным АГ (без признаков КМ или при наличии КМ) вызывает в течение 3 нед значительное снижение в слизистой оболочке желудка аномально высокой активности орнитиндекарбоксилазы (ОДК) — ключевого фермента биосинтеза полиаминов, принимающего специфическое участие в процессах пролиферации и промоции опухолевого роста [9, 10, 19]. Активность ОДК значительно повышена по сравнению с нормой при предопухолевых изменениях слизистой оболочки пищевода [16] и толстой кишки [18, 20]. По нашим данным, активность ОДК в слизистой оболочке антрального отдела желудка больных АГ или больных АГ с признаками КМ, как правило, значительно превышает 40 ед. по сравнению с 4—12 ед. в норме и достигает максимальных значений (100—170 ед.) в опухолях желудка [7]. Учитывая, что аномально высокая активность ОДК может служить удобным биомаркером процесса промоции гастроканцерогенеза, а снижение активности этого фермента может указывать на ингибирование процесса промоции в слизистой оболочке желудка, мы в настоящей работе изучили потенциальную канцеропротекторную активность β -К, витамина Е и комплекса природных антиоксидантов при их сравнительно длительном назначении больным АГ. Неко-

V. A. Draudin-Krylenko, Yu. V. Bukin,
B. K. Poddubny, Yu. P. Kuvshinov,
O. V. Vorobyeva, M. A. Shabanov

THE STUDY OF NATURAL ANTIOXIDANTS AS A POTENTIAL MEANS OF GASTRIC CANCER PREVENTION¹

Research Institute of Carcinogenesis, Research Institute of Clinical Oncology

Treatment of premalignant lesions may be one of the approaches to cancer prevention. Gastric cancer is the second commonest malignancy in Russia and CIS [3, 5, 6]. Atrophic gastritis (AG) is a background pathology increasing the risk of gastric cancer incidence in particular if accompanied by intestinal metaplasia (IM) which is considered the first morphological stage of premalignant changes in atrophic gastric mucosa [14, 15]. Causes of gastric cancer are not yet clear. The disease polyetiologic factors include nitroso compounds, gastric *H. pylori* infection, decreased acidity of gastric juice, excessive salt consumption, bile, inadequate iodine content and deficiency of beta-carotene (B-C) and some vitamin antioxidants in the diet [4, 14, 15, 22-24].

We demonstrated previously [2, 10] that administration of B-C at 20 mg per day to AG patients (with or without IM) led to a considerable decrease within 3 weeks in the abnormally high activity of ornithine decarboxylase (ODC), a key enzyme in polyamine biosynthesis which plays a specific role in proliferation and tumor growth promotion [9, 10, 19]. ODC activity is increased in premalignant mucosal lesions of the esophagus [16] and colon mucosa [18, 20]. According to our data ODC activity in gastric antrum of patients with AG or with association of AG associated with IM is much greater than 40 units (as compared to 4-12 units in normal individuals) and reaches maximum (100-170 units) in gastric tumors [7]. Taking into account that the ODC abnormally high activity may be a useful biomarker of gastric carcinogenesis promotion, and decrease in the enzyme activity may be evidence of inhibition of the promotion in gastric mucosa we studied carcinoprotective potential of B-C, vitamin E and a complex of natural antioxidants in relatively long-term therapy of AG. Some of our findings were briefly reported previously [1].

Materials and Methods. The evaluation of efficacy of natural antioxidants as potential gastric carcinogenesis inhibitors was performed in two series of clinical studies at the Center and partially at the Endoscopy Department of Hospital No.5 in the town of Tula. In the first series 78 patients with AG (49 males aged 39-67 years and 28 females aged 42-65 years) were randomized in four groups with respect to gender and age. Each group of series I consisted of 11-13 men (mean age 53.5 ± 2.4 — 56.3 ± 3.6 years) and 7-8 women (mean age 52.4 ± 2.0 — 54.9 ± 2.9 years). In the second series 68 patients (41 males aged 40-72 years and 27 females aged 39-69 years) were randomized in four groups with respect to gender and age. Each group

¹ Работа частично поддержана грантами № 35000 и 35300 Международного научного фонда.

¹ The study was supported in part by the International Research Fund, grants No. 35000 and No. 35300.

торые из полученных результатов в краткой форме были сообщены ранее [1].

Материалы и методы. Исследование эффективности природных антиоксидантов в качестве потенциальных ингибиторов гастроканцерогенеза проведено нами в 2 сериях клинических наблюдений, выполненных на базе Центра и частично на базе эндоскопического отделения медсанчасти № 5 Тулы. Серия I включала 4 рандомизированные по полу и возрасту группы больных АГ, всего 78 человек (49 мужчин в возрасте 39—67 лет и 28 женщин в возрасте 42—65 лет). Каждая группа больных в I серии наблюдений включала 11—13 мужчин (средний возраст в группах $53,5 \pm 2,4$ — $56,3 \pm 3,6$ года) и 7—8 женщин (средний возраст в группах $52,4 \pm 2,0$ — $54,9 \pm 2,9$ года). Серия II включала 4 рандомизированные по полу и возрасту группы, всего 68 человек (41 мужчина в возрасте 40—72 года и 27 женщин в возрасте 39—69 лет). Каждая группа больных во II серии наблюдений включала 9—12 мужчин (средний возраст в группах $56,4 \pm 3,4$ — $58,2 \pm 3,8$ года) и 5—8 женщин (средний возраст в группах $53,6 \pm 3,1$ — $55,4 \pm 5,1$ года).

В I серии исследований больные получали антиоксиданты в виде их свежеприготовленных растворов в подсолнечном масле (10 мл в день однократно в течение 3 мес, за исключением случаев, отмеченных специально). При этом больные групп I и III получали соответственно 20 мг в день β -К или 50 мг (50 ME) dl- α -токоферола (а-ТФ) (препараты фирмы «Hoffmann—La Roche», Базель, Швейцария), больные группы II — 55 мг (50 ME) dl- α -токоферилацетата (а-ТФaac, «Hoffmann—La Roche», «Grenzach—Wyhlen», Германия), а больные группы IV — плацебо (10 мл рафинированного подсолнечного масла). Следует отметить, что в этой серии исследований 18 больных АГ с признаками КМ в группе I и 11 из 15 больных АГ с признаками КМ в контрольной группе IV получали дополнительно в течение 9 последующих месяцев β -К и соответственно плацебо с целью выявить возможную регрессию КМ под влиянием β -К. Больные с признаками КМ, получавшие β -К в течение 12 мес, были дополнительно обследованы через 3 мес после отмены β -К.

Во II серии исследований больные АГ ежедневно в течение 3 мес получали антиоксиданты в виде капсул, а именно: больные группы V — 400 мг (400 ME) природного витамина Е, содержащего 70% d- α -токоферола и около 30% смеси d- β -, d- γ - и d- δ -токоферолов («All Natural Pure E», «Klaire Laboratories Inc.», США), больные групп VI и VII — соответственно 1 и 2 капсулы антиоксидантного комплекса ОКСИ-ГАРД той же фирмы (одна капсула препарата ОКСИ-ГАРД содержит 3,4 мг витамина B₂, 66 мг α -ТФaac, 120 мг аскорбиновой кислоты, 6 мг β -К, 4 мг пиридоксаль-5'-фосфата, 50 мг восстановленного глутатиона, 100 мкг селена в виде селено-метионина и 80 мг таурина). Больные группы VIII (контроль) получали ежедневно 2 капсулы, содержащие плацебо. Все больные, включенные в исследование, были осведомлены о его целях и задачах и дали согласие в нем участвовать. Назначение препаратов проводилось слепым методом, больные и клиницисты, участвующие в исследовании, о характере назначенного препарата осведомлены не были. При подборе больных, их первоначальном и последующем обследовании брали кровь из вены для определения содержания β -К и витамина Е в плазме ранее описанным методом высокоскоростной жидкостной хроматографии [10], производились гастроскопия с использованием электронной эндоскопической системы «Evis-100» («Olympus», Япония) и взятие биоптатов из антрального отдела желудка. При первоначальном обследовании больных с целью подтверждения эндоскопического диагноза брали 2 биоптата для гистологического анализа и для определения возможной инфицированности *H. pylori* 1—2 биоптата. Перед назначением антиоксидантов сформированные группы больных обследовались более тщательно. В последнем случае бралось, как правило, 7—8 биоптатов на расстоянии 2—4 см от пилоруса: 1—2 биоптата для определения наличия *H. pylori* уреазным методом [8], 2 биоптата для определения активности ОДК и 4 биоптата для гистологического исследования из области малой и большой кривизны антральной части желудка и его боковых стенок. Следует, однако, отметить, что у 2 больных до и после лечения β -К из 4 взятых биоптатов для качественной оценки оказались пригодными только 2—3 биоптата. Соответственно в контрольной группе больных (плацебо) при первичном обследовании и спустя 12 мес из 4 взятых биоптатов пригодными для гистологического анализа оказались в 2 случаях лишь 2 биоптата. При оценке регрессии КМ учитывали как количество больных, у которых по сравнению с контролем КМ

of series II consisted of 9-12 men (mean age $56,4 \pm 3,4$ — $58,2 \pm 3,8$ years) and 5-8 women (mean age $53,6 \pm 3,1$ — $55,4 \pm 5,1$ years).

Patients in series I received antioxidants in fresh sunflower oil solution (at 10 ml daily for 3 month except cases specified). Patients of groups I and III received B-C at 20 mg daily or dl- α -tocopherol (A-T) (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) at 50 mg (50 IU). Patients of group II were given dl- α -tocopheryl acetate (A-TAc) (Hoffmann-La Roche, Grezsch-Wyhlen, Germany) at 55 mg (50 IU). Group IV received placebo (10 ml refined sunflower oil). It should be noted that in this experimental series 18 patients with AG and signs of IM from group I and 11 of 15 patients with AG and signs of IM in control group I received B-C and placebo, respectively, during the following 9 months in order to study possible IM regression under the effect of B-C. The patients with signs of IM treated with B-C for 12 months underwent another examination at 3 months following B-C discontinuation.

In series II patients with AG received antioxidant capsules daily for 3 months, as follows: group V: 400 mg (400 IU) natural vitamin E containing 70% of d- α -tocopherol and about 30% of d- β -, d- γ - and d- δ -tocopherol mixture (All Natural Pure E, Klaire Laboratories Inc., USA), groups VI and VII 1 or 2 capsules, respectively, of the OXY-GARD antioxidant complex of the same manufacturer (1 OXY-GARD capsule contains 3.4 mg vitamin B₂, 66 mg A-TAc, 120 mg ascorbic acid, 6 mg B-C, 4 mg pyridoxal 5'-phosphate, 50 mg reduced glutathione, 100 mcg selenium as seleno methionine and 80 mg taurine). Patients from group VIII (control) received 2 placebo capsules daily. All patients included in the study gave informed consent to participate. The study was carried out by blind protocol: neither patient nor clinician participants knew which of the drugs they were going to test. The patients underwent examination at selection, before and on therapy including assay of vein blood plasma B-C and vitamin E by HPLC as described elsewhere [10], gastroscopy using an Evis-100 (Olympus, Japan) electron endoscopic system and biopsy of gastric antrum. In the last investigation 7 to 8 bioptic specimens were taken at 2-4 cm from the pylorus of which 1-2 were used to detect *H. pylori* infection by urease method [8], 2 for assessment of ODC activity and 4 for histological study of tissue from greater and lesser curvatures and from lateral walls of stomach. Note, that only 2-3 of 4 bioptic specimens from 2 patients as taken before and after B-C therapy were fit for qualitative evaluation. Similarly, only 2 of 4 bioptic specimens taken at baseline and at 12 months of treatment in 2 cases of the control (placebo) group could be used for histological study. Evaluation of IM regression was made by the number of patients with IM-free bioptic specimens as compared to controls and by decrease in the total number of bioptic specimens with IM during treatment as compared to baseline.

H. pylori infection was discovered in 63-72% of cases. Study of OXY-GARD effect on AG patients was performed after specific antibacterial therapy by a standard protocol (De nol + metronidazole + tetracycline [11]). *H. pylori* effective eradication was accompanied by a 16% statistically significant decrease in ODC activity in atrophic gastric mucosa.

Evaluation of ODC activity by microradioisotopic technique using L-[1-¹⁴C] ornithine (specific radioactivity 52.7 mCi/mmol, Du Pont, Nen Products, USA) is described in detail in [10]. Enzyme activity was measured in units, i.e. pmol ¹⁴CO₂ per hour per mg protein determined by Lowry. Method accuracy at ODC activity above 35 units was within $\pm 5\%$ in our study.

To perform histological verification the tissue specimens were fixed in neutral 10% formalin and embedded in paraffin to make 5 mm sections. The sections were in part stained with hematoxylin and eosin, in part with alcian blue and erythrosin by Kreuberg. Diagnosis of AG was verified by the presence of typical thinned mucosal layer with small number of glandular elements. IM was diagnosed by the presence of Paneth cells and metaplastic epithelial non-secreting colunar cells with a border of microvilli similar to intestinal epithelium. The presence of prismatic cells similar to colonocytes among goblet cells was considered a sign of colonic metaplasia (CM) and discovered in some cases together with IM. Disappearance of cells typical of IM (or IM and CM) was regarded regression of early premalignant lesions. Signs of mild dysplasia detected in some cases were reactive and disappeared spontaneously independent of antioxidant effects. These events were not taken into consideration in this study.

Statistical analysis of differences was performed using bilateral *t*-test for mean values in groups compared. The tables and the text present mean values with standard deviations ($\pm$ SD). Pearson test

в биоптатах не обнаруживалась, так и снижение в процессе лечения общего числа биоптатов с КМ по отношению к исходному.

Инфицированность *H. pylori* в обследованных группах больных была обнаружена в 63—72% случаев. Изучение действия ОКСИ-ГАРД на больных АГ проводили после предварительной специфической антибактериальной терапии одним из стандартных методов (де-нол + метронидазол + тетрацилин [11]). Эффективная элиминация *H. pylori* сопровождалась заметным, статистически достоверным снижением активности ОДК в атрофической слизистой оболочке желудка в среднем на 16%.

Детали определения активности ОДК микрорадиоизотопным методом с использованием L-[1-¹⁴C]орнитина (удельная радиоактивность 52,7 МКи/ммоль, «Du Pont», «Nen Products», США) изложены ранее [10]. Активность фермента выражали в единицах, принимая за 1 единицу образование 1 пмоль ¹⁴CO₂ за 1 ч в расчете на 1 мг белка, который определяли по методу Лоури. Точность метода при активности ОДК выше 35 ед., наблюдавшаяся в нашем исследовании, лежала в пределах $\pm 5\%$.

Для гистологической верификации диагноза образцы ткани фиксировали в нейтральном 10% формалине, заливали в парафин и приготавливали срезы толщиной 5 мкм. Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином, часть — альциановым синим и эритрозинном по Kreiberg. Диагноз АГ подтверждался при наличии типичного истонченного слоя слизистой с весьма малым количеством железистых элементов. Наличие КМ диагностировалось по присутствию клеток Панета и несекретирующих столбчатых клеток метастатического эпителия, имеющих кайму из микроворсинок, напоминающих по виду кишечный эпителий. Присутствие среди бокаловидных клеток призматических клеток, сходных с колоноцитами, оценивалось как признак толстокишечной метаплазии (ТКМ), которая наблюдалась в единичных случаях наряду с КМ. Исчезновение клеток, типичных для КМ (или клеток, типичных для КМ и ТКМ), расценивалось как регрессия ранних предопухолевых изменений. Наблюдавшиеся у отдельных больных признаки слабовыраженной дисплазии носили реактивный характер, спонтанно исчезали вне зависимости от действия антиоксидантов и в работе не учитывались.

Статистический анализ полученных данных проводили, используя двусторонний *t*-тест для определения различий между средними величинами ($\bar{x}$) в сравниваемых группах. В таблицах и тексте приведены средние величины и их стандартные отклонения ($\pm SD$). Критерий Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса был использован для анализа статистической достоверности частоты регрессии предопухолевых изменений при длительном назначении β -К. Статистический анализ проводили с использованием компьютерной программы Stat Grafics.

Результаты и обсуждение. Назначение больным β -К приводило в течение 3 мес к статистически достоверному повышению его исходного содержания в плазме крови приблизительно в 10 раз (в среднем с $0,10 \pm 0,07$ до $1,02 \pm 0,43$ мкг/мл); указанный эффект сопровождался статистически достоверным снижением активности ОДК в слизистой оболочке желудка на 46% (табл. 1). Назначение больным α -ТФац или α -ТФ в ежедневной дозе 50 МЕ вызывало через 3 мес повышение исходных весьма низких величин содержания витамина Е в крови до физиологической нормы (с $4,43 \pm 0,81$ — $4,82 \pm 1,20$ до $9,51 \pm 1,73$ — $11,80 \pm 2,40$ мкг/мл), что не сопровождалось статистически достоверным снижением активности ОДК в слизистой оболочке желудка (см. серию I в табл. 1). В отличие от низких доз витамина Е, α -ТФ в высоких дозах (400 МЕ в день) вызывал в течение 3 мес повышение содержания витамина Е в плазме крови больных с величин, характерных для физиологической нормы, до весьма высокого уровня (с $8,02 \pm 1,73$ до $17,41 \pm 2,30$ мкг/мл; при этом активность ОДК в слизистой оболочке желудка статистически достоверно снижалась на 44% (см. серию II в табл. 1). Назначение больным антиоксидантного комплекса

(chi square) with Yates correction was applied in analysis of statistical significance of rate of premalignant change regression as a result of long term therapy with B-C. The statistical analysis was based on the Stat Graphics computer program.

Results and Discussion. B-C administration during 3 months led to an about 10-fold rise in its plasma concentration (from 0.10 ± 0.07 to 1.01 ± 0.43 mcg/ml on the average); this effect was accompanied by a 46% statistically significant decrease in ODC activity in gastric mucosa (see Table 1). Administration of A-TAc or A-T at daily dosage 50 IU led after 3 months to normalization of blood vitamin E content which was rather low at baseline (from 4.43 ± 0.81 — 4.82 ± 1.20 to 9.5 ± 1.73 — 11.80 ± 2.40 mcg/ml) which was not accompanied by a significant decrease in activity of ODC in gastric mucosa (see series I in Table 1). Unlike low dose vitamin E, high dose (400 IU daily) A-T induced rise in plasma vitamin E content from physiologically normal to rather high levels (from 8.02 ± 1.73 to 17.41 ± 2.30 mcg/ml); gastric mucosal ODC showing a statistically significant decrease of 44% (see series II in Table 1). Administration of the OXY-GARD antioxidant complex at 1 or 2 capsules per day led to a 6- and 10-fold respective rise in plasma B-C within 3 months of treatment (from 0.13 ± 0.07 to 0.78 ± 0.32 mcg/ml at the 1 capsule dosage and from 0.11 ± 0.06 to 1.12 ± 0.23 mcg/ml at the 2 capsule dosage); plasma vitamin E concentration rose 1.6- and 2.3-fold, respectively (from 6.04 ± 0.99 to 9.76 ± 1.01 mg/ml at daily administration of 1 capsule and from 5.91 ± 0.75 to 13.80 ± 1.65 mcg/ml at 2 capsules daily). OXY-GARD at 1 or 2 capsules per day reduced in a statistically significant manner gastric mucosal ODC by 23 and 48%, respectively, as compared to baseline (see series II in Table 1). B-C, vitamin E and ODC activity failed to demonstrate statistically significant changes in both control groups.

Our findings prove that relatively high dose B-C, vitamin E and antioxidant complex (OXY-GARD 2 capsules) induced a similar, almost two-fold, reduction of abnormally high ODC activity in atrophic gastric mucosa free from IM signs or in the presence of premalignant changes. We suppose that high dose antioxidants may block gastric carcinogenesis promotion both at early stage (prior to appearance of first morphological signs) and at the IM stage.

Administration of high dose antioxidants during 3 months was accompanied by objective and subjective amelioration of gastric mucosa condition (disappearance of gastric pain, better appetite, disappearance of mucosal erosion and hemorrhage). Of note that administration of B-C at 20 mg daily for another 9 months to 18 patients with AG and IM signs (group I, Table 1) caused IM regression in 50% of the cases (in 9 of the 18 patients, the response rate 26-74% at 95% confidence interval). There was no IM regression in 11 control AG patients with IM receiving placebo for 12 months (see Table 2). The partial IM regression was confirmed by comparison of IM frequency in patients' bioptic specimens before and after treatment with B-C. In 18 patients IM was detected in 57 of 69 (83%) specimens before and in

Таблица 1

Table 1

Влияние природных антиоксидантов на активность ОДК в слизистой оболочке желудка у больных АГ с признаками предопухолевых изменений (КМ). Больные получали антиоксиданты ежедневно в течение 3 мес в указанных дозах
 Effect of natural antioxidants on ODC activity in gastric mucosa in patients with AG and signs of premalignant changes (IM). The patients received the antioxidants at doses specified, daily, during 3 months

Антиоксидант и доза	Число больных в группе		Активность ОДК		
			единицы ($\chi \pm SD$)		в % к исходной активности
	всего	с КМ	исходная	через 3 мес	
Серия I / Series I					
Масляные растворы / Oil solutions					
I β -К, 20 мг / I B-C, 20 mg	20	16	57,8 $\pm$ 4,9	31,2 $\pm$ 6,3	54*
II α -ТФац, 55 мг / II A-ТАс, 55 mg	20	14	53,9 $\pm$ 4,7	47,1 $\pm$ 4,0	87
III α -ТФ, 50 мг / III A-T, 50 mg	18	11	55,1 $\pm$ 7,2	46,4 $\pm$ 5,5	84
IV Контроль 1 плацебо (10 мл масла) IV Control 1, placebo (10 ml oil)	20	15	52,7 $\pm$ 5,5	51,6 $\pm$ 4,0	97
Серия II / Series II					
Капсулы / Capsules					
V α -ТФ, 400 мг, 1 капсула V A-T, 400 mg, 1 capsule	18	14	56,6 $\pm$ 6,3	31,9 $\pm$ 6,1	56*
VI ОКСИ-ГАРД, 1 капсула VI OXY-GARD, 1 capsule	14	5	61,0 $\pm$ 3,6	46,9 $\pm$ 2,8	77**
VII ОКСИ-ГАРД, 2 капсулы VII OXY-GARD, 2 capsules	20	6	61,2 $\pm$ 3,5	31,8 $\pm$ 2,2	52*
VIII Контроль 2 плацебо (2 капсулы) VIII Control 2, placebo (2 capsules)	16	4	58,4 $\pm$ 4,7	60,3 $\pm$ 5,1	103
Antioxidant and dose	total	with IM	baseline	at 3 months	as percentage of baseline
	No. of patients in groups		units (mean + SD)		
			ODC activity		

* $p < 0,01$; снижение в процентах по сравнению с исходной величиной / percentage of decrease as compared to baseline.

** $p < 0,05$.

ОКСИ-ГАРД в количестве 1 или 2 капсул в день вызывало через 3 мес повышение содержания β -К в плазме крови соответственно в среднем в 6 и 10 раз (с $0,13 \pm 0,07$ до $0,78 \pm 0,32$ мкг/мл при назначении 1 капсулы и с $0,11 \pm 0,06$ до $1,12 \pm 0,23$ мкг/мл при назначении 2 капсул); содержание витамина Е в плазме крови повышалось при этом в среднем в 1,6 и 2,3 раза соответственно (с $6,04 \pm 0,99$ до $9,76 \pm 1,01$ мг/мл при назначении 1 капсулы и с $5,91 \pm 0,75$ до $13,80 \pm 1,65$ мкг/мл при назначении 2 капсул). Назначение 1 или 2 капсул ОКСИ-ГАРД в день вызывало статистически достоверное снижение активности ОДК в слизистой оболочке желудка соответственно на 23 и 48% по сравнению с исходной (см. серию II в табл. 1). Содержание β -К, витамина Е и активность ОДК в обеих контрольных группах статистически достоверных изменений не претерпевали.

Полученные данные свидетельствуют, что в относительно высоких дозах β -К, витамин Е и антиоксидантный комплекс (2 капсулы ОКСИ-ГАРД) вызывают сходное, почти двукратное снижение аномально высокой активности ОДК в атрофической слизистой оболочке желудка без признаков КМ или при наличии

26 of 70 specimens (37%) after treatment with B-C. The 46% fall in IM frequency in the specimens was statistically significant ($\chi^2 = 43.5$; $p < 0.01$). Table 3 shows morphological findings reflecting IM partial regression in AG patients as a result of B-C administration including histological characteristics of 16 patients with all 4 bioptic specimens fit for the study. As seen in Table 3 the number of patients with IM in all 4 or in 3 of 4 specimens was 14 before and 5 after the treatment. There was no IM signs in any of 4 specimens in 9 (56%) patients. It should be noted, however, that the conclusion on IM regression was made basing only on analysis of multiple bioptic specimens from gastric antrum while residual IM regions might be present in some parts of the stomach and thus be overlooked in the study. In view of this we are very careful about interpretation of our results and suggest that IM demonstrated partial regression in a part of patients receiving B-C. Further study will be carried out using complex methodology of IM verification including vital staining of gastric mucosa.

It should be emphasized that most of the 18 patients with initial diagnosis of IM demonstrated increased ODC at 3 months after B-C discontinuation; 2 of 9 cases

предопухолевых изменений. Это означает, по нашему мнению, что высокие дозы антиоксидантов могут блокировать процесс промоции гастроинтестинального канцерогенеза как на его ранней стадии, до появления первых морфологических признаков злокачественного перерождения, так и на стадии КМ.

Назначение больным высоких доз антиоксидантов сопровождалось в течение 3 мес субъективными и объективными признаками улучшения состояния слизистой оболочки желудка (исчезновение болей в желудке, улучшение аппетита, исчезновение эрозий и геморрагий слизистой). Следует отметить, что дополнительное назначение 18 больным АГ с признаками КМ (группа I в табл. 1) β -К в дозе 20 мг в день в течение последующих 9 мес вызвало регрессию КМ в 50% случаев (у 9 больных из 18; положительный эффект при 95% доверительном интервале в пределах 26—74%). В контрольной группе у 11 больных АГ с признаками КМ, получавших плацебо в течение 12 мес, регрессии КМ не наблюдалось (табл. 2). Выводы о частичной регрессии КМ подтверждаются анализом частоты обнаружения КМ в биоптатах больных до и после лечения β -К. Так, у 18 больных до лечения наличие КМ было обнаружено в 57 (83%) биоптатах из 69, а после лечения β -К — лишь в 26 (37%) биоптатах из 70. Снижение частоты КМ в биоптатах на 46% статистически достоверно (χ^2 43,5; $p < 0,01$). Данные морфологического анализа, отражающие картину частичной регрессии КМ у больных АГ в результате лечения β -К, представлены в табл. 3, включающей гистологические показатели тех 16 больных, у которых все 4 биоптата были пригодны для исследования. Как видно из табл. 3, число больных с наличием КМ во всех 4 или в 3 из 4 взятых биоптатов составляло до лечения 14 человек, а после лечения — лишь 5 человек. В то же время после лечения у 9 (56%)

Таблица 2

Table 2

Регрессия КМ у больных АГ, получавших β -К в течение 1 года
IM regression in AG patients receiving B-C for 1 year

Число регрессий к общему числу больных в группе			
β-K		плацебо	
через 3 мес	через 12 мес	через 3 мес	через 12 мес
1/16	9/18*	0/11	0/11
at 3 months	at 12 months	at 3 months	at 12 months
β-C		placebo	
Number of regressions in relation to the total number of patients in groups			

* Регрессия КМ в 50% случаев (при 95% доверительном интервале положительный эффект в пределах 26—74%); отличие от контроля (плацебо) статистически достоверно (χ^2 5,81, $p < 0,05$).

* IM regression in 50% of cases (response of 26 to 74% at 95% confidence interval); difference from the control (placebo) is statistically significant (χ^2 5.81, $p < 0.05$).

with IM regression discovered by the previous examination had IM in 1 or 2 of 4 specimens studied (see Table 3). This suggests that patients with signs of premalignant changes of gastric mucosa probably need supportive therapy with moderate dose B-C.

Thus, our findings show efficiency of long term administration of relatively high dose B-C and presumably other antioxidants in case of premalignant lesions of gastric mucosa. Oxidative stress (excessive generation or uptake of highly reactive forms of oxygen and other free radicals [12, 13]) is known to contribute greatly to carcinogenesis initiation and promotion. The use of high dose vitamin antioxidants and B-C in cancer chemoprevention seems therefore reasonable and well grounded

Таблица 3

Table 3

Частота обнаружения КМ в 4 биоптатах, взятых у каждого из 16 больных АГ до и после лечения β -К в течение 1 года (указано число больных с различной частотой КМ в биоптатах и в скобках — в процентах к общему числу больных)

Frequency of IM detection in 4 bioptic specimens from each of 16 AG patients before and after treatment with β -C for 1 year (number of patients with various IM frequencies as detected in bioptic specimens, numerals in parentheses show percentage of the total number of patients)

Сроки обследования	Наличие (+) или отсутствие (–) КМ в 4 биоптатах					Общее число биоптатов ¹	
	++++	+++–	++--	+---	----	с КМ	без КМ
До лечения / Before treatment	8 (50)	6 (38)	2 (12)	0 (0)	0 (0)	57	12
После лечения / After treatment	3 (18)	2 (13)	1 (6)	1 (6)	9 (56)	26 ²	44
Спустя 3 месяца после отмены лечения At 3 months following discontinuation of treatment	3 (18)	2 (13)	2 (13)	2 (13)	7 (44)	28	42
Time of examination	++++	+++–	++--	+---	----	with IM	without IM
	IM presence (+) or absence (–) in 4 specimens					Total number of bioptic specimens	

¹ Для всей группы больных (18 человек), у некоторых пригодными для анализа оказались лишь 2—3 биоптата из 4.

² For the total group of 18 patients, some of whom had 2-3 of 4 specimens fit for analysis.

² Снижение частоты обнаружения КМ в биоптатах после курса лечения β -К статистически достоверно (χ^2 43,5; $p < 0,001$).

² The fall in IM frequency in specimens after treatment with B-C is statistically significant (χ^2 43.5; $p < 0.001$).

больных не было обнаружено КМ ни в одном из 4 биоптатов. Следует, однако, подчеркнуть, что заключение о регрессии КМ делалось на основе анализа множественных биоптатов из антральной части желудка, что не исключает возможности наличия остаточных явлений КМ, которая носит характер пятен и может остаться незамеченной при использованной методике анализа. В связи с этим мы подходим к трактовке наших данных с осторожностью и полагаем, что полученные результаты позволяют с уверенностью говорить лишь о частичной регрессии КМ у части больных, получавших β -К. В дальнейших исследованиях мы планируем использовать комплексные методы верификации КМ, применяя дополнительно метод прижизненного окрашивания слизистой оболочки желудка.

Важно отметить, что обследование 18 больных с исходным диагнозом КМ спустя 3 мес после отмены β -К выявило заметное повышение активности ОДК у большинства больных, причем в отличие от результатов предшествующего анализа у 2 из 9 больных с ранее отмеченными признаками регрессии КМ было обнаружено в 1 или 2 биоптатах из 4 наличие КМ (см. табл. 3). Не исключено поэтому, что больные с признаками предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка после проведения основного курса лечения нуждаются в поддерживающей терапии с использованием умеренных доз β -К.

В целом полученные данные указывают на возможность лечения предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка при помощи длительного назначения сравнительно высоких доз β -К и, по-видимому, других антиоксидантов. Как известно, в процессе инициации и промоции канцерогенеза важную роль может играть оксидативный стресс (избыточное образование или поступление в организм высокореактивных форм кислорода и других свободнорадикальных соединений [12, 13]). В связи с этим использование витаминов-антиоксидантов и β -К в высоких дозах для химиопрофилактики канцерогенеза представляется теоретически оправданным и целесообразным. Поскольку свойства различных прооксидантов, как и реактивность природных антиоксидантов, существенно различаются [17, 21], в целях блокирования процессов канцерогенеза предпочтительно, по-видимому, использовать препараты антиоксидантов комплексного действия. Следует подчеркнуть, что, по нашим данным, при использовании высоких доз β -К или витамина Е индивидуальные величины снижения активности ОДК у отдельных больных варьировали в широких пределах. В то же время при использовании препарата ОКСИ-ГАРД (2 капсулы в день) умеренные дозы входящих в него β -К, витамина Е, аскорбиновой кислоты, селена и других компонентов, контролирующих окислительные процессы, вызывали почти 2-кратное снижение активности ОДК практически у всех больных. В дальнейших исследованиях мы планируем изучить влияние высоких доз витамина Е, аскорбиновой кислоты и комплекса антиоксидантов на регрессию ранних предопухолевых из-

менений слизистой оболочки желудка при длительном назначении этих препаратов.

менений слизистой оболочки желудка при длительном назначении этих препаратов.

Acknowledgment. We thank the Klaire Lab., Inc. (USA) for supply of all-natural vitamin E capsules, OXY-GARD and placebo, and to the Hoffmann-La-Roche for supply of beta-carotene, dl-alpha-tocopherol and dl-alpha-tocopheryl acetate.

Приносим благодарность фармацевтической фирме «Klaire Lab., Inc.» (США) за предоставление капсулированного природного витамина Е, препарата ОКСИ-ГАРД и плацебо, а фирме «Hoffmann—La Roche» — за предоставление препаратов β -каротина, dl-a-токоферола и dl-a-токоферолацетата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Букин Ю. В., Драудин-Крыленко В. А., Левчук А. А. и др. // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», II-й: Тезисы докладов. — М., 1995. — С. 196.
2. Букин Ю. В., Заридзе Д. Г., Драудин-Крыленко В. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1992. — Т. 38, № 6. — С. 33—36.
3. Заридзе Д. Г. // Региональные проблемы здоровья населения России/Под ред. В. Д. Беляковой. — М., 1993. — С. 215—216.
4. Заридзе Д. Г., Букин Ю. В. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 6. — С. 643—652.
5. Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках: (Статистический справочник)/Под ред. Н. Н. Трубецкова и др. — Ч. 1 — 2. — М., 1989.
6. Клименков А. А., Патютко Ю. И., Губина Г. И. Опухоли желудка. — М., 1988.
7. Фу Дэвэй, Драудин-Крыленко В. А., Нечинай А. М. и др. // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. — 1991. — Т. 2. — С. 37—38.
8. Arvind A. S., Cook R. S., Tabaqchali S., Farthing M. J. G. // Lancet. — 1988. — Vol. 1. — P. 704.
9. Bukin Yu. V., Draudin-Krylenko V. A., Orlov E. N. et al. // Cancer Epidem., Biomarkers and Prev. — 1995. — Vol. 4, N 8. — P. 865—870.
10. Bukin Yu. V., Zavidze D. G., Draudin-Krylenko V. A. et al. // Eur. J. Cancer Prev. — 1993. — Vol. 2. — P. 61—68.
11. Carrick J., Daskalopoulos G., Mitchell H., Lee A. // Rev. Esp. Enf. Digest. — 1990. — Vol. 78. — Suppl. 1. — P. 122—123.
12. Cerutti P. A. // Science. — 1985. — Vol. 227(4685). — P. 375—381.
13. Cerutti P. A., Trump B. F. // Cancer Cells. — 1991. — Vol. 3. — P. 1—7.

14. Correa P. // Cancer Epid., Biomarkers and Prev. — 1991. — Vol. 1. — P. 5—11.
15. Correa P. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735—6740.
16. Garewal H. S., Gerner E. W., Sampliner R. E., Roe D. // Ibid. — 1988. — Vol. 48. — P. 3288—3291.
17. Gerster H. // Int. J. Vit. Nutr. Res. — 1993. — Vol. 63. — P. 93—121.
18. Luk G. D., Baylin S. B. // New. Engl. Med. J. — 1984. — Vol. 331. — P. 80—83.
19. Pegg A. // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 759—774.

20. Porter C. W., Herrera-Ornelas L., Pera P. et al. // Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 1275—1281.
21. Sies H., Stahl W., Sundquist A. R. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1992. — Vol. 669. — P. 7—20.
22. Singh V., Gaby S. K. // Am. J. clin. Nutr. — 1991. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 386S—390S.
23. Venturi S., Venturi A., Cimini D. et al. // Eur. J. Cancer Prev. — 1993. — Vol. 2. — P. 17—23.
24. Werbach M. R. Nutritional Influences on Illness. Third Line Press. — California, 1993. — P. 124—172.

Поступила 07.12.95 / Submitted 07.12.95

© Коллектив авторов, 1996
УДК 616.3-072.1:681.32

А. М. Нечипай, М. И. Давыдов, В. В. Архипов,
С. В. Какпак, Б. Е. Полоцкий, И. С. Стилиди

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ МОДУЛЯ «ФИБРОСКОПИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА», РАЗРАБАТЫВАЕМОГО АРМ'а ВРАЧА-ЭНДОСКОПИСТА. СПОСОБЫ ФОРМАЛИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

НИИ клинической онкологии

Ранее нами были опубликованы обоснования медико-технического задания для разработки программного средства и основные способы обработки диагностической информации, получаемой в результате фиброскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Мы показали, что существует реальная возможность достижения достаточно глубокой формализации диагностической информации, реализуемой в диалоговой форме с использованием системы меню и оригинального графического интерфейса.

Будучи ограничены рамками допустимого объема публикации, попытаемся продемонстрировать это на примере формализации визуальной картины лишь некоторых патологических состояний пищевода.

Кратко обрисует предварительную работу пользователя в среде программного средства, обеспечивающую дальнейшую успешную формализацию протокола исследования.

Работа начинается с регистрации пользователем наличия признаков перенесенной пациентом операции на верхних отделах ЖКТ и характера операции, если таковая имела место. Условная ситуация, к примеру, позволяет пользователю зарегистрировать отсутствие признаков хирургического вмешательства. В результате на дисплее появляется главное меню, функциями которого являются: «пищевод», «желудок», «двенадцатиперстная кишка», обеспечивающие возможность последовательного описания соответственно пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Если бы пользователь зарегистрировал признаки гастрэктомии с пищеводно-тонкокишечным анастомозом типа конец в бок, структура функций главного меню была бы иной: «пищевод», «пищеводно-тонкокишечный анастомоз», «тонкая кишка»,

А. М. Нечипай, М. И. Давыдов, В. В. Архипов,
С. В. Какпак, Б. Е. Полоцкий, И. С. Стилиди

MEDICAL ASPECTS OF MODULE 'FIBROSCOPY OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT' OF ENDOSCOPIST'S WORKSTATION. MEDICAL INFORMATION FORMALIZATION METHODS

Research Institute of Clinical Oncology

In previous publications we presented rationale of medical and technical task for development of soft-ware and main methods for processing diagnostic findings of upper gastrointestinal tract (GIT) fibroscopy. We showed the real possibility of rather profound formalization of diagnostic information to be used in a dialogue mode involving Menu systems and original graphic interface.

Due to the limitation of publication size let us only consider an example of formalization of visual picture of some esophageal pathologies.

Preliminary work of the user in the soft-ware medium providing further successful formalization of investigation protocol is as follows.

First, the user records signs and type of surgery on upper GIT undergone by the patient (if any). If the user records no signs of previous surgery, then Main Menu with functions 'esophagus', 'stomach', 'duodenum' appears on the display, and the user may describe successively the esophagus, stomach and duodenum. If the user records signs of gastrectomy with esophagoenteric end-to-side anastomosis, the Main Menu consists of 'esophagus', 'esophagoenteroanastomosis', 'small intestine', 'enteroenteroanastomosis' which provides successive description of the esophagus, esophagoenteroanastomosis, small intestine anastomosis loop and Braun's enteroenteroanastomosis. Adequate Main Menu is generated in a technological manner without the user's participation.

On entering the function 'esophagus' the user starts to describe the esophagus. Work Menu 'esophagus state', esophagus frontal and transverse views and a measuring ruler are loaded on the display from relevant data bases. Work Menu functions are used to describe pathologies