

Реферати

**РОЛЬ БИОМАРКЕРИВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗЛОЯКІСНИХ
НОВОУТВОРЕНЬ**

Яценко Л.Д.

У статті представлені онкологічні біомаркери в якості онкогенів, тумор-супресивних генів, їх білкових продуктів та інших біологічно активних речовин та метаболітів, які кількісно та якісно відрізняються від нормального складу їх в організмі, та які характеризують достовірну інформацію про наявність злоякісних новоутворень, їх розповсюдження, тяжкість, прогноз, чутливість до променевої, хіміотерапії, та резистентність при лікуванні.

Ключові слова: біомаркери, канцерогенез, генетична інформація.

Стаття надійшла 9.01.2014 р.

**ROLE OF BIOMARKERS IN PATHOGENESIS OF
MALIGNANT REJUVENESCENCE**

Yatsenko L.D.

Article shows that biomarkers in oncology are genes (oncogenes, tumor-suppressive genes), their protein outputs, hormones and other bioactive outputs and metabolites. Or their content that differ from normal, and characterize the presence of malignant rejuvenescence in organism. Its spreading, difficulty, forecast, sensibility to radial and chemotherapy, sustainability to chemotherapey.

Key words: biomarkers, cancergenes, genes information.

УДК 616-006-097

Л. Д. Яценко

Національний інститут рака, г. Київ

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

В статье показано, что свободнорадикально окислительные процессы - необходимая часть канцерогенеза (инициации, промоции, прогрессии) и опухолевого процесса. Поэтому применение нетоксических антиоксидантов природного происхождения способны предотвращать и тормозить метаболическую активацию канцерогенов, активацию протоонкогенов, пролиферацию трансформированных клеток, имплантацию опухолевых клеток с крови, метастазирование и тп). На основе натуральных антиоксидантов уже созданы эффективные противоопухолевые препараты (етопозид, тенипозид, Vinca-алкалоиды, противоопухолевые антибиотики) и изучаются возможности их (флавоноиды чая и винограда, прополиса, препараты селена, изотиоцианаты, генистеин, терпеноиды) противоопухолевого использования. Антиоксиданты как адьюванты эффективно избавляют от побочных и токсических последствий лучевой и химиотерапии.

Ключевые слова: антиоксиданты природного происхождения, противоопухолевые препараты, антитоксическое действие.

Рак есть следствие поэтапного накопления мутаций, воздействующих на рост, дифференциацию и выживание клеток. Реально имеет место сеть взаимодействий онкогенов и опухолевых супрессоров, определяющая множественность путей, ведущих к злокачественному фенотипу. И на стадии прогрессии окислительные промоторы повышают инвазивность [16].

В процессе логарифмического роста возникшей опухоли имеет место интенсивная перекачка в нее из крови и тканей организма глюкозы, антиоксидантов; по мере увеличения массы опухоли в ней нарастает метаболическая гипоксия; значительная часть клеток, преимущественно в центральных областях опухоли, выходит из цикла (G_0) или прекращает деление ввиду хронического дефицита кислорода. Эти клетки обладают повышенной устойчивостью к лучевой и химиотерапии, образуют резерв репопуляции, обеспечивающий пролонгацию либо рецидивирование процесса после гибели массы менее резистентных пролиферирующих клеток опухоли. Радикальная терапия, кроме того, сопровождается бурной активацией радикалообразования и пероксидации, дополнительно угнетающих клеточные механизмы иммунитета и повреждающих соседние здоровые ткани, что также способствует возобновлению опухолевого процесса [13]. Окисленные липиды, холестерин приобретают токсичность и канцерогенность, а эндогенные механизмы антиоксидантной защиты оказываются подавленными [11].

Противоопухолевый (антиканцерогенный) эффект антиоксидантов может быть максимальным на ранних этапах канцерогенеза - инициации и промоции, причем решающее значение имеют алиментарные факторы. Механизмы действия пищевых антиоксидантов: 1) ингибирование включения (образования, активации) канцерогенов; 2) детоксикация канцерогенов с помощью GSH и GSH-S-трансфераз (осуществляющих конъюгирование GSH с канцерогеном); 3) ингибирование цитохромов P450, предотвращение связывания канцерогена с ДНК; 4) стимулирование репарации ДНК (активация поли(АДФ-)-рибозилтрансферазы и др. ферментов репарации); 5) включение антипролиферативных механизмов (ингибирование активации онкогенов, активности орнитиндекарбоксилазы — фермента, продуцирующего полиамины; индукция терминальной дифференциации; 6) восстановление иммунного ответа путем ингибирования циклооксигеназы-2, активации киллерной активности; [5] 7) увеличение

межклеточной коммуникации; 8) индукция апоптоза опухолевых клеток путем ингибирования тирозинкиназ, теломераз, активации каспаз [1,7,10].

Из пищевых антиоксидантов иаибольший интерес, ввиду значительной антиканцерогенной активности, представляют органические соединения селена; зеленый и черный чай, такие его компоненты, как катехины, в особенности эпигаллокатехин-галлат (EGCG); виноград, красные вина и содержащиеся в них флавоноиды процианидины, прежде всего ресвератрол; соя и содержащиеся в ней изофлавоны (генистеин); прополис, мед, главным образом за счет содержащихся в прополисе эфиров кофейной кислоты; флавоноиды цитрусовых, терпеноиды [14]. Крестоцветные, особенно брокколи, капуста содержат мощные антиканцерогены изотиоцианаты (сульфорафан), а также селен [6]. Следует отметить, что многие пищевые компоненты с антиоксидантной и противоопухолевой активностью обладают столь выраженной и специфической активностью, что могут стать основой для получения новых противоопухолевых препаратов [9,11].

Катехин чая EG8G помимо мощной антиоксидительной активности обладает еще свойствами индуктора апоптоза опухолевых клеток и ингибитора сигнальной трансдукции. Трудности применения этого нетоксичного вещества связаны с его чрезвычайно низкой растворимостью и высокой биоконъюгацией, деградацией (и, следовательно, потерей активности). В настоящее время ведутся изыскания его синтетических (полусинтетических) аналогов, лишенных этих недостатков. То же относится и к ресвератролу. Селен и его соединения обладают высокой противоопухолевой активностью. Но селен токсичен в эффективных дозах, что ограничивает его лечебное применение. Ведутся успешные работы по созданию органических препаратов селена с большей терапевтической широтой; есть надежда получить на основе селена эффективные препараты [8]. Сульфорафан также в скором времени будет внедрен в качестве препарата-индуктора ферментов детоксикации канцерогенов (метаболизации, увеличения полярности и способности к экскреции). Изофлавоны генистеин - ингибитор тирозинкиназы; связывая ее рецептор, он блокирует клеточный цикл в G₂/M фазе и ингибирует рост гормонозависимых опухолей, генистеин также близок к клиническим испытаниям и применению. Фенилэтиловый эфир кофейной кислоты - сильный ингибитор активации фактора транскрипции NF-kB; тем самым он ингибирует пролиферацию клеток [2,13]. Также перспективен как нетоксичный противоопухолевый препарат. Серьезные изыскания веществ с противоопухолевой активностью ведутся среди терпеноидов [12].

Впрочем, не впервые вещества растительного происхождения после всестороннего изучения становятся основой для создания противоопухолевых препаратов [15,16]. Так было с Винс-алкалоидами, противоопухолевыми антибиотиками [11]. Такую перспективу имеют некоторые вещества из водорослей и других гидробионтов (куркумин из голотурий, терпеноиды из морских губок и ряд иных веществ. В недавнем прошлом из полифенольного антиоксиданта подофиллотоксина были получены широко применяющиеся ныне этопозид и тенипозид, вызывающие одно- и двунитевые разрывы ДНК и ингибирующие топоизомеразу. Этопозид успешно применяется в лечении мелкоклеточного рака легких, рака яичек [9].

Целесообразность адыювантного применения антиоксидантов связана с их способностью смягчать и устранять побочные токсические эффекты лучевой и химиотерапии, способствовать реабилитации иммунной и кроветворной систем [4]. Большие дозы аскорбиновой кислоты (до 12-15 г в сутки), по предложению Л. Полинга, применялись с целью торможения роста опухолей в эксперименте и клинике. Поскольку результаты оказались существенно ниже ожидаемых, возникла идея увеличения дозы аскорбата до 72-100 г в сутки. Такая нагрузка антиоксидантом не вызвала побочных и токсических эффектов. Получены положительные результаты при лечении распространенного рака молочной и поджелудочной желез, колоректального рака, рака почки [17]. Более эффективным и разумным представляется адыювантное применение комплекса антиоксидантных витаминов, в особенности водо- и жирорастворимых витаминов С, А, Е в дозах, многократно превышающих физиологические.

Пищевые антиоксиданты играют важнейшую роль в профилактике и лечении рака, в частности, за счёт угнетения метаболической активации канцерогенов.

Список литературы

1. Безверха І.С. Геропротекторна і антиоксидантна дія фітокомплексу в умовах експерименту / І.С. Безверха, Т.М. Пантелеймонова, М.У. Заїка [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21. – 8 с.
2. Березовский В.А. Активные формы кислорода и профилактика преждевременного старения./В.А. Березовский, И.Г. Литовка // - Киев – 2012. – Т. 21. – С. 11 – 12.
3. Ватутин Н.Т. Влияние сульфата железа на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у больных железодефицитной анемией на фоне ревматоидного артрита / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, А.Н. Шевелек // Украинский ревматологический журнал – 2013. - № 53(3) - С. 21-24.

4. Демченко А.В. Оценка Эффективности препарата вазопро в качестве антиоксидантной терапии при хронической ишемии головного мозга / А.В. Демченко // Международный неврологический журнал – 2012. - №7(53). С. 7-9.
5. Козинец Г.П. Коррекция метаболической гипоксии у больных с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии / Г.П. Козинец, О.И. Осадчая, В.П. Цыганков. // *Клінічна хірургія*.-2012. - №12.- С.38-42.
6. Место антиоксидантов в терапии диабетической периферической сенсомоторной полиневропатии // *Международный неврологический журнал* – 2010. - №8(38).- С. 21-23.
7. Михайлова Т.А. Возрастные особенности суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови человека./ Т.А. Михайлова // *Пробл. старения и долголетия*. – 2012. – Т. 21. – С. 32.
8. Манищенкова Ю.А. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочитанным с обострением хронического пиелонефрита / Ю.А. Манищенкова, Л.В. Шкала, Т.И. Дудич. // *Международный эндокринологический журнал*. – 2013 - №3(51) – С. 6-9.
9. Орловский А.А. Оптимум и пессимум силы раздражения в явлениях модуляции неспецифической резистентности организма при противоопухолевой вакцинотерапии / А.А. Орловский, В.А. Шляховенко, В.С. Мосиенко [и др.] // *Физика живого*. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 125- 131.
10. Потапенко Р.И. Влияние возраста и острой гипобарической гипоксии на состав и свободнорадикальное окисление липидов синаптических мембран нейронов коры головного мозга крыс / Р.И. Потапенко, О.К. Кульчицкий, С.Н. Новикова [и др.] // *Пробл. старения и долголетия*. – 2012. – Т. 21. – С. 37.
11. Темченко О.І. Перекисне окислення ліпідів та антиоксидантного захисту шляхом ентеросорбції з використанням полісорбу під час комбінованого лікування хворих на рак яєчників III-IV стадії / І.О. Темченко, І.М. Кліщ. // - Київ, - 1998. - № 5. - С. 30-31.
12. Терещенко А.Н. Оксидативный стресс и антиоксиданты при заболеваниях печени /А. Н. Терещенко // *Здоровье Украины*. – 2011 - №1(254) - С. 42-43.
13. Тимченко А.Н. Гиперкапническая атмосфера как средство снижения скорости окислительных процессов, предотвращения избыточного метаболизма и продления жизни / А.Н. Тимченко, Д.А. Толстун, В.В. Безруков [и др.] // *Пробл. старения и долголетия*. – 2012. – Т. 21. – С. 43 – 44.
14. Хайдарова Ф.А. Вивчення анксиолітичних властивостей модифікованих ізофлавоноїдів / Ф.А. Хайдарова, Н.В. Ходжаева, Х.А. Рахманова [и др.] // *Пробл. старения и долголетия*. – 2012. – Т. 21. – С. 49.
15. Шляховенко В.А. Антиметастатическое действие координационного комплекса галлия (III) / В.А. Шляховенко, Л.И. Загоруйко, В.В. Козак // *Экспериментальная онкология*. - Киев, - 1999. - Т.21.-N.1. – С. 73-75.
16. Шпак А.П. Наноматериалы и наноконпозиаты в медицине, биологии, экологии / А.П. Шпак, В.Ф. Чехун // - Киев: Наукова думка. – 2011. - С.325–344.
17. Chekhun V. Antioxidant, antitumor and antitoxic activities of biocomposite from green tea and red wine lees / V. Chekhun, N. Mchedishvili, N. Omiadze [et al.] // *Современная медицина*. - 2010. - Т. 16, №3. - С.29-31.

Реферати

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Яценко Л. Д.

У статті показано, що вільнорадикальні окислювальні процеси - необхідна ланка канцерогенезу (ініціації, промоції, прогресії) та пухлинного процесу. Тому застосування нетоксичних антиоксидантів (природного походження та синтетичних) здатне запобігати та гальмувати метаболічну активацію канцерогенів, активацію протоонкогенів, проліферацію трансформованих клітин, Імплантацію пухлинних клітин з крові, метастазування тощо). На базі природних антиоксидантів уже створені ефективні протипухлинні препарати (етопозид, теніпозид, Vinca-алкалоїди, протипухлинні антибіотики) та вивчаються можливості їх (флавоноїди чаю та винограду, прополісу, препарати селена, ізотіоціанати, геністеїн, терпеноїди) протипухлинного використання. Антиоксиданти як ад'юванти ефективно позбавляють від побічних та токсичних наслідків променевої та хіміотерапії.

Ключові слова: антиоксиданти природного походження, протипухлинні препарати, антиоксидантна дія.

Стаття надійшла 9.01.2014 р.

CLINICAL APPLIENCE OF VEGETAL ORIGIN ANTIOXIDANTS

Yatsenko L.D.

The article shows that free radicals and peroxides involve in carcinogenesis and blastomogenesis as mutagens and carcinogenesis promoters. Nontoxic antioxidants (natural and synthetic) are carcinogenesis-preventive and inhibiting agents. They inhibit metabolic activation of carcinogens, protooncogene activation, proliferation and mutagenic progression of transforming cells, their implantation, metastasis. Some natural antioxidants effective used in chemotherapy of Micer (etoposide, teniposide, Vinca-alkaloids). Some other antioxidants (tea and grape flavonoids, phenols of propolis, selenium compounds, isodliocyanates, isoflavon genistein, terpenoids) are investigated as future antitumor preparations. Antioxidants use as adjuvants vor tumor radiation and chemotherapy.

Key words: nature antioxidants, antitumor pharmacie, antitoxic effect.