ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ТИРОЗИНА ПРИ ОПУХОЛЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Байкова В.Н., Дурнов Л.А.

НИИ Детской онкологии ОНЦ РАМН

В наших предыдущих исследованиях были обнаружены нарушения обмена тирозина у детей раннего возраста с гемобластозами, выражающиеся в увеличенной экскреции с мочой эндогенного канцерогена, метаболита тирозина - п-оксифенилмолочной кислоты /ПОФМК/, канцерогенная активность которой показана на 3-х линиях мышей при подкожном и траплацентарном введениях. В специальных исследованиях был изучен механизм повышенного образования ПОФМК, заключающийся в ингибировании п-оксифенилпируватдиоксигеназы /КФ 1.13.11.27/, являющейся аскорбат зависимым ферментом. В последние годы интерес к проблеме влияния метаболитов тирозина на опухолевый процесс возрос, появились данные, указывающие на то, что метиловый эфир ПОФМК является регулятором роста нормальных и опухолевых тканей.

Проблема целенаправленного поиска новых активных антиканцерогенных веществ и изучение механизма их действия становится весьма актуальной. В этой связи особое внимание уделяется изучению антиоксидантных систем, разрабатываются методы коррекции нарушенного метаболизма с помощью антиоксидантных препаратов. В свете общих тенденций развития первичной и вторичной профилактики опухолей у детей особый интерес может представлять использование витаминов /аскорбиновой кислоты, ретинола, альфа-токоферола, веторона/. В литературе широко обсуждается вопрос об антиканцерогенных и иммуномодулирующих свойствах антиоксидантов. Эти свойства антиоксидантов хорошо изучены в экспериментальной онкологии, только недавно они стали применятся в клинических исследованиях. Имеются лишь единичные работы по применению антиоксидантов в детской онкологии.

Клинико-биохимическими исследованиями установлено, что применение адекватной коррекции оказывает благоприятное влияние на результаты лечения детей с онкопатологией, нормализуя биохимические показатели, причем наиболее благоприятный эффект наблюдался лишь при индивидуальном подходе к коррекции этих нарушений. В связи с этим создание программы коррекции с учетом индивидуальных особенностей больного ребенка имеет особо важное значение.

Таким образом, выяснение закономерностей нарушений метаболизма тирозина у детей, страдающих онкологическими заболеваниями, представляется важным как с точки зрения выявления возможного участия избыточно образующихся метаболитов в патогенезе злокачественных образований, так и с целью своевременной коррекции обнаруженных нарушений. В экспериментальных исследованиях М.О.Раушенбаха и сотр. было показано, что канцерогенный метаболит тирозина ПОФМК обладает нарушающим или дезорганизующим митотический аппарат клеток свойством, обладает иммунодепрессивным свойством, снижает концентрацию аскорбиновой кислоты в крови и печени экспериментальных животных, а также индуцирует процессы свободно радикального перекисного окисления липидов, с накоплением токсичных гидроперекисей, разрушающих мембраны и в свою очередь усиливающих перекисное окисление в липидной фазе клетки, то есть процесс в целом принимает замкнутый характер. В результате происходит повреждение важнейших регуляторных механизмов жизнедеятельности клетки: нарушается рецепторная и транспортная функция мембран, снижается активность антиокислительной системы, увеличивается дефицит антиоксидантов, изменяются контактные свойства клеточных поверхностей. Нарушение функциональной деятельности мембран также имеет непосредственное отношение к патогенезу зло-

качественных новообразований у детей. Таким образом, повышенная экскреция метаболитов тирозина, с одной стороны, отражает патологическое влияние опухоли на организм, а, с другой стороны, сама оказывает влияние на опухолевый процесс путем нарушения деятельности защитно-приспособительных механизмов.

В настоящей работе представлены результаты исследований обмена тирозина при различных опухолях у детей, а также коррекция нарушенного обмена аскорбиновой кислотой и ветороном. В обширных исследованиях /более 180 детей с онкопатологией/ современными методами количественного анализа: хроматомасс-спектометрии, газовой хроматографии, спектрофотометрии установлена повышенная экскреция тирозина, п-оксифенилмолочной, п-оксифенилпировиноградной, гомованилиновой кислот у детей с гемобластозами, нефробластомами, нейробластомами, ретинобластомами. Ориентируясь на выявленный механизм повышенного образования ПОФМК, заключающийся в ингибировании п-оксифенилпируватдиоксигеназы /КФ 1.13.11.27./, для нормального функционирования которой необходим комплекс компонентов, состоящий из аскорбиновой кислоты, каталазы, восстановленного железа и флавинового пигмента, нами осуществлены исследования по коррекции этого феномена с помощью аскорбиновой кислоты и веторона. В клинико-биохимических исследованиях установлено, что нагрузками аскорбиновой кислоты в дозе 100 мг/кг массы тела и веторона в дозе 10-30 мг/сут можно предупредить образование п-оксифенилмолочной кислоты у больных гемобластозами и нефробластомами и снизить до нормальных величин показатели экскреции тирозина, п-оксифенилпировиноградной, гомованилиновой кислот, что сопровождается улучшением клинического течения заболевания, заключающееся в стабилизации клинико-гематологических показателей, прекращении геморрагий, при последующей химиотерапии отмечалось более быстрое наступление полных ремиссий.

Таким образом, главным итогом этих наблюдений следует считать, что большие дозы аскорбиновой кислоты и Веторона нормализуют обмен тирозина у больных детей и оказывают положительный клинический эффект.