Новые методы коррекции клинико-метаболических нарушений у детей с онкопатологией при помощи препарата Веторон

Дурнов Л.А., Байкова В.Н., Горожанская Э.Г.,
Белкина Б.М., Маякова С.А.

(Онкологический научный центр РАМН, Москва.)

Эффективность лечения онкологических больных во многом определяется применением комплексных патогенетических обоснованных методов коррекции обменных процессов, нарушения которых обусловлены не только развитием злокачественного процесса, но и зависят от хронических сопутствующих заболеваний. Проведенные нами ранее исследования определили возможные пути коррекции нарушений в обмене веществ при помощи витаминов антиоксидантов / Раушенбах М.О., Байкова В.Н., 1982г., Байкова В.Н., Дурнов Л.А. и др., 1991г./. Вместе с тем, объективная оценка компенсаторских систем организма возможна лишь при углубленном изучении патофизиологических сдвигов, происходящих в организме больного.

Установлено, что при развитии онкологического процесса происходит активация свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов, что является одним из основных механизмов нарушения обменных процессов и повышения степени эндогенной интоксикации организма. В настоящее время известно, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов тесно связана с нарушениями метаболизма тирозина, которые также возникают в организме ребенка при развитии злокачественного процесса. Следует подчеркнуть, что хотя центральные метаболические пути обмена тирозина почти полностью установлены, механизмы их регуляции до сих пор активно не изучались.

Цель проводимого исследования - улучшение результатов комбинированного лечения детей, страдающих различными опухолями, при помощи препарата Веторон. Целесообразность и эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим и биохимическим показателям. Основываясь на приоритетных исследованиях лаборатории М.О. Раушенбаха, в которой впервые было установлено, что некоторые метаболиты тирозина канцерогенны для трех видов экспериментальных животных при подкожном и трансплацентарном воздействиях, изучены и продолжают изучаться механизмы образования, накопления и канцерогенного действия этих фенольных кислот. Наиболее полно и широко были изучены канцерогенные свойства п-оксифенилмолочной кислоты (ПОФМК), которая обладала наибольшей канцерогенной активностью ранее известных метаболитов триптофана.

При подкожном и трансплацентарном введениях ПОФМК у 64-88% животных и их потомства развивались опухоли различного гистогенеза (гемобластозы, гепатомы, опухоли мочевого пузыря, гемангиомы и саркомы). Был изучен механизм образования и канцерогенного воздействия ПОФМК. В экспериментальных исследованиях лаборатории было показано, что ПОФМК обладает нарушающим или дезорганизующим митотический аппарат клеток свойством, снижает концентрацию аскорбиновой кислоты (АК) в крови и печени экспериментальных животных, стимулирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Клинико-эпидемиологические исследования подтверждают канцерогенную активность метаболитов тирозина. В настоящее время результаты этих работ находят свое подтверждение на молекулярно-биологическом уровне, и значимость этих работ возрастает. Так, рядом авторов была установлена корреляция между экскрецией фенольных кислот, метаболитов тирозина и амплификацией онкогена у детей нейробластомой. Показано, что избыточные количества тирозина играют особую роль в развитии антиоксидантной недостаточности, и что эти два процесса в организме взаимосвязаны. Гистохимические исследования показали, что при злокачественном перерождении тканей в них накапливается тирозин.

Известно, что фосфорилирование белков лежит в основе регуляции активности ферментов при росте опухоли. В трансформированной клетке под воздействием протеинкиназы количество фосфорилированных тирозиновых остатков возрастает в 10 раз.

Особый интерес представляют данные группы авторов В.М.Макаверич и др., которые показали, что метиловый эфир ПОФМК - важный агент, регулирующий рост клетки. А в опухоли происходит разрушение этого эфира эстеразами, в результате чего образуются избыточные количества ПОФМК, и это превращение может привести к утрате регуляции ростового контроля в клетке. Следовательно, анализ совокупности собственных данных и данных литературы дает все основания полагать, что любая патология, приводящая к образованию и накоплению тирозина и его метаболитов может быть одной из причин образования опухолей у детей. Эти состояния нарушенного метаболизма тирозина, возникающие в результате недостаточности или, наоборот, повышенной активности ферментов, как врожденной, так и приобретенной природы, можно рассматривать как пусковой механизм клинического проявления заболевания. А процессы интенсификации ПОЛ являются следствием, ухудшающим клиническое состояние больного.

В наших исследованиях был изучен механизм сопряженных нарушений метаболизма тирозина и интенсификации ПОЛ. В образовании избыточных количеств ПОФМК мы считаем повинными следующие факторы: увеличение концентрации свободно метаболизируемого тирозина, повышение активности тирозинаминотрансферазы, ингибирование активности п-оксифенилпируват-диоксигеназы (КФ 1.13.11.27.). В феномене блокады п-оксифенилпируват-диоксигеназы важное значение имеет недостаточность коферментов и кофакторов, таких, как глутатион, глутатион зависимые ферменты, витамины-антиоксиданты, восстановленное железо, флавиновый пигмент, т.е., тех факторов и систем, которые защищают клетки от пероксидного стресса. Механизм данного превращения сложен, имеет пероксидный характер, в его последовательности образуются промежуточные пероксидные соединения, которые в несбалансированной системе могут дать начало цепным свободно радикальным реакциям. В экспериментальных исследованиях, выполненных с очищенным ферментом было показано, что оптимальные концентрации глутатиона, каталазы, АК увеличивают активность п-оксифенилпируват-диоксигеназы на 50%.

В наших исследованиях, выполненных современными методами количественного анализа: спектрофотометрии, газо-жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии установлена повышенная экскреция тирозина, ПОФМК у детей гемобластозами, нефробластомами, гепатобластомами, ретинолбластомами, что косвенно указывает на блокаду п-оксифенилпируватдиоксигеназы. Как известно, оксигеназы являются центральным звеном естественного биохимического механизма эндогенной детоксикации, п-оксифенилпируватдиоксигеназа относится к этому классу ферментов. Под воздействием токсических веществ оксигеназы могут ингибироваться и канцерогенные вещества получают возможность для прямого контакта со структурными компонентами клетки, макромолекулами белка, ДНК, РНК. В основе этих нарушений лежат изменения окислительно-восстановительных процессов, ПОЛ, что и было нами доказано для канцерогенного метаболита тирозина- ПОФМК. Одним из методов снижения канцерогенного эффекта этих соединений является снижение концентрации этих веществ путем ускорения их биодеградации в тканях и клетках организма путем медикаментозной коррекции метаболизма тирозина и процессов ПОЛ с помощью препарата Веторон. Использовали различные режимы введения веторона (сроки введения, режимы введения, дозы, сочетания препаратов) больным лейкозами, гепатобластомами, ретинобластомами детям. Показано, что нагрузками веторона можно предупредить образование канцерогенных метаболитов тирозина, снизить до нормальных величин показатели экскреции тирозина, нормализовать процессы перекисного окисления

липидов, что сопровождалось улучшением клинического течения заболевания, снижением эндогенной интоксикации, стабилизацией показателей иммунитета, повышением иммунобиологического статуса данного контингента больных и дети могли в срок получать курс химиотерапии, что способствовало улучшению общих результатов лечения основного заболевания.