25. Корочкин Л.И. Введение в нейрогенетику / Л.И. Корочкин, А.Т. Михайлов. - М.: «Наука», - 2000.
26.Лазюк Г.И. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития / Г.И. Лазюк. И.В. Лурье, Э.Д. Черствой. - М.:Медицина, - 1983.
27. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей. Симптом. Синдром. Болезнь / П.В.Новиков.- Москва: Триада-Х, - 2009. – 430 с.
28. Орехова В.А. Медицинская генетика / В.А. Орехова, Т.А. Лашковская, М.П. Шейбак. - Минск: Высшайшая школа, - 1998.
29. Покровский А.А. Лизосомы / А.А. Покровский, В.А. Тутельян. - М.: Наука, - 1976.-382 с.
30. Пузырев В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А.Степанов. - Новосибирск, - 1998.
31. Пішак В.П. Основи медичної генетики / В.П. Пішак, І.Ф. Мещишин, О.В. Пішак [и др.]. - Чернівці, - 2000.- 248 с.
32. Сміян І.С. Мед. генетика дитячого віку / І.С. Сміян, Н.В. Банадига, І.О. Багірян. – Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2003. – 183 с.
33. Сорокман Т.В. Клінічна генетика / Т.В. Сорокман, В.П. Пішак, І.В. Ластівка [та ін.]. - Чернівці, - 2006. – 450 с.
34.Тутельян Б.А. Лизосомы и клеточное питание / Б.А. Тутельян. - Б кн.: Новосибирск, - 1980,С.172-173.
35. Темин П.А. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / П.А. Темин, Л.З. Казанцева. – М.: Медицина. - 2001. – 432.
36.Фогель Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски. - М.: Мир, - 1990.
37.Харпер Г. Практическое медико-генетическое консультирование / Г. Харпер. - М.: Медицина, - 1984.
38. Херрингтон С. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / С. Херрингтон, Дж. Макги. - М.: Мир, - 1999.
39. Хедрик Ф. Генетика популяций / Ф. Хедрик. - М.: «Техносфера», - 2003.
40. Шабалов Н.П. Детские болезни / Н.П. Шабалов. – СПб.: Питер. - 2001. – 1080 с.

Реферати

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ
Шепитько В.И., Борута Н.В., Єрошенко Г.А.

Врожденные метаболические нарушения проявляются физиологическими дисфункциями и (или) дефектами интеллекта. Отдельные наследственные нарушения встречаются довольно редко, в целом они оказывают значительное влияние на интеллектуальное и психическое развитие ребенка. Высокий уровень осведомленности врачей с этой группой заболеваний и ранняя диагностика некоторых наследственных болезней обмена веществ, может кардинально повлиять на ход болезни и их прогноз. Все это определяет научный и клинический интерес к данной проблеме, особенно на современном этапе развития науки, когда появились новые технологии лечения многих известных метаболических заболеваний.

Ключевые слова: лизосома, гидролитические ферменты, метаболические болезни.

Стаття надійшла 13.01.2014 р.

LYSOSOMAL DISEASES
Shepitko V.I., Boruta N.V., Yeroshenko G.A.

Congenital violations proyavlyayutsya physiological metabolic dysfunction and (or) defective intelligence. Otdelnyie nasledstvennyie violations vstrechajutsja dovolno rare , in general ones okazыvayut Significant Effect on Intellectual and psyhycheskoe The development of the child. Highest Level osvedomlennosty doctors with эtoy hruppoy diseases and diagnosis rannyaya nekotorыh nasledstvennыh Diseases metabolism substances , can dramatically povlyyat on Hod 's illness and prognosis. All Eto determines Scientific Interest and Clinically k dannoy problem , especially in sovremennom stages of development of science , when appeared Novye Treatment Technology yzvestnыh many metabolic diseases.

Key words: lyzosoma, hydrolytycheskye enzymes, metabolic disease.

УДК 616-24-006.6-07:575.191

Л. Д. Яценко
Национальный институт рака, г. Киев

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

В статье представлены онкологические биомаркеры в качестве онкогенов, тумор-супрессорных генов, их белковых продуктов и других биологически активных веществ и метаболитов, количественно или качественно отличающихся от нормального их содержания в организме и характеризующих более или менее достоверно наличие злокачественного новообразования, их распространение, тяжесть, прогноз, чувствительность к лучевой и химиотерапии, резистентность к лечению.

Ключевые слова: биомаркеры, канцерогенез, генетическая информация.

Канцерогенез и последующий бластомогенез, опухолевый рост - это длительный многоэтапный процесс, каждой стадии которого соответствует свой набор белков (энзимов, гормонов, цитокинов), метаболитов. Очевидно, многие из этих веществ могут быть использованы в качестве биомаркеров инициации, промоции, прогрессии, формирования зачатка опухоли, локального ее распространения, метастазирования, наконец, маркеров чувствительности опухоли к терапии, формирования резистентности и т.п. [4]. При оценке информативности биомаркера, перспективности его использования в той или иной области клинической онкологии учитываются

© Яценко Л.Д., 2014

степень и характер его связи с определенным опухолевым процессом, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, выявляемость при предраковых заболеваниях и доброкачественных опухолях, наконец, простота анализа и возможность его реализации в клинических условиях.

Первоначально было учтено, что злокачественная трансформация, сопровождающаяся “омоложением”, дедифференциацией клеток, ведет к появлению в плазме крови белков и пептидов, присущих эмбриональному и растущему организму и с возрастом в норме исчезающих. Этой идее соответствовало открытие раковоэмбрионального антигена, α-фетопротеина - первых опухолевых биомаркеров, сохраняющих некоторое значение и сегодня [2]. Затем наступил период открытия, изучения и оценки информативности отдельных белков (гликопротеинов), более или менее специфичных для рака яичников (CA125), легких, желудка (CA 19-9, СЭА) и др; гормонов (прежде всего эстрогенов и их рецепторов при гормонозависимых опухолях) [6], факторов ангиогенеза. Наконец, наступила эра исследования изменений генетической информации - генов: прооонкогенов, онкогенов, тумор-супрессорных генов; факторов транскрипции, информационных РНК (mРНК), подверглось прямой проверке представление о раке как генетической болезни [1]. Стало методически возможным выделение, изучение и использование в качестве биомаркеров генов, стимулирующих (онкогены, факторы роста) и тормозящих (p53, p16, p27, p40 и др.) рост опухолей. Стали возможными на животных моделях, а затем и в клинике геноинженерные операции выключения (нуль-гены) и пересадки дополнительных генов, возмещающих дефект или обеспечивающих сверх-эспрессию) строго определенных белков, что чрезвычайно расширило возможности биомаркирования. Однако следует признать, что и на этой стадии разработки проблема биомаркирования опухолевых процессов далека от полного разрешения [7].

Прежде чем перейти к более детальному рассмотрению возможностей использования биомаркеров при основных локализациях рака, отметим перспективность более универсальных тестов. К их числу следует отнести прежде всего мутации митохондриального генома, в десятки раз более чувствительного к мутагеным и канцерогенным воздействиям, чем геном ядерный [5]. Мутации митохондриального генома играют важнейшую роль в патогенезе рака, их обнаружение (в крови, моче, слюне) - сигнал наличия рака легкого, головы и шеи, мочового пузыря и др. Метод вскоре станет общедоступным в качестве простого кровяного теста. Другой общий биомаркер, патогенетически не менее обоснованный, - наличие дефекта(ов) в системе репарации ДНК, определяемое несколькими методами. Злокачественные новообразования разных локализаций сопровождаются повышением уровня неклеточной ДНК в плазме (сыворотке) крови обследуемых [6]. Это простой и удобный тест, но следует учитывать, что увеличение сывороточной ДНК наблюдается также при ревматическом артрите, тромбоэмболии легких. Обнаружение в крови диссеминированных раковых клеток методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (RT-PCR-техника) открыло область минимально инвазивного обнаружения опухолей. Но это лабораторная и дорогостоящая методика. Следует упомянуть еще определение в крови активности теломеразы, повышенной при 90 % опухолей, в том числе при всех злокачественных. Недостатком метода в практическом тесте является быстрая деградация фермента [13].

Легочный канцерогенез - многоэтапный процесс, включающий экспрессию онкогенов Ras, Mys, c-erbB-2, Bcl-2 и потерю (мутацию) тумор-супрессорных генов RB и p53 [4]. Экспрессия и сверхэкспрессия онкогенов и мутирование тумор-супрессорных генов способствуют развитию и прогрессированию РЛ, как и др. форм рака. p53 - первый и наиболее изученный из числа тумор-супрессорных генов, расположенный в коротком плече 17 хромосомы человека. Его белковый продукт препятствует пролиферации опухолевых клеток. Экспрессия иммунореактивного p53 является положительным прогностическим фактором. По мере прогрессирования опухолевого процесса экспрессия p53 возрастает, в частности, при аденокарциномах легких. Однако тумор-супрессивная активность этого гена резко снижается и переходят в свою противоположность при мутировании (>50% находок гена при раке легкого идр.локализаций), при гиперметилировании гена и образовании антител к белку p53 [18]. Мутации разных участков (экзонов) гена p53 неравноценны в смысле потери тумор-супрессорной активности - от значительного ее снижения до полного исчезновения - продукции нефункционального белка [1]. Метилирование генов сопровождается снижением их экспрессии. Для злокачественной трансформации клеток характерно гипометилирование многих генов, в первую очередь онкогенов, с одновременным гиперметилированием генов-супрессоров. Гиперметилирование других (помимо p53) тумор-супрессорных генов (BRCAI, Е-кадхерина, p16, DAP-киназы, h-MLH и др.) также обнаруживается при РЛ и др. локализаций: раке молочной железы, яичников, головы и шеи, эндометрия [8,12,14]. Ген RAR-β2, путем активации которого реализуется противоопухолевый эффект

ретиноевой кислоты, репрессируется при многих злокачественных опухолях. Его гиперметилирование соответствует начальной стадии канцерогенеза - инициации. С другой стороны, общее гиперметилирование генома - следствие мутации гена одной из трех известных ДНК-метилгрансфераз - увеличивает кариотипическую нестабильность и способствует возникновению злокачественых новообразований разных типов [7]. Таким образом, увеличение экспресии гена p53 и продукции соответствующего белка может рассматриваться как позитивный прогностический признак лишь при сохранении нативности гена; мутации, гиперметилирование гена p53 и накопление антител к его белковому продукту - негативные показатели [9]. Мутации p53 - наиболее частое событие и маркер неблагоприятного прогноза при РЛ. p53-антитела найдены в сыворотке 20,6 % больных мелкоклеточным РЛ.

Однако, по данным ряда работ, частота мутаций гена p53 все же не является абсолютно надежным маркером прогноза РЛ. Экспрессия MDMA - гена-синергиста p53 прогнозирует большую продолжительность жизни больных немелкоклеточным РЛ. Определение mРНК MDMA является, по данным работы, простым и полезным показателем выживаемости [7].

К числу наиболее изученных тумор-супрессорных генов относится также $p16^{ink4}$. При РЛ его структура часто повреждена. Главный механизм его инактивации - гиперметилирование его промоторной области [10,11], способствующее прогрессии и метастазированию немелкоклеточного РЛ. Гиперметилирование этого гена - надежный маркер негагивного прогноза. Аберрантная экспрессия $p16^{ink4}$ найдена у 41,4% больных немелкоклеточным РЛ и существенно коррелирует с индексом пролиферации опухолевых клеток, но не с индексом апоптоза. Ген p73 кодирует синтез белка, структурно и функционально подобного белку p53. Он экспрессируется физиологическими стрессами (гипоксия, недостаточное питание), сопутствующими росту опухоли, экспрессирует 6 типов mРНК и белков с большей частотой и интенсивностью при наличии рака, по сравнению с предраковыми состояниями.

Белковый продукт гена p27 снижает адгезию клеток опухоли и таким образом тормозит образование метастазов ряда опухолей. Больные колоректальным раком III-IV стадии с экспрессией p27 жили в среднем на 23 месяца дольше, чем без p27 или при слабой его экспрессии. Наиболее ранним тестом при РЛ является обнаружение в крови теломеразной активности. Экспрессия группы тирозиновых протеинкиназ играет существенную роль в канцерогенезе и опухолевом росте. При мелкоклеточном РЛ в 70 % экспрессируется ядерный Kit-рецептор тирозинкиназы и его лиганд SCF, что характерно для пролиферирующих клеток. Экспрессия Kit-67 - маркер негативного прогноза. Еще один рецептор тирозинкиназы, c-егЬВ-2, экспрессируется в 13 % случаев мелкоклеточного РЛ (в ткани опухоли), что является дополнительным маркером плохого прогноза [5].

Значительную роль в патогенезе злокачественных новообразований играют специфические факторы роста клеток. Ростовой фактор эндотелия сосудов VEGF, существующий в четырех изоформах, экспрессируется с высокой частотой при немелкоклеточном РЛ, является фактором новообразования сосудов в растущей опухоли. Его высокая экспрессия характеризует интенсивность роста и большой метастатический потенциал опухоли [3]. Существует несомненная связь между мутантным p53-белком и экспрессией VEGF. При обоих положительных показателях риск сокращения продолжительности жизни возрастает в 2,7 раза. Новообразование сосудов - необходимое условие роста и метастазирования опухолей. Гликопротеин плазмы VCAM-1 (молекула адгезии клеток эндотелия) очень тесно коррелирует с плотностью микрососудов в опухоли, способствует раннему рецидивированию и прогрессивному росту и может служить биомаркером ангиогенеза, в частности, при раке молочной железы (РМЖ) [8]. Трансформирующий фактор роста TGF-β1 - многофункциональный агент, стимулирующий, наряду с ангиогенезом, образование опухолевой стромы и участвующий в опухолевой прогрессии. У больных с метастазами немелкоклеточного РЛ по сравнению с их отсутствием и в III стадии по сравнению с I и II, тесно коррелирует с плотностью микрососудов. Достоверный прогностический показатель при мелкоклеточном РЛ - экспрессия гиалуронана. При менингиальных явлениях у больных с мелкоклеточным РЛ возрастает в 6 и более раз уровень гастрин-реализующего пептида (GRP) в ликворе. В качестве маркера диагностики немелкоклеточного РЛ предлагается использовать уровень экспрессии гена-ингибитора апоптоза SAG. Образование большого количества сшивок цисплатина с ДНК при лечении немелкоклеточного РЛ - признак сокращения продолжительности жизни больных.

Циклооксигеназа (COX) - энзим каскада арахидоновой кислоты, продуцирующий простагландины и др. эйкозаноиды, экспрессируется семью линиями клеток РЛ и не экспрессируется пятью линиями [1,3]. У человека экспрессия COX-2 главным образом характерна для аденокарциномы

легкого - в 93 случаях из 130 (72 %). Ингибиторы COX-2 сулиндак и индометацин снижают ее экспрессию и продукцию ПГ Е2; это одновременно повышает чувствительность раковых клеток к противоопухолевым препаратам. Таким образом, COX-2 может рассматриваться как биомаркер опухолей легкого (прежде всего аденокарциномы) и в то же время как мишень химиотерапии.

Еще один энзим - глютатион-трансфераза (изоформа М1) осуществляет детоксикацию канцерогенов путем образования коньюгатов их с восстановленным глютатионом. Утрата ее активности вдвое увеличивает риск возникновения РЛ Образование продуктов ДНК с полициклическими углеводородами (напр. при курении) также существенно увеличивает этот риск. А в комбинации оба биомаркера действуют синергично, супреаддитивно, повышая вероятность рака легкого в 12,2 раза. Зато такой индикатор генетических повреждений, как частота сестринских хроматидных обменов, не был информативен в этом случае [18].

Скорость репарации ДНК лимфоцитов периферической крови и ее усиление при повреждении ДНК блеомицином - два независимых биомаркера. При немелкоклеточном РЛ репаративная способность снижена вдвое, а чувствительность к блеомицину возрастает в 4 раза. Метод позволяет выявлять лиц с высоким риском РЛ [16]. Тумор-ассоциированный антиген RCASI экспрессируется в 74,2 % случаев РЛ, особенно недифференцированной аденокарциномой; индуцирует апоптоз в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль. Это важный прогностический маркер немелкоклеточного РЛ. Другой специфический для РЛ человека ген LUNX экспрессируется в 84 % случаев РЛ и в 80 % наличия микрометастазов в лимфоузлы. Его определение - потенциальный диагностический тест на наличие метастазов при РЛ.

Современные учения о маркерах в онкологии превращает эмпирический метод лекарственного лечения злокачественных заболеваний в целенаправленный подход с высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Список литературы

1.Грабовий О.М. Вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин нейробластом різного ступеня диференціювання / О.М. Грабовий, М.Б. Зарецький, О.І. Василишин // Клин. онкол.-2013.- 2(10) - Р. 148–151.

2.Грабовий О.М. Експресія bcl-2 і p-53 у клітинах нейробластомних пухлин із різним вмістом нуклеїнових кислот./ О.М. Грабовий, М.Б. Зарецький, І.В.Перепьолкіна [и др.]//Клінічна онкологія. – 2014. - №4. – С. 96-102.

3.Колесник А.Г. Прогностическое значение онкомаркеров cyfra 21-1 и РЭА. у больных раком лёгкого./ А.Г. Колесник, Л.И. Аливанова, А.В. Каджуян // Онкология. – 2013. – Т. 15, №2.- С. 157-161.

4.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.

5.Пономарёва А.А. Сравнительный анализ эпигенетических и белковых маркеров в крови больных немелкоклеточным раком лёгких./ Е.Ю. Рыкова, Н.В. Чердынцева [и др.] // Сиб. Онкол. Журн. – 2011. – 5(47) – С. 5-40.

6.Тюляндин С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии(ESMO)./ С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова // – Москва – 2010. – 436 с.

7.Чернухина Д.Ю. Роль палектина-3, HBME-1 и цитокератина в иммуногистохимической диагностике папиллярного рака щитовидной железы./ Д.Ю. Чернухина, А.С. Прилуцкий// Международный эндокринологический журнал. – 2012. – 5(45). – С. 21-23.

8.Щепотин И.Б. Молекулярные типы рака грудной железы, определлённые на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения./ И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Люббота [и др.] //Клиническая онкология – 2012. - №8(4). – С. 14-17.

9.Cheung N.-K.V. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy / N.-K.V. Cheung, M.A. Dyer. //Nature reviews. Cancer.- 2013.- 13. - P. 397–411.

10. Davoli T. The Causes and Consequences of Polyploidy in Normal Development and Cancer. Ann. Rev./ T. Davoli, T. de Lange// Cell Dev. Biol. – 2011.-27.- P. 585–610.

11. DeBartolo J. Predictive Bcl-2 family binding models rooted in experiment or structure./ J. DeBartolo, S. Dutta, L. Reich [et al.] // J. Mol. Biol. - 2012.- 422(1).- P. 124–144.

12. Goldhirsch A. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast./ A. Goldhirsch, W.C. Wood, A.S. Coates [et al.] // Cancer - 2011. №8(22) - P. 1736–1747.

13. Holland A.J. Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer / A.J. Holland, D.W. Cleveland // EMBO.- 2012.- 13(6). - P. 501–514.

14. Liu H. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers./ H. Liu, Q. Fan, Z. Zhang [et al.]// Hum. Pathol. - 2008.- №2 (39) - P. 167–174.

15. Li Y. Apoptotic Cell Death in Neuroblastoma / Y. Li, A. Nakagawara // Cells.- 2013.- P. 432–459.

16. Noronha L. Immunoexpression of cell cycle biomarkers in neuroblastoma samples and its correlation with prognostic factors / J. Bras. Patol. L. Noronha, D.G. Barros Araújo, P. Carmo Gozzo [et. al.]// Med. Lab.- 2013.- 49(1).- P. 57–63.

17. Speleman F. Neuroblastoma genetics and phenotype: a tale of heterogeneity./ F. Speleman, K. De Preter, J. Vandesompele // Semin. Cancer Biol.- 2011.- 21(4).- P. 238–244.

18. Shi Y. HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma / Y. Shi, H. Takenobu, K. Kurata [et al.] //Eur. J. Cancer.- 2013- 46(12)-P. 2324–2334.

Реферати

РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ 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 PATHOGENES 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 chemothereapy.

Key words: biomarkers, cancergenes, genes information.

УДК 616-006-097

Л. Д. Яценко
Национальный институт рака, г. Киев

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В статье показано, что свободнорадикально окислительные процессы - необходимая часть канцерогенеза (инициации, промоции, прогресии) и опухолевого процеса. Поэтому применение нетоксических антиоксидантов природного происхождения способны предотвращать и тормозить метаболическую активацию канцерогенов, активацию протоонкогенов, пролиферацию трансформированых 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 адъюванты 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 коньюгирование GSH с канцерогеном); 3) ингибирование цитохромов P450, предотвращение связывания канцерогена с ДНК; 4) стимулирование репарации ДНК (активация поли(АДФ-)риюозилтрансферазы 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

© Яценко Л.Д., 2014