

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ЗЛОЯКІСНОМУ РОСТІ ТА ОПРОМІНЕННІ БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

В Указі Президента України В. Ющенка «Про невідкладні заходи щодо реформування системи охорони здоров'я населення» одним із пріоритетних напрямів державної політики визначено боротьбу з онкозахворюваннями.

В Україні вибудована й ефективно працює чітка система спеціалізованої онкологічної допомоги населенню, що дає змогу не тільки продовжити тривалість життя хворих, але й подбати про його якість. Однак сьогодні існує тенденція до зростання онкозахворювань у людей, на що звертають увагу автори публікації. Аналізуючи сучасні дані, вони обґрунтовують необхідність нових підходів до боротьби за людське життя. Медицина повинна відмовитися від протистояння із законами природи й перейти від практики фармацевтичного тиску на організм до співпраці з нею. Зокрема, у публікації розглянуто перспективу застосування препаратів природного походження — рослинних фенольних сполук — для протистояння пухлинній хворобі.

Сьогодні лікування злоякісних новоутворень набуває першорядного значення у зв'язку з тенденцією до зростання кількості захворювань, складність яких вимагає індивідуального підходу до вибору тактики лікування.

Незважаючи на прогрес у сучасній фармакотерапії, лікування онкологічних хвороб залишається актуальною проблемою, особливо для осіб, які зазнали негативного впливу наслідків аварії на ЧАЕС. Використання сучасних схем консервативного лікування не дає бажаних результатів. Променева терапія разом із хірургічним і хіміотерапевтичним лікуванням є одним із головних методів радикального лікування злоякісних новоутворень. Локальне опромінення пухлини спричиняє часткову загибель її клітин за механізмами некрозу й апоптозу та активацію процесів пероксидного окислення ліпідів. Однак при опроміненні неминуче ушкоджу-

ються й здорові органи та системи організму, знижується їхня загальна і протипухлинна резистентність, що спричинює розвиток рецидивів та метастаз пухлини. Тому нагальною є проблема пошуку нових препаратів з антиоксидантною активністю, які здатні позитивно впливати на фізіологічну антиоксидантну систему і підвищувати здатність організму протистояти пухлинній хворобі.

Перспективними в цьому напрямі є препарати природного походження, перевага яких перед наявними полягає в тому, що вони придатні для тривалого застосування в умовах опромінення. Це особливо актуально для населення, яке постійно проживає на територіях із високими рівнями забруднення радіонуклідами. Сьогодні значної уваги заслуговує пошук, скринінг та дослідження препаратів природного походження, які мають радіопротекторні та антиоксидантні властивості.

© РАЄЦЬКА Яна Борисівна. Кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник лабораторії фізико-хімічної біології кафедри біохімії Київського національного університету ім. Т. Шевченка.
ОСТАПЧЕНКО Людмила Іванівна. Доктор біологічних наук. Професор цієї ж лабораторії.
ГАДІЛІЯ Олена Петрівна. Провідний інженер цієї ж лабораторії (Київ). 2008.

Відомо, що злоякісні пухлини розвиваються на фоні перебудови нейрогуморального і метаболічного статусу організму. Характер і спрямованість злоякісного процесу значною мірою визначені станом реактивності організму. Процеси вільнорадикального окислення ліпідів займають важливе місце під час розвитку пухлини [2]. Перебіг цих реакцій у ліпідному субстраті сприяє утворенню різноманітних продуктів пероксидного окислення ліпідів, які здатні гальмувати проліферативну активність клітин. Зниження концентрації вільних радикалів призводить до прискорення клітинного ділення. Значну роль у регуляції пероксидного окислення ліпідів відіграють інгібітори вільнорадикальних реакцій — антиоксиданти. Високий рівень антиоксидантів у тканинах пухлини сприяє їхній проліферативній активності. В умовах злоякісного росту пухлина інтенсивно накопичує біоантиоксиданти з крові, забезпечуючи тим самим умови для подальшої пухлинної прогресії й росту. При цьому ресурси фізіологічної антиоксидантної системи виснажуються, протипухлинна реактивність організму знижується, що є передумовою подальшого пухлинного росту. Наведене вище дає підстави вважати, що показники пероксидного окислення ліпідів і активності антиоксидантних систем захисту дають важливу інформацію про перебіг злоякісного процесу й важкість стану організму-пухлиноносія.

Променева терапія — один із засобів радикального лікування злоякісних новоутворень разом із хірургічним і хіміотерапевтичним лікуванням. Локальний вплив іонізуючої радіації на пухлину в період експоненційного росту зумовлює загибель її клітин за механізмами некрозу і апоптозу [5, 9]. Проте променева терапія одночасно призводить до появи в організмі додаткових ініціаторів ліпопероксидації. Від цього тією чи іншою мірою страждають здорові органи і системи організму, знижується їхня загальна і протипухлинна резистент-

ність, що полегшує розвиток рецидивів і метастаз пухлини. Застосування препаратів з антиоксидантною активністю здатне нормалізувати стан фізіологічної антиоксидантної системи і посилити можливості організму протистояти пухлинному процесу [7].

Для досягнення такого позитивного ефекту біоантиоксиданти потрібно вводити безперервно й великими дозами протягом тривалого часу. Як і при протипроменевому ефекті антиоксидантів сьогодні дуже перспективний спрямований синтез разом із пошуком препаратів, які мають сильнішу протипухлинну дію.

Як відомо з літературних джерел, усі біохімічні процеси в живих організмах нерозривно пов'язані з вільнорадикальними процесами, що відбуваються на низькому контрольованому рівні. Інтенсивність пероксидного окислення контролюють системи антиоксидантного захисту, які підтримують на безпечному рівні вміст продуктів вільнорадикального окислення в клітинах. Стаціонарний рівень пероксидного окислення є наслідком протидії про- і антиоксидантних стимулів [1]. Проте в реальних умовах життєдіяльності біологічних об'єктів постійно зберігається небезпека зміщення рівноваги внаслідок активації пероксидного окислення ліпідів. Порушення, що виникає в роботі органів та систем, супроводжується підсиленням окислювальних процесів, але завдяки буферним властивостям антиоксидантних систем при нетривалому підсиленні пероксидного окислення ліпідів воно не проявляється, оскільки антиоксидантні системи його заблокують. Однак при тривалому напруженні резервна потужність антиоксидантних систем недостатня для повної компенсації підсиленого пероксидного окислення ліпідів. При цьому відбуваються зміни на користь прооксидантних факторів, і окислювальна деструкція робить свій негативний внесок у патологічний процес.

Присутність в організмі тваринних жиророзчинних антиоксидантів — важливий фактор, який обмежує, хоча б у початковий період, розвиток вільнорадикальних окисних реакцій у ліпідних фазах опроміненого організму. Виснаження запасів природних антиоксидантів при впливі на організм значної дози іонізуючої радіації зумовлює різке зростання темпу окислювальних процесів, швидке накопичення токсичних продуктів (ліпідних та хіноїдних радіотоксинів) і, врешті, розвиток тяжкої форми гострої променевої хвороби. Кількість і активність тканинних антиоксидантів — один із важливих ендогенних факторів, який регулює обмін речовин і життєдіяльність клітини, зокрема такі процеси, як мітоз і злоякісні переродження клітини. Саме ці їхні властивості дають підстави розглядати фенольні сполуки як протипухлинні препарати [3, 4].

Феноли — це слабкі кислоти, здатні утворювати сполуки з металами. Взаємодія фенолів із хлорним залізом завдяки утворенню комплексної солі заліза супроводжується виникненням зеленого, синього або коричневого забарвлення, тому таку реакцію використовують як універсальну пробу на наявність фенолів. Прості феноли, а саме гідрохінон, пірокатехін, пірогалол, гваякол, нафтол та ін., як антиоксиданти почали використовувати в 1932–1935 рр. Антиокислювальні властивості рослинних фенолів — основа взаємодії з аскорбіновою кислотою та прояву антибіотичної дії, яка зростає зі ступенем окислення розчинних фенольних речовин і супроводжується потемнінням розчинів, особливо при кислому рН. Антимікробний ефект, як і антиокислювальна дія, пов'язані з присутністю фенольних гідроксилів. Установлено, що ацетилювання зменшує, а метилювання знешкоджує ці обидва ефекти [3]. Цілком можливо, що в основі інших проявів біологічної дії фенольних сполук (Р-вітамінна дія, інгібування низки ферментативних систем) наявний той самий антиокислювальний ефект.

Постійно надходячи в організм людини і тварини з рослинною їжею, фенольні речовини впливають на функції всіх відділів травної системи, а після всмоктування в кров — на серцево-судинну систему, нирки тощо. Більшість рослинних екстрактів, відварів та інших засобів народної медицини містять фенольні сполуки. Поліфеноли разом із рослинними алкалоїдами, фітонцидами та антибіотиками — основа багатьох галенових препаратів і засобів народної медицини. При природному оральному надходженні рослинних фенольних сполук у тваринний організм вони зазнають у травній системі різних перетворень: гідролізу з розщепленням полімерних структур на невеликі фрагменти і мономери з вивільненням агліконів із глікозидних сполук; окислення з утворенням семіхінонів і хінонів із подальшим окисненням до вуглекислоти і води; дії кишкової мікрофлори тощо. При цьому, з одного боку, утворюються продукти з підвищеною активністю (семіхінони і хінони), з другого — відбувається процес всмоктування. Нарешті, під впливом розпочатого ще в травній системі гідролізу і розпаду фенольні речовини швидко метаболізуються і зникають протягом декількох годин. При парентеральному введенні ті ж фенольні речовини довше циркулюють у крові і в цілому дієвіше впливають на організм.

Зауважимо, що токсичність просторово ускладнених фенолів загалом незначна та ще більше знижується при збільшенні молекулярної ваги, тобто при подовженні алкілів та кількості гідроксильних груп: ди- і поліфеноли в декілька разів менш токсичні, ніж монофеноли, що схильні до акумуляції, тоді як ди- і поліфеноли здебільшого не мають такої схильності.

Фенольні сполуки широко застосовують у харчовій, а також у фармацевтичній і парфумерній галузях промисловості як антиоксиданти. Вимоги до харчових антиоксидантів високі, адже існує небезпека для здоров'я при тривалому їх вживанні разом

з їжею. На підставі систематичних досліджень встановлено, що бутилоксіанізол, бутилоксітолуол (іонол) і додецилгалат можна вживати як харчові антиоксиданти.

Рослинні фенольні сполуки, похідні галлової кислоти і біофлавоноїдів, як препарати, потенційно мають яскраво виражений протипроменевий ефект. При абсолютно летальних дозах радіації він невеликий і до того ж значною мірою залежить від ступеня очищення препарату, наявності чи утворення в ньому зворотноокислених продуктів, температури, рН-розчину тощо. Недооцінення всіх цих факторів і є, напевно, причиною появи суперечливих літературних даних [1].

Подальше вивчення природних активних продуктів і спрямований хімічний синтез дозволять отримати на основі рослинних фенольних сполук ефективніші протипроменеві засоби.

З огляду на зазначені особливості механізму дії фенольних сполук більш стійкий і яскраво виражений протипроменевий ефект можливий у разі стабілізації фенолів у активнішій семіхінонній формі. Цієї мети можна досягти як шляхом модифікації хімічної структури фенолів (уведення радикалів, які створюють певні просторові труднощі), так і сорбцією семіхінонних радикалів на макромолекулярних носіях, що суттєво збільшує час життя радикалів [6].

Протипухлинна активність властива більшою мірою рослинним фенольним сполукам. Протипухлинна та антимиотична дія, як й інші прояви біологічної активності, особливо характерна для фенольних сполук, які при окисленні переходять у хінонну форму. Дослідження, присвячені вивченню інгібувальної дії семіхінонних радикалів пропілгалату на певні ферменти, свідчать, що протипухлинна дія фенольних речовин зумовлена їхньою здатністю до окислення в семіхінонну та хінонну форми. Ці активні форми фенольних антиоксидантів інгібують активність ряду ферментів гліколізу, циклу Кребса, у тому числі й ферментів

окислення молочної кислоти, а також, можливо, ферментів, які беруть участь у реплікації ДНК і підготовці мітозу. Семіхінони і хінони знижують антиокисну активність ліпідів пухлинних тканин і потім безпосередньо взаємодіють із ДНК.

За механізмом дії на мітотичний цикл фенольні інгібітори належать до числа препрофазних і хромосомних інгібіторів. Усі ці механізми, можливо, по-своєму проявляються в сумарному протипухлинному ефекті рослинних фенолів. Проте через відсутність значної вибіркової дії на пухлинну тканину, а особливо тому, що біологічна дія фенолів помірна, протипухлинна активність цих сполук незначна. Препарати, які мають велику токсичність і вищу фармакологічну активність (полофілін, елагова кислота, кумарин і фурукумарин), ефективніші щодо протипухлинної дії.

Аналіз даних спеціальної літератури свідчить про те, що фенольним сполукам властиві також канцеростатичний і протипроменевий ефекти. Керований синтез і пошук препаратів на основі фенолів, які мають сильнішу протипухлинну дію, перспективний щодо застосування в практичній медицині. Так, ряд препаратів природного походження сьогодні застосовують в онкологічних клініках для підвищення ефективності променевої та хіміотерапії [4, 6].

Проведено дослідження дії біологічно активних препаратів також на молекулярному рівні за умов злякисного росту та променевої терапії. У попередніх дослідженнях доведено, що застосування препаратів з антиоксидантною активністю може підвищити здатність організму протистояти пухлинному процесу [10]. Досліджено дію антиоксидантного препарату рослинного походження ActiVin™ – проантоціанідину з кісточок винограду. Цей препарат чітко виявив антистресові та протипроменеві властивості в комплексній терапії: нормалізував процеси пероксидного окислення ліпідів у тканинах пухлини і здорових органів щурів із прище-

пленою карциномою Герена під час опромінення [10]. Оскільки ActiVin™ є препаратом закордонного виробництва, то наша лабораторія дослідила аналог вітчизняного виробництва — АММІВІТ — вітамінний концентрат, в основі якого витяжка з кісточок винограду як і в препараті ActiVin™.

Проведено експерименти з вивчення антистресового і протипроменевого ефекту препарату АММІВІТ, який є екологічно чистим натуральним продуктом, що містить усі 12 вітамінів групи В, вітамін С, основні амінокислоти і мікроелементи в оптимальних для організму співвідношеннях, що забезпечує його надзвичайно високу фізіологічну активність та антиоксидантні властивості [8, 10]. У попередніх дослідженнях, проведених у нашій лабораторії, було встановлено, що введення АММІВІТу піддослідним тваринам нормалізувало показники пероксидного окислення ліпідів за умов пухлинного процесу під час опромінення [8]. Оскільки АММІВІТ коригує променеві зміни в ліпідних компонентах мембран при злоякісному рості, було цікаво дослідити при цьому клітинні месенджерні каскади. Установлено, що введення антиоксидантів нормалізує процеси ПОЛ та підсилює ефективність радіотерапії пухлин шляхом корекції інших досліджуваних показників. Підставою для такого висновку є те, що опромінення в терапевтичних дозах частково нормалізувало функціонування головних ланок регуляторних каскадів.

Отже, біологічно активні речовини, отримані з кісточок винограду, можна запропонувати для профілактики та комплексного лікування злоякісних новоутворень. Одержані результати щодо зміни активності базових ферментів можна використати з метою ранньої діагностики злоякісного росту, а також для контролю ефективності радіотерапії.

1. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи совр. биол. — 1991. — Т.3. — Вып. 6. — 922–931.

2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. — К.: Наук. думка, 1991.
3. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наук. думка, 1976.
4. Барабой В.А. Медичні наслідки радіаційних катастроф // Ліки — 1996. — №2. — С. 12–21.
5. Timmerman R.D. et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. // J. Clin Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 947–952.
6. Fay M. et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy // Int J. Radiat Oncol Biol Phys. — 2005. — Vol. 61. — P. 1355–1363.
7. Nyman J. et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: mature results for medically inoperable patients // Lung Cancer. — 2006. — Vol. 51. — P. 97–103.
8. Гаділія О.П., Квеленкова К.І., Михайлик І.В. та ін. Визначення противірусної та інтерферогенної активності вітамінного концентрату АММІВІТ // Вісник КУ. — 2001. — № 33. — С. 51–52.
9. Haffty B.G. et al. Carcinoma of the larynx treated with hypofractionated radiation and hyperbaric oxygen: long-term tumor control and complications // Int J. Radiat Oncol Biol Phys. — 1999. — Vol. 45. — P. 13–20.
10. Raetska Ya.B., Belokon U.N., Baraboy V.A., Ostapchenko L.I. Correction of oxidant-antioxidant homeostasis in rats with Geren carcinoma in radiotherapy // Фізика живого. — 2003. — Vol. 11. — №1. — С. 89–94.

Я. Раєцька, Л. Остапченко, О. Гаділія

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ЗЛОЯКІСНОМУ РОСТІ ТА ОПРОМІНЕННІ БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

Резюме

У статті проаналізовано дані сучасної літератури щодо впливу рослинних фенольних сполук на перебіг метаболічних подій у різних біологічних об'єктах. Здійснено спробу з'ясувати механізми впливу антиоксидантів на злоякісний ріст та променеве ураження.

Ya. Rayetska, L. Ostapchenko, O. Gadiliya

ANTIOXIDANT ROLE AT MALIGNANT GROWTH AND RADIATION EXPOSURE

Summary

The data of modern literature on vegetational phenolic substances influence on metabolic events in different biological objects is analyzed. The attempt is made to determine the mechanisms of antioxidants influence on malignant growth and radiation damage.