

Влияние ВТ на СПЖ мышей с лимфолейкозом

Группа мышей	Воздействие	День воздействия до прививки опухоли	СПЖ, дни	Изменение СПЖ, %
1-я	Инфекционный ВТ	3-й	15,3±1,1	-12,1
2-я	»	7-й	13,3±1,1	-23,4
3-я	»	14-й	13,0±0,8	-25,3
4-я	Инактивированный ВТ	7-й	18,4±1,0	+5,7
5-я	Циклофосфан 200 мг/кг (50 мг/кг ежедневно)	1—4-й	9,8±1,3	-43,6
6-я	Контроль (без воздействия)	—	17,4±1,1	—

Примечание. Инфицирование ВТ проводили однократно внутривенно; циклофосфан вводили внутривенно с интервалом 24 ч. Различия достоверны: между 6-й и 1—5-й группами ($p<0,05$), между 6-й и 2, 3-й группами ($p<0,01$).

в величине СПЖ инфицированных и контрольных мышей оставалась устойчивой и при $p<0,01$. В то же время различия в СПЖ между группами, которым опухоль была привита в разные сроки после инфицирования ВТ (1—3-я группа), а также между 4-й группой, получившей инактивированный ВТ, и контролем (6-я группа) были недостоверны. Наибольшее уменьшение СПЖ отмечено в 5-й группе, получившей циклофосфан в иммунодепрессивном режиме.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вирус ВТ стимулирует развитие лейкоза мышей. Наиболее вероятной причиной подобного эффекта, на наш взгляд, являются иммунодепрессивные свойства ВТ. Так, в частности, известно, что ВТ подавляет активность макрофагов и угнетает Т-клеточное звено иммунитета [10]. Возможно, этот эффект реализуется в данном случае и создают благоприятные условия для прогрессии опухоли, что проявляется в уменьшении СПЖ инфицированных мышей в сравнении с контролем. Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе сообщениями о способности некоторых вирусов ускорять процесс развития злокачественных опухолей [1, 3, 5]. Кроме того, в пользу высказанного предположения свидетельствует и полученное при применении иммунодепрессивной дозы циклофос-

фана значительное уменьшение СПЖ мышей (5-я группа).

Эти результаты, будучи по сути феноменологическими, не позволили однозначно трактовать механизм стимулирующего влияния персистентной вирусной инфекции на опухолевый процесс. Разумеется, при этом допускалось существование и иных механизмов реализации такого воздействия. Очевидно, чтобы раскрыть истинные причины подобного влияния, необходимы специальные иммунофармакологические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А. И., Гордиенко С. П., Саканделидзе О. Г. Иммуитет и терапия экспериментальных опухолей. — Кишинев, 1982. — С. 179—184.
2. Волгов А. И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. — М., 1987. — С. 61—63.
3. Гершанович М. Л. Основные осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982. — С. 65.
4. Нотта Э. В. // Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний / Под ред. Д. Дика. — М., 1985. — С. 385.
5. Напалков Н. П. и др. // Общая онкология / Под ред. Н. П. Напалкова. — М., 1989. — С. 159—164.
6. Петров Р. В., Орадовская И. В. // Эпидемиология иммунодефицитов. Серия мед. генетика и иммунология. — М., ВНИИМИ, 1983.
7. Родригес В., Кетчел С. // Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Д. Ярбо. — М., 1985. — С. 264.
8. Семенов Б. Ф., Варгин В. В. // Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. Итоги науки и техники. Вирусология. Т. 17. — М., ВИНТИ, 1989.
9. Стрелков Р. Б. Методы вычисления стандартной ошибки средних арифметических величин с помощью таблиц. — Сухуми, 1966.
10. Friedman H. // International cancer congress, 14-th: Abstracts. — Budapest, 1986. — Vol. 3. — P. 849.

Поступила 24.04.90

TUMOR GROWTH STIMULATION BY PERSISTENT VIRUS INFECTION

G. A. Firsova, M. K. Mamedov, E. M. Treshalina, S. V. Ozherelkov, V. V. Hozinskiy, L. A. Sedakova, B. F. Semjonov

Infection of BDF1 mice by Tahinja virus stimulates the growth of intraperitoneal inoculated L-1210 tumor cells. Cyclophosphamide also stimulates the tumor growth when it is given before tumor inoculation. The common mechanism of tumor growth stimulation by immunosuppression is discussed.

Клинические исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 612.463.2:612018 тирозин-053.1:616-006.004-053.2

В. Н. Байкова, Е. Н. Сотникова, Л. А. Дурнов, М. О. Раушенбах

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ТИРОЗИНА В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Лаборатория клеточного иммунитета, НИИ детской онкологии

В последнее время интенсивно развиваются экспериментальные исследования о возможности и закономерностях влияния на плод канцерогенов из внешней среды [1, 8, 10]. Решение проблемы ближайших и отдаленных последствий воздействия бластомогенных агентов на организм

в течение пренатальной жизни важно не только в теоретическом отношении. Оно тесно связано с выявлением причин и разработкой мер профилактики опухолей у детей, которой в настоящее время уделяется еще недостаточно внимания. Злокачественные новообразования, по данным ВОЗ, стали одной из трех главных причин смерти человека, прожившего всего лишь первые 5 лет жизни. Для СССР, как и для большинства технически развитых стран, это — одна из серьезнейших проблем [4]. Несомненно, в этиологии большинства опухолей у детей раннего возраста определенную роль играют генетические факторы и риск их повторного появления в пораженных семьях значительно выше, чем в обычной популяции. К сожалению, практическая програм-

ма скрининга беременных женщин группы повышенного риска остается пока несовершенной [3].

В комплексных исследованиях с детской онко-лабораторией ВОНЦ АМН СССР нами обнаружены нарушения обмена тирозина у детей раннего возраста с онкопатологией, которые выражаются в увеличенной экскреции с мочой эндогенного канцерогена — п-оксифенилмолочной кислоты (ПОФМК). Аналогичные нарушения выявлены и у родителей больных детей [2]. Особенно высокие показатели экскреции ПОФМК выявлены у матерей детей с врожденными лейкозами [9]. Влияние эндогенных канцерогенов, по-видимому, усиливают пенетрантность и экспрессивность генетически детерминированных опухолей. В семьях, где был выявлен наследственный характер заболевания, у матерей детей с нефробластомой установлены высокие показатели ПОФМК, что коррелировало с развитием заболевания до 1 года. Не исключено, что эндогенные канцерогены, в частности ПОФМК, могут служить биохимическим маркером наследственной предрасположенности к опухолям.

В специальных исследованиях был изучен механизм повышенного образования ПОФМК, заключающийся в ингибировании п-оксифенилпируватдиоксигеназы (КФ 1.13.11.27) [9], являющейся аскорбатзависимым ферментом [12]. Применение аскорбиновой кислоты (АК) в дозе 100 мг на 1 кг массы тела в день приводило к активации п-оксифенилпируватдиоксигеназы и нормализации обмена тирозина у детей, больных острым лимфобластным лейкозом и нефробластомой [2]. Но существует и обратная связь. Установлено, что эндогенный бластоогенный метаболит тирозина — ПОФМК вмешивается в метаболизм АК [6]. Было показано, что через 18 ч после введения вакцинированным беспородным мышам ПОФМК в дозе 300 мг на 1 кг массы тела концентрации АК снижаются в надпочечниках, печени и крови мышей на 25, 23 и 40 % соответственно. Пониженная концентрация витамина С сохранялась через 6, 12 мес после введения эндогенного канцерогена, следствием этого являлось понижение активности аскорбатзависимых ферментов, участвующих в метаболизме тирозина. Таким образом, образуется порочный круг усиленного катаболизма тирозина по пути образования и дальнейшего накопления в организме ПОФМК.

В экспериментальных исследованиях Е. И. Жаровой и соавт. [5] получены данные о сильном трансплацентарном канцерогенном действии ПОФМК на мышах C57BL и CC57Bg. Введение

ПОФМК самкам мышей во время беременности привело к повышению уровня развития новообразований у их потомства на 64 %. При этом средний латентный период развития новообразований сократился более чем на 2 мес. Частота развития гемобластозов, которые являются основным видом новообразований, развивающихся спонтанно у данной линии мышей, под действием этого канцерогена увеличилась почти в 9 раз, гепатомы возникали в 4 раза, а аденомы легких — в 5 раз чаще. Кроме того, у мышей появились опухоли, совершенно несвойственные этой линии мышей: саркомы, папилломы бронха и др. Поскольку накопление ПОФМК в организме в значительной степени может быть связано с дефицитом АК, она представлялась возможным ингибитором канцерогенеза, обусловленного ПОФМК. В связи с этим была проведена серия экспериментов по изучению влияния нагрузок АК на мышей линии C57BL при трансплацентарном действии ПОФМК. Длительное применение АК совместно с ПОФМК ингибировало канцерогенное действие последней. Об этом свидетельствует снижение частоты развития новообразований на 35 %, удлинение латентного периода их развития и приближение спектра развившихся опухолей к спонтанному [7].

В настоящей работе представлены результаты исследований обмена тирозина у повторно беременных женщин, в анамнезе которых один из детей перенес злокачественное новообразование или погиб от него, а также возможность коррекции нарушенного обмена тирозина АК.

Материал и методы исследования. Обследовано 40 беременных женщин, в анамнезе которых один из детей перенес злокачественное новообразование или погиб от него (11 детей страдали нефробластомой, 6 — гемобластозом, 5 — рабдомиосаркомой, 5 — ретинобластомой, 4 — нейробластомой, 2 — остеогенной саркомой, 2 — тератобластомой, 2 — меланомой, 1 — ангиосаркомой, 1 — астроцитомой, 1 — гемаангиомой). Возраст женщин от 21 года до 34 лет. 26 женщин данной группы, у которых были выявлены наиболее значимые нарушения обмена тирозина, получали АК по 1—3 г в день после еды перорально в виде порошков, которые растворяли в сахарном сиропе или виноградном соке. Никаких побочных явлений от приема АК не отмечалось.

Контролем служили 2 группы: одна состояла из 10 беременных женщин, первые дети которых были практически здоровы, вторая, контрольная, группа состояла из 48 практически здоровых лиц (мужчин и женщин в возрасте от 17 до 70 лет). Обследуемые находились на обычной диете. У всех находившихся под наблюдением лиц определяли суточную экскрецию с мочой тирозина, ПОФМК и гомогентизиновой кислоты (ГГК). Экскрецию тирозина определяли спектрофотометрическим методом С. Юденфренда [11]. ПОФМК и ГГК определяли на хромато-масс-спектрометре MAT 311A (ФРГ), соединенным капиллярным интерфейсом с газовым хромато-

Таблица 1

Показатели обмена тирозина у беременных женщин, в анамнезе которых один из детей перенес злокачественное новообразование или погиб от него, и в группах контроля

Группы обследуемых	Число обследуемых	Показатели экскреции с мочой, мг/сут		
		тирозина	ПОФМК	ГГК
Практически здоровые лица (контроль)	48	45,760±1,520	0,470±0,090	4,080±0,750
Беременные женщины, первые дети которых здоровы	10	55,760±2,668 $p>0,1$	0,728±0,133 $p>0,1$	2,278±0,531 $p>0,1$
Беременные женщины, один из детей которых перенес злокачественное новообразование	40	71,354±3,165 $p<0,001$	4,497±0,630 $p<0,001$	1,316±0,188 $p<0,05$

Таблица 2

Влияние АК на обмен тирозина у повторно беременных женщин, у которых дети перенесли злокачественное новообразование или погибли от него

Больные	Обследование	Тирозин	ПОФМК	ГГК
		мг/сут		
Ф. Т. М.	1	61,370	6,197	0,410
	2	48,760	2,230	0,948
И. Л. Г.	1	60,606	4,355	0,660
	2	148,350	0,391	1,050
И. П. Р.	1	25,620	7,756	0,422
	2	65,250	0,320	0,580
Ц. М. Л.	1	59,500	11,670	0,280
	2	87,688	2,177	0,356
Л. Н. А.	1	41,000	4,879	1,699
	2	40,006	1,026	0,384
К. М. А.	1	69,000	8,111	0,823
	2	45,060	2,390	0,436
С. Н. М.	1	87,780	6,700	4,003
	2	111,078	2,476	0,267
С. Н. В.	1	64,600	3,498	1,282
	2	114,920	0,930	0,693
М. Л. Г.	1	101,220	4,118	2,269
	2	53,500	0,547	0,912
П. Е. А.	1	56,800	14,200	0,207
	2	78,000	1,307	3,869
С. А. П.	1	139,680	8,129	0,990
	2	46,500	1,078	0,137
Ш. В. Н.	1	95,400	19,130	0,798
	2	60,600	0,804	0,673
К. Р. П.	1	33,900	1,877	1,595
	2	70,700	1,432	4,558
Д. О. А.	1	53,230	5,013	0,687
	2	46,840	1,003	3,687
Г. Н. Т.	1	85,200	3,468	3,990
	2	44,280	0,365	0,123
К. Г. С.	1	80,640	6,654	1,118
	2	50,380	1,854	0,361
Г. Е. С.	1	25,080	4,350	0,032
	2	25,384	1,18	0,164
П. М. Н.	1	99,200	7,763	0,323
	2	76,800	5,436	0,928
С. В. П.	1	88,704	3,670	0,520
	2	45,120	1,119	0,106
К. Н. В.	1	96,000	3,052	0,796
	2	28,610	0,785	0,063
Б. Г. Г.	1	59,800	2,996	0,167
	2	63,000	0,782	0,799
Л. В. А.	1	63,700	5,167	0,036
	2	57,120	0,776	0,267
П. Л. И.	1	39,750	2,898	0,726
	2	78,000	2,484	1,347
О. Т. М.	1	97,800	1,967	0,934
	2	114,000	2,189	2,841
У. А. В.	1	75,600	6,259	3,822
	2	61,200	0,771	0,331
Ш. А. С.	1	78,810	4,438	3,938
	2	54,25	1,049	3,566

Примечание. 1 — обследование до приема АК, 2 — обследование после 10 дней приема АК.

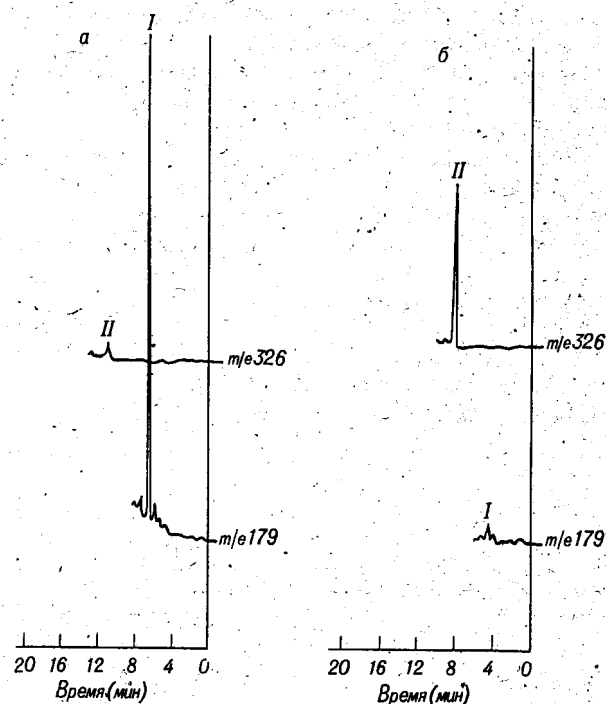
графом «Varian 3700», снабженным капиллярной стеклянной колонкой WCOT с SE-30 на газхром Q (80—100 меш; 25 м·0,5 мм). В качестве внутреннего стандарта использовали $^2\text{H}_4$ -п-оксифенилуксусную кислоту ($^2\text{H}_4$ -ПОФУК). Масс-фрагментограммы регистрировали по линиям с m/e 179, 183 и 326 соответственно для ПОФМК, $^2\text{H}_4$ -ПОФУК и ГГК. ПОФМК и ГГК синтезированы на кафедре органической химии (зав. — проф. Н. Н. Суворов) МХТИ им. Д. И. Менделеева доцентом, доктором хим. наук Ю. И. Смушкевичем. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и обсуждение. Из табл. 1 видно, что у повторно беременных женщин, дети которых страдали злокачественными новообразованиями, повышена экскреция с мочой тирозина (в 1,5 раза), ПОФМК (в 9,5 раз) и снижена экскреция ГГК (в 3 раза) по сравнению с груп-

пой контроля, что указывает на возможную блокаду п-оксифенилпируватдиоксигеназы. В группе беременных женщин, первые дети которых были практически здоровы, имелись незначительные отклонения от нормы в средних показателях экскреции тирозина, ПОФМК и ГГК, но различия при сравнении с контролем не были достоверны.

АК получали 26 женщин с отягощенным анамнезом, у которых при первом обследовании были выявлены значимые нарушения обмена тирозина, по 1—3 г в день в течение 10 сут. После этого обследование проводили повторно. В табл. 2 отражены показатели экскреции тирозина, ПОФМК и ГГК до и после 10 дней приема АК. Как видно из этой таблицы, после 10 дней приема АК наблюдалось значительное снижение экскреции blastogenic метаболита тирозина — ПОФМК. Для наглядности приводим масс-фрагментограммы метилсилиловых эфиров фенольных кислот — экстрактов мочи повторно беременной Ц. С., 28 лет, дочь которой страдала нефробластомой, до (А) и после 10 дней приема АК (Б) (см. рисунок). Если при повторных обследованиях матерей обнаруживалась экскреция с мочой канцерогенной ПОФМК, то им назначался повторный курс АК по 1 г в день в течение 10 сут.

Таким образом, периодически повторяемыми курсами АК по 1—3 г в день удалось нормализовать обмен тирозина — ингибировать образование канцерогенной ПОФМК. К настоящему времени все матери родили детей без онкопатологии, масса их при рождении превышала 3 кг, 38 детей здоровы, у 2 имеются отклонения: у одного ребенка — врожденный порок сердца, у другого — изменения на глазном дне, состоя-



Масс-фрагментограммы метилсилиловых эфиров фенольных кислот-экстрактов мочи Ц. С., 28 лет, дочь которой страдала нефробластомой, до (А) и после 10 дней приема АК (Б). 1 — ПОФМК, 2 — ГГК.

ние его стабильно, без признаков ухудшения. Дети находятся под наблюдением.

Конечно, получены лишь предварительные результаты. Необходимо выяснить, в какой степени имеющиеся экспериментальные данные в сопоставлении с клинико-биохимическими могут быть применены к решению проблемы профилактики опухолей у детей, если допустить реальную возможность трансплацентарного blastomagenного действия ПОФМК в пренатальный период. Во всяком случае, как считает акад. АМН СССР Н. П. Напалков, экстраполяция экспериментальных результатов, полученных в опытах с воздействием канцерогенных веществ в эмбриогенезе у различных животных, могла бы помочь в решении этой проблемы [8]. На наш взгляд, приведенные данные свидетельствуют в пользу предположения о возможной роли нарушений обмена тирозина в развитии врожденных опухолей и указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, которое актуально и перспективно. Главным итогом этих наблюдений следует считать, что определение тирозина и его метаболитов — ПОФМК и ГГК — в моче лиц, входящих в группы повышенного риска развития эмбриональных неоплазий, позволяет выявить лиц с наиболее неблагоприятным эндогенным фоном, которые нуждаются в длительном диспансерном наблюдении и контроле. Возможность коррекции дефектов обмена тирозина терапевтическими средствами позволяет реально подойти к проблеме нормокопирования среды для предупреждения появления мутантного генотипа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. А., Напалков Н. П. // Злокачественные опухоли и беременность. — Л., 1981. — С. 11—27.
2. Байкова В. Н., Варес И. М., Рыбальченко В. Г., Шевченко В. Е. и др. // Вопр. онкол. — 1987. — № 4. — С. 87.
3. Вельтишев Ю. В. // Педиатрия. — 1986. — № 8. — С. 3—8.
4. Дурнов Л. А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. — М., 1984.
5. Жарова Е. И., Сергеева Т. И., Малахова Н. В., Романенко В. И. и др. // Бюл. exper. биол. — 1979. — № 1. — С. 39—41.
6. Левчук А. А., Фарон Р. А., Хрусталева С. А., Раушенбах М. О. // Там же. — 1986. — № 10. — С. 462—463.
7. Малахова Н. В., Байкова В. Н., Сотникова Е. Н., Раушенбах М. О. // Всесоюзный съезд онкологов, 5-й: Тезисы докладов. — Л., 1986.
8. Напалков Н. П. // Вопр. онкол. — 1971. — № 8. — С. 3—15.
9. Раушенбах М. О., Иванова В. Д., Шевченко В. Е., Махонова Л. А. и др. // Вест. АМН СССР. — 1981. — № 7. — С. 19—24.
10. Шабал Л. М., Колесниченко Т. С., Сорокина Ю. Т. Трансплацентарный blastomagenез и органы культуры. — М., 1975.
11. Юденфренд С. // Флуоресцентный анализ в биологии и медицине: Пер. с англ. — М., 1965. — С. 126—131.
12. Goodwin B. L. Tyrosin catabolism: Oxford University Press. — Oxford, 1972. — 93 p.

Поступила 18.01.90

TYROSIN METABOLISM DISTURBANCE IN DEVELOPMENT OF CONGENITAL TUMOURS

V. N. Baikova, Ye. N. Sotnikova, L. A. Durnov, M. O. Rauschenbakh

The paper deals with the evaluation of quantitative indexes of urine excretion of tyrosin and its metabolites — highly carcinogenic p-hydroxyphenyllactic acid and homogentisic acid in 40 pregnant women, one of whose infants died or had some malignancies. We also studied the effect of ascorbic acid on tyrosin metabolism. It was shown that high doses of ascorbic acid can prevent or significantly decrease the excretion of carcinogenic metabolite of tyrosin p-hydroxyphenyllactic acid.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-008.04-085.28

В. А. Горбунова, Н. И. Переводчикова, Л. В. Манзюк

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПЛАТИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

Производные платины занимают одно из ведущих мест в клинической противоопухолевой химиотерапии. Они являются препаратами «первой линии» терапии целого ряда злокачественных солидных опухолей. Наибольшее клиническое применение нашел препарат цисплатин (платидиа, платинол, ДДП и т. д.). Используется в клинической практике и другое производное платины — карбоплатин (циклоплатин). Разрешен для клинического применения в СССР отечественный оригинальный препарат платин. Разрабатываются новые производные платины, которые находятся на разных этапах предклинического и клинического изучения. В связи с такими побочными эффектами цисплатина, как выраженная тошнота и рвота, нефротоксичность, а также возможность аллергических реакций, наиболее интересными новыми производными являются препараты, которые не имели бы подобной токсичности при равной или большей эффективности. Прошли экспериментальное и клиническое изучение 9 препаратов так называемого «второго поколения», созданных в разных странах. 7 из них относятся к комплексам 2-валентной платины и 2 — к соединениям 4-валентной. В СССР созданы 2 новых препарата — циклоплатин и оксоплатин, детальное предклиническое изучение которых показало, что оба препарата не имеют нефротоксичности и перекрестной резистентности с ДДП. По противоопухолевой активности в эксперименте циклоплатин превосходит карбоплатин, а оксоплатин — ипроплатин [1]. Из зарубежных препаратов интересен ипроплатин, показавший высокую эффективность при запущенном раке яичников и обладающий меньшей токсичностью, чем ДДП.

Новые возможности цисплатина включают изучение интраартериальных инфузий для лечения рака мочевого пузыря и злокачественных глиом [2, 3], комбинированную химиотерапию с цисплатином при опухолях слюнных желез, при метастазах рака без выявленного первичного очага [4, 5], применение цисплатина и повышенных доз метотрексата при распространенном раке пищевода [6], цисплатина в комбинации с инфузиями 5-фторурацила при метастазах рака прямой и ободочной кишки [7], этой же комбинации с высокими дозами лейковорина при распространенном раке головы и шеи [9]. Сочетание