

## Referințe bibliografice

1. Petran M. Manual de Medicina Muncii. Cluj Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2000, p. 121
2. Zlate M. Tratat de psihologie organizațional-managerială. Vol. 2. Iași: Editura Polirom, 2007, p. 206.
3. Nicolescu O. Managementul modern al organizației. București: Editura Tribuna Economică, 2001.
4. Neagu G., Udrescu M. Managementul organizației. București: Ed. Tritonic, 200, p.186.
5. Zlate M. Leadership și Management. Iași: Ed. Polirom, 2004, p.156.

## УЧАСТИЕ И РОЛЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

**Светлана Гараева**, dr. șt. biol., conf. cercet., cerc. șt. coord.

**Анна Леорда**, dr. șt. biol., conf. cercet., cerc. șt. coord.

**Галина Постолати**, cercet. șt. stagiar

Институт физиологии и санокреатологии, Кишинэу, Р. Молдова

garaeva.47@mail.ru

leorda-ana64@mail.ru

galinapostolati@mail.ru

### THE FREE AMINO ACIDS PARTICIPATION AND ROLE IN CARCINOGENESIS

*Metabolic control and correction of pathological conditions are based on the presence of adequate biochemical criteria, the information content of which is largely determined not only by the biological significance, but also by the level of integration of metabolic processes. So the information obtained in the analysis of the amino acid spectrum in physiological fluids has not only a purely theoretical, but also practical significance, which makes it promising to use amino acid analysis to characterize metabolic homeostasis, including in some types of malignant tumors.*

На сегодняшний день имеется достаточно обширная научная литература, свидетельствующая о сложных патологических и структурно-метаболических механизмах развития канцерогенеза. Несмотря на фундаментальность этих исследований, многие аспекты патогенеза этого заболевания до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Так, не сведены в единую информационную систему вопросы о состоянии белкового обмена, в частности, аминокислотного, который интегрирует и координирует все виды обмена веществ и энергии, а также о его роли в патогенезе рака.

У онкологических больных всегда существует несоответствие между энергией получаемой и требуемой, вследствие нарушений в основных звеньях метаболизма. Для них характерен гиперметаболизм с нарушением всех видов обмена. Важными критериями метаболических сдвигов у онкологических больных являются: нарушение биосинтетической функции печени и снижение содержания белка; увеличение продукции глюкокортикоидов, ускоряющих катаболизм тканевых белков и индуцирующих глюконеогенез; повышение концентрации небелкового азота и мочевины; интенсификация процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса [1-3]. Основной биологический смысл синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма – это освобождение аминокислот, необходимых для глюконеогенеза, т.е. попытка покрытия энергетического дефицита в организме. Развивающийся синдром кишечной недостаточности приводит к изменениям проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушениям всасываемости аминокислот и транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции [4].

Исследования показали, что возникновению и развитию злокачественных новообразований сопутствуют выраженные нарушения в промежуточном обмене и метаболизме аминокислот и их производных [5, 6]. Вовлечение аминокислот в патогенез онкологических заболеваний и во взаимоотношения опухоль–организм хозяина реализуется на нескольких уровнях [7]. Во-первых, снижение активности специфических ферментов катаболизма аминокислот в злокачественных новообразованиях является причиной использования последними эндогенного фонда аминокислот хозяина для собственного роста, что приводит к возникновению отрицательного азотистого баланса [2]. Одновременно формирующийся на этом фоне аминокислотный дисбаланс усугубляется изменениями активности реакций протеолиза и транспорта аминокислот. Во-вторых, сами аминокислоты или их производные являются эндогенными регуляторами активности процессов пролиферации и дифференцировки злокачественных клеток [3].

Значительное повышение фонда свободных аминокислот (САК) плазмы объясняется усилением катаболических процессов в тканях и является приспособительной реакцией при патологических состояниях, направленной на поддержание гомеостаза [8]. По их мнению, увеличение пула САК плазмы крови, в результате активации распада белков, способствует направленному синтезу ряда клеточных структур и других потребностей организмов. Амино-

кислотный фонд опухоленосителя становится одним из лимитирующих факторов развития опухоли [9]. Степень незаменимости аминокислот на фоне злокачественного роста увеличивается, индуцируя формирование их функционального дефицита как в организме опухоленосителя, так и в самой опухоли. Последнее неоднократно подтверждено эффективностью применения отдельных аминокислот и их композиций с целью метаболической коррекции онкологических заболеваний [10]. Кроме того, продемонстрировано, что отдельные аминокислоты и их дериваты обладают выраженным противоопухолевым действием, а их дефицит в организме может быть одним из условий пролиферации злокачественных клеток [9].

В ряде исследований установлено, что спектр аминокислот плазмы крови больных злокачественными новообразованиями ряда локализаций (лёгкие, желудок, мочевого пузыря) является достаточно информативным критерием степени тяжести и стадии заболевания [7]. Относительная нормализация аминокислотного фонда в организме опухоленосителя является одним из достоверных критериев эффективности проводимого лечения и коррелирует с клиническими показателями [7]. Последнее является особенно актуальным с точки зрения исследования механизмов канцеростатического действия, применяемых фармакологических средств и поиска путей целенаправленной метаболической коррекции на этапах предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных злокачественными новообразованиями [3].

В последнее время выявлена диагностическая значимость групповых сдвигов уровней функционально и метаболически связанных аминокислот и их производных [3, 11]. Исследования *invitro* и *invivo* недавно продемонстрировали, что у онкобольных обычно имеет место снижение соотношения  $\sum \text{незаменимые} / \sum \text{заменяемые САК}$ , что отражает значительное напряжение защитно-компенсаторных механизмов, направленных на восстановление утраченных функций организмом [12].

Прием больших количеств незаменимых САК замедляет развитие рака [13]. Увеличение при третьей и четвертой стадиях развития рака толстого кишечника концентраций аспартата и аспарагина на фоне увеличения концентраций оксипролина, церулоплазмينا и гаптоглобина, свидетельствует о прогностически неблагоприятном течении болезни и тяжелом состоянии больных [12].

Аргинин усиливает пролиферацию *T*-лимфоцитов, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов, улуч-

шает азотистый баланс у раковых больных и вызывает замедление развития опухолей [14].

Таким образом, метаболические характеристики опухолевых клеток предполагают использование ими аминокислот для пролиферации и инвазивной активности. Следовательно, сдвиг аминокислотного баланса в этой ситуации предполагает изменения количества и качества утилизируемых аминокислот. Наиболее значимыми называют уровни ароматических, дикарбоновых аминокислот и их амидов, а также серосодержащих аминокислот, в частности, отчетливо проявляется информативность тирозина, глутамина и метионина, что предполагает специфичность изменений при онкопатологии в метаболизме ароматических и особенно серосодержащих аминокислот [9].

Метаболический контроль и коррекция моделируемых или возникающих естественным путем патологических состояний основаны на наличии адекватных биохимических критериев и их рациональном анализе. Информативность последних, во многом, определяется не только биологической значимостью, но и уровнем интеграции процессов обмена веществ, отражением которых являются эти показатели [3].

Указанным требованиям, в первую очередь, отвечает аминокислотный фонд физиологических жидкостей: достаточно широкий спектр определяемых показателей, взаимосвязанных в стандартных условиях, ключевое значение аминокислот в процессах биосинтеза белка, биологически активных соединений, их связующая функция между различными метаболическими потоками [5].

Информация, получаемая при анализе аминокислотного спектра физиологических жидкостей, имеет не только сугубо теоретическое, но и практическое значение, что обеспечивает перспективность применения аминокислотного анализа для характеристики метаболического гомеостаза, в том числе при некоторых видах злокачественных опухолей [15, 16].

## **Библиография**

1. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Гольдберг В.Е. и др. Особенности состояния мембран и метаболизма эритроцитов у больных раком легкого. В: *Вопр. онкол.*, 2004, т. 50, № 1, с. 63-67.
2. Овсянников В.Г. *Общая патология: патологическая физиология: учебник.* ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. 4-е изд. Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2014.
3. Нефедов Л.И. *Итоги исследований и разработок биохимии азотсодержащих соединений природного происхождения: методология экспл-*

атации биологических свойств в качестве универсальных природных регуляторов обмена веществ и лекарственных препаратов. В: [HTTPS://www.nil.grsu.by/index.php?page=index](https://www.nil.grsu.by/index.php?page=index).

4. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность у онкологических больных: принципы коррекции. В: РМЖ, 2013, №1, с. 14-18.
5. Березов Т.Т. Метаболизм аминокислот и злокачественный рост. В: Вестник АМН СССР, 1982, №9, с. 19-24.
6. Sasaki T. New anti-cancer drugs for gastrointestinal cancers. In: *Can. To. Kagaku. Ryoho.*, 1997, vol.13, no.4., p.1925-1931.
7. Глазев А.Л., Нефёдов Л.И. Изменение в аминокислотном пуле плазмы крови у онкологических больных под воздействием противоопухолевого препарата NSC-631570: возможные подходы к диагностике рака. В: Биомед. Химия, 2008, т. 54, вып. 3, с. 289-300.
8. Черкашина Л.В., Шкляр С.П., Біловол А.М. Вільнорадикальне окислення при синтетичних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псоріазі. Харків, 2007.
9. А.В. Каравай. Информативность аминокислотного фонда при онкопатологии БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики. В: Сб. науч. тр. Минск: ГУ РНМБ, 2014, с.100-102.
10. DeBandt, J.P. Amino acids with anabolic properties. In: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1998, Vol. 1, № 3, p. 263-272.
11. Васильева И. М., Шевченко Е. А., Винник Ю. А., Жуков В. И., Полищук Т. В. Особенности по-синтазной окислительной системы и состояния обмена аминокислоты L-аргинина у больных гастроканцерогенезом и их прогностическое значение. В: Вестник проблем биологии и медицины, Выпуск 3, том 3 (112), 2014, с.76-80.
12. Francesco S. Dioguardi, Vincenzo Flati, Giovanni Corsetti, Evasio Pasini, Claudia Romano. Is the Response of Tumours Dependent on the Dietary Input of Some Amino Acids or Ratios among Essential and Non-Essential Amino Acids? All That Glitters Is Not Gold. In: *Int J Mol Sci*. 2018, 19 (11): 3631.
13. Жуков А.И., Белевцов Ю.П., Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко А.С. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания. В: Вісник проблем біології і медицини, 2011, Вип. 3(3), с. 60-65.
14. Лейдерман Н. Н. Иммунное питание (immunonutrition). В: Вестн. интенсивной терапии, 2002, № 1, с. 57-61.
15. Климович И.И., Дорошенко Е.М., Страпко В.П., Смирнов В.Ю. Состояние аминокислотного фонда у пациентов с острым калькулезным холециститом в динамике после лапароскопической холецистэктомии. В: Журнал ГГМУ, 2007, № 1, с.210-212.
16. Дорошенко Е.М., Мотылевич Ж.В., Хоров А.О., Бубен А.Л. Метаболиты фенилаланина и показатели фонда свободных аминокислот в моче пациентов, страдающих раком молочной железы. В: Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2015, № 4, с. 92-96.