

ИНФОРМАТИВНОСТЬ АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

А.В. Каравай

Гродненский государственный медицинский университет

В многочисленных исследованиях аминокислотного фонда физиологических жидкостей и тканей наиболее значимое число посвящено поиску маркерных аминокислот или их производных для диагностики различных заболеваний [1–6]. Поскольку свободные аминокислоты представлены широким спектром родственных по химической структуре и метаболическим превращениям соединений, формирующих в физиологических жидкостях и тканях аминокислотный фонд, доказано, что количественное определение их пула способствует диагностике онкопатологии [7–11].

Известно, что злокачественный рост на фоне низкой активности ферментов и скорости ферментативных реакций обмена аминокислот и отсутствия совершенных регуляторных механизмов поддержания аминокислотного баланса в опухоли приводит к конкурентным взаимоотношениям между опухолью и организмом хозяина в азотистом обмене. Эти взаимоотношения проявляются в способности опухолевых клеток использовать для собственного роста аминокислотный фонд опухоленосителя, который становится одним из лимитирующих факторов развития опухоли [8, 12]. На фоне характерной в большинстве случаев для онкопатологии анорексии, индуцирующей количественную недостаточность незаменимых и относительно незаменимых аминокислот с одновременной активацией процессов протеолиза, в организме хозяина возникает отрицательный азотистый баланс. Степень незаменимости аминокислот на фоне злокачественного роста увеличивается, индуцируя формирование их функционального дефицита, как в организме опухоленосителя, так и в самой опухоли, и при дополнительном экзогенном их поступлении ликвидация указанного дефицита будет определяться активностью систем транспорта таких соединений в клетки хозяина или опухоли [13].

Перечисленное усугубляется изменениями активностей реакций трансаминирования, гликолиза, глюконеогенеза и процессов энергообеспечения, индуцирующих нарушение процессов формирования аминокис-

лотного фонда в организме опухоленосителя, от степени нормализации которых в значительной мере зависит результативность специфического лечения. Последнее неоднократно подтверждено эффективностью применения отдельных аминокислот и их композиций с целью метаболической коррекции онкологических заболеваний [14].

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. Предполагается также, что эти соединения влияют на митотические процессы в опухолевой ткани, в результате чего аномальные клетки трансформируются в дифференцированные [15].

Оказалось, что в подавляющем большинстве диагностическую значимость имеют групповые сдвиги в уровнях функционально и метаболически связанных аминокислот и их производных, а не специфические изменения концентраций отдельных соединений этого класса [16]. При этом достаточно высокую информативность имеет характер аминокислотных профилей жидкостей и тканей, включая опухолевую, при его сравнении с применением методов многомерного математического анализа и моделирования [8, 17, 18].

Цель работы — определение информативности аминокислотного профиля плазмы крови, эритроцитов и опухолевой ткани онкологических пациентов в сравнении с аналогичными профилями практически здоровых доноров для выявления специфических изменений физиологических концентраций свободных аминокислот, наиболее значимых для диагностики раковой болезни.

Материал и методы. Для стандартизации условий включения пациентов в исследование определяющими факторами были: возраст до 60 лет, гистологически или цитологически верифицированная злокачественная опухоль, отсутствие сопутствующей соматической патологии органов дыхания, пищеварения и кровообращения, показатели функционального состояния печени и почек близкие к нормальным значениям, отсутствие для конкретного пациента в анамнезе других локализаций злокачественных новообразований (даже излеченных), общее состояние пациентов — не ниже 2 баллов по шкале ВОЗ или не ниже 70% индекса Карновского. В сформированной таким образом группе пациентов производился забор биологического материала.

В исследование включены 65 пациентов с основными локализациями диагностированного онкологического процесса (I–II стадии) при их поступлении на лечение в онкологический стационар Гродненской областной клинической больницы и 65 практически здоровых доноров в качестве контроля.

Свободные аминокислоты и родственные соединения в хлорнокислых экстрактах биологических образцов определяли сертифицированным методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по флуоресценции на жидкостном хроматографе Agilent-1100 (США) [19].

Для интерпретации аминокислотных спектров использовали методы многомерного математического анализа и моделирования, позволяющие продемонстрировать информативность физиологических концентраций отдельных аминокислот. При построении математической модели пул свободных аминокислот расценивали как гетерогенную систему эндогенных соединений, предполагая действие одного фактора — наличие онкопатологии [17, 18].

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ образцов по 34 показателям свободных аминокислот и их метаболитов и различия в количественном составе определяемых показателей.

Из графика двух главных компонент, полученного при проведении канонического анализа аминокислотных спектров образцов онкопациентов и практически здоровых доноров, следует, что они образуют две группы: 1 — близкие по содержанию свободных аминокислот и родственных соединений к стандартным значениям и 2 — различающиеся главным образом по концентрациям ароматических (фенилаланин, тирозин), дикарбоновых (глутамат) и их амидов (глутамин) и серосодержащих (метионин, цистин). Это доказывается значениями D^2 -Махаланобиса для сравниваемых групп — удалением относительно главной компоненты, которое определяется в основном концентрациями тирозина и глутамина. При этом, основываясь на значениях коэффициентов Фишера, наиболее значимыми следует считать уровни ароматических, дикарбоновых и их амидов и серосодержащих аминокислот. При интерпретации результатов методом многомерного статистического анализа (оценка изменчивости показателей по критерию Фишера F) отчетливо также проявляется информативность тирозина, глутамина и метионина, предполагая специфичность изменений при онкопатологии в метаболизме ароматических и серосодержащих аминокислот.

Заключение. Практически важным итогом проведенных исследований следует считать вероятность специфических сдвигов в спектре исследуемых показателей при онкопатологии, позволяющих с определенной степенью достоверности реализовать принципы метаболической терапии и регуляторное действие отдельных аминокислот.

INFORMATIVENESS OF THE AMINO ACID FUND IN ONCOPATHOLOGY

A.V. Karavay

Methods of multivariate statistical analysis studied the physiological concentration of free amino acids and their derivatives in plasma, erythrocytes and tumor tissues of cancer patients. Demonstrated informative aromatic,

dicarboxylic and sulfur-containing amino acids. The study results with a certain degree of reliability implement the principles of metabolic therapy and regulatory effect of individual amino acids on a background of a malignant growth. The methodology proposed development can be tested in collaboration with the Ministry of Health, specialized institutions NASB and GCST of Republic of Belarus.

Литература

1. Holden, J.T. Amino acid pools / J.T. Holden. — Amsterdam: Elsevier, 1962. — 815 p.
2. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.С. Заика. — Киев: Здоров'я, 1982. — 200 с.
3. Lubec, C. Amino acids (chemistry, biology, medicine) / Ed. by C. Lubec, J.A. Rosenthal. — N.Y.: Escom, 1990. — 1196 p.
4. Amino acids and their derivatives / Ed. by V. Soldatov, L. Nefyodov // Proc. of Int. Symp. — Grodno, 1996. — 125 p.
5. Biological activity and transport of drugs / Ed. by L. Nefyodov // Proc. of Int. Symp. — Grodno, 1999. — 189 p.
6. VI Ordinary general assembly society of biochemistry of Belarus / Ed. by L. Nefyodov // Proc. of Int. Symp. — Grodno, 2000. — 225 p.
7. Amino acids and their derivatives / Ed. by L. Nefyodov // Proc. of Int. Symp. — Grodno, 2001. — 124 p.
8. Нефедов, Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04 / Л.И. Нефедов; БГУ. — Минск, 1993. — 264 с.
9. Каравай, А.В. Противоопухолевая активность и механизмы реализации метаболических эффектов композиции производных L-глутамина и L-фенилаланина: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / А.В. Каравай. — Гродно, 2001. — 106 л.
10. Amino acid profile index for early detection of endometrial cancer: verification as a novel diagnostic marker/ Y. Ihata [et al] // Int. J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 5, № 3. — P. 23–44.
11. Meijer, A. Amino acids as regulators and components of nonproteinogenic pathways / A.Meijer // J. Nutrition. — 2003. — Vol. 6, № 1. — P. 243–257
12. Березов, Т.Т. Обмен аминокислот нормальных тканей и злокачественных опухолей / Т.Т. Березов. — М.: Медицина, 1969. — 224 с.
13. Шапот, В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста / В.С. Шапот. — М., 1975. — 304 с.
14. De Bandt, J.P. Amino acids with anabolic properties / J.P. De Bandt, L. Cynober // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 1998. — Vol. 1, № 3. — P. 263–272.
15. Bender, D.A. Amino Acid Metabolism / D.A. Bender. — N.Y.: J. Willey & Sons, 1975. — 234 p.
16. Нефедов, Л.И. Итоги исследований и разработок биохимии азотсодержащих соединений природного происхождения: методология эксплуатации биологических свойств в качестве универсальных природных регуляторов обмена веществ и лекарственных препаратов / Л.И. Нефедов [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: <http://www.nil.grsu.by/index.php?page=index>. — Дата доступа: 10.06.2014.
17. Корниш-Боуден, Э. Основы математики для биохимиков / Э. Корниш-Боуден. — М.: Мир, 1983. — 142 с.
18. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж.-О. Ким [и др.]; под ред. И.С. Енюкова. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 216 с.
19. Нефедов, Л.И. Способ определения состава и соотношения свободных аминокислот и их метаболитов/ Л.И. Нефедов [и др.]; пат. 6328 Респ. Беларусь, МПК6 G 01 N 30/94; заявитель Гроднен. гос. ун-т. — № a20110466; заявл. 13.04.2011; опубл. 30.12.12 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2012. — № 6. — С. 274.