

Л.М. Гуніна, С.А. Олійник

Оксидативний стрес і його роль у канцерогенезі

В обзорной статье приведен анализ современных данных относительно участия активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, которые возникают при оксидативном стрессе, во всех этапах канцерогенеза и при лечении онкологических больных. Показана роль антиоксидантов различных классов в уменьшении повреждающего влияния оксидативного стресса на структуру ДНК, целостность плазматической мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, а также в предупреждении развития и прогрессирования неоплазии. Авторы считают применение антиоксидантов как препаратов сопровождения обоснованным во время циторедуктивной терапии больных злокачественными новообразованиями.

Фізіологія процесу канцерогенезу та життєдіяльність злоякісних пухлин, зокрема солідних, залежить від значної кількості факторів, серед яких до найважливіших належить рівень оксигенації. Відомо, що тільки-но сформований пухлинний осередок і злоякісна пухлина, яка росте, мають значні локуси з низьким рівнем оксигенації. Притаманна пухлині гіпоксія є не тільки суттєвим чинником прискорення клітинної інвазії та подальшого прогресування злоякісного новоутворення, але й водночас викликає резистентність пухлинних клітин до впливу більшості лікарських агентів (цитостатиків, променевої терапії), погіршуючи безпосередні та віддалені результати лікування. Тому проблема визначення ступеня порушень оксигенації, трансформації кисню у високореакційноздатні форми, вивчення метаболічних наслідків цього процесу та пошуки шляхів їх попередження є важливою проблемою теоретичної та клінічної онкології.

Кисень (кисноген) необхідний для життєдіяльності переважної більшості живих організмів. Він також використовується як

субстрат багатьма ферментами. В організмі нараховується близько 30 ферментів, які використовують оксиген при метаболізмі біогенних амінів, простагландинів, пуринів, стероїдів, амінокислот і вільних жирних кислот, карнітину, а також беруть участь у детоксикації ксенобіотиків. Значна кількість біохімічних реакцій у ссавців супроводжуються утворенням, іноді в надлишковій кількості, активних форм кисню (АФК), таких, як супероксид ($\cdot\text{O}_2$), гідропероксид водню (H_2O_2) та гідроксил-радикал ($\cdot\text{OH}$) [21].

Особливо чутливі до атаки АФК, що ініціює в них ланцюгову реакцію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), поліненасичені жирні кислоти клітинних мембран [20]. АФК взаємодіють також з ДНК, спричиняючи розриви ланцюга та модифікацію вуглеводної частини, а також азотистих основ, що може призвести до появи точкових мутацій, а надалі – до злоякісної трансформації клітин [50].

Оскільки АФК являють собою серйозну небезпеку для функціонування клітини, то

існує достатньо складна багаторівнева система захисту від них. Зараз прийнято умовно поділяти всі системи захисту від дії АФК на три групи: 1) попередження утворення АФК; 2) обрив вільнорадикального ланцюга та знешкодження радикалів ферментами-антиоксидантами та гасниками; 3) виправлення пошкоджень (репарація) [7, 41, 47].

Стан, при якому внаслідок дії будь-яких чинників генерація вільнорадикальних форм кисню зростає більше, ніж потужність антиоксидантних систем, дослідники визначають як окисний або, частіше, оксидативний стрес (ОС) [7, 9, 26, 76]. Внаслідок його впливу відбувається підвищення інтенсивності утворення продуктів вільнорадикальних перетворень у всіх клітинних компонентах.

Будь-яка стресорна реакція організму в нормі супроводжується короточасним збільшенням вмісту АФК. Це зумовлено реакцією адаптації організму до екстремальних умов, за яких останні відіграють роль вторинних месенджерів, беручи участь у процесах сигнальної трансдукції, в експресії деяких генів (проліферації, диференціюванні тощо) [16, 29, 82].

На початкових стадіях ОС спостерігається лише незначне підвищення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення, що призводить до стимуляції природної сигнальної трансдукції в тканинах. Це проявляється, перш за все, активацією факторів транскрипції (AP-1, NFκB) і відповідних генів, що кодують ферменти-антиоксиданти, зокрема супероксиддисмутазу [47]. Паралельно спостерігається підвищення інтенсивності ПОЛ. Нині вважають, що ПОЛ може займати одну з ключових позицій у процесах сигнальної трансдукції, які визначають можливість виживання клітини, її загибель або трансформацію у стресових ситуаціях [48, 53].

Ступінь прояву руйнівної дії АФК у тканинах залежить від потенційних можливостей організму щодо вчасної мобілізації

антиоксидантного захисту. Саме вона зумовлює швидке відновлення організму після стресової реакції будь-якого генезу, в тому числі крім ОС. При більш вираженому ОС концентрація утворених АФК може підвищуватись у декілька разів. За цих умов починає проявлятися їх токсична дія, що супроводжується посиленням процесів окисної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, вуглеводів, проявом генотоксичних ефектів, активацією низки протоонкогенів [10, 13, 14, 55, 65, 74, 86]. Порушується процес мобілізації антиоксидантного захисту, спостерігається запрограмована загибель клітин внаслідок включення програми «смерть–апоптоз». При вираженому та тривалому ОС різко та значно – у декілька разів – підвищується концентрація АФК, швидкість ПОЛ, прискорюється окисна деструкція білків, нуклеїнових кислот, вуглеводів. Прояв токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах із подальшим їх некрозом або зміною диференціювання та злоякісною трансформацією [4, 9, 21].

Гіпоксія, за умов якої росте та розвивається пухлина, є не тільки одним з важливих факторів виникнення ОС в організмі, але й спричиняє локальне порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу у тканині самого новоутворення [14, 18, 24]. З іншого боку, накопичення АФК може спричиняти зміни гомеостазу, які дадуть поштовх до перетворення нормальної клітини у злоякісну. Тобто пухлинна гіпоксія та ОС – це є два боки одного процесу, і визначити який з них – первинний, а який – вторинний дуже складно.

Активация ПОЛ супроводжується значними метаболічними зрушеннями на молекулярно-генетичному рівні у різних клітинах організму. Збільшення вмісту цитотоксичних продуктів ПОЛ при остеомієлофіброзі призводить до пошкодження мембран еритроцитів зі зниженням їх проникності;

крім того, існує зв'язок між концентрацією АФК, що утворились при активізації вільнорадикального окиснення, з показниками гемограми та Т-клітинного імунітету [1], що надалі може спричинити розвиток новоутворення.

Отже, застосування антиоксидантів в умовах ОС є патогенетично виправданим. На різних біологічних моделях показано, що надмірна активація процесів ПОЛ, у першу чергу, у клітинних мембранах з підвищенням вмісту АФК, є неспецифічним фактором пошкодження цих мембран. Проте, незважаючи на свою неспецифічність, ступінь активації ПОЛ відображує вірогідність переходу адаптаційних змін мембрани до патологічних. Хоча результатом ОС є активація вільнорадикальних процесів і ПОЛ, ініціюючі механізми розвитку стресу за дії різних провокуючих факторів розрізняються. Це зумовлює можливість існування деяких особливостей у стані окисно-відновних процесів залежно від причини розвитку ОС, а тому і різні профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на попередження розвитку гіпероксидації та усунення наслідків надмірної активації ПОЛ [28].

Свого часу новий напрямок у дослідженні та розшифровці механізмів злоякісної трансформації клітин було започатковано Б.Н. Тарусовим та Н.М. Емануелем. Результатами їх досліджень було встановлено, що в тканинах організму тварин (ссавці) та людини в умовах постійного контакту розчиненого в біологічних рідинах оксигену та легкоокиснюваних ліпідів клітинних мембран безперервно відбувається процес ПОЛ [32]. Окисні неферментативні процеси в організмі та поза ним розвиваються за обов'язкової участі вільних радикалів, а кінетика перебігу цих процесів збігається з закономірностями так званих «вироджено-розгалужених» ланцюгових реакцій [25, 32].

У подальших дослідженнях учених цієї

школи була обґрунтована думка відносно того, що і кінетика канцерогенезу та злоякісного росту підпорядковується закономірностям, притаманним вироджено-розгалуженим ланцюговим реакціям [5, 39]. Уже ця обставина дозволила припустити, що вільнорадикальні реакції ПОЛ, які перебігають у біліпідному шарі плазматичних мембран клітин, відіграють суттєву роль у механізмі злоякісної трансформації. Нині гіпотеза про провідну роль у канцерогенезі вільних радикалів знайшла свій розвиток підтвердженням сучасними даними про утворення супероксиду, пероксинітриду та NO за дії біологічних, фізичних і хімічних канцерогенних факторів [3].

Поява в організмі реакційно-здатного кисню у підвищеній кількості може бути зумовлена екзогенним впливом хімічних, фізичних, радіаційних чинників або їх сполученням. Залежно від цього і процес канцерогенезу буде відповідно названим.

Дані літератури щодо ролі збільшення концентрації антиоксидантів у канцерогенезі хоча й численні, але суперечливі. Одна з особливостей злоякісних новоутворень – це властивість пухлини, яка росте, накопичувати велику кількість біоантиоксидантів внаслідок «перекачування» їх з печінки та інших здорових тканин через кров [32, 60]. Біологічний сенс цього явища полягає в тому, що активні продукти ПОЛ атакують біополімерні структури клітини, зокрема перешкоджають клітинному поділу, сповільнюють процес проліферації [9, 14]. Накопичення надмірної кількості антиоксидантів, блокуючи процеси ПОЛ, тим самим є фактором, який сприяє посиленому та неконтрольному росту пухлинного зачатка [2, 30].

Зміни співвідношення та активності про-й антиоксидантних чинників у крові та пухлинній тканині в процесі росту пухлини та лікувальних впливів досліджені в експерименті при багатьох трансплантованих і, меншою мірою, індукованих пухлинах [23,

54]. Встановлено, що нестача антиоксидантних вітамінів (у першу чергу, А, Е, С), а також металів-мікроелементів з антиоксидантною активністю (селену та цинку), які входять до складу активних центрів ферментів [33], сприяє ініціації канцерогенезу та подальшому прогресуванню пухлинного процесу, а введення антиоксидантів гальмує ці процеси [56, 70]. Таким чином, дані різних авторів указують на те, що як нестача, так і надлишок антиоксидантів можуть сприяти індукції злоякісного росту.

Зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, співвідношення активності ПОЛ та антиоксидантної активності тканин відіграють надзвичайно важливу роль на всіх етапах пухлинного процесу як окремого випадку хронічного ОС [37]. У різних пухлинах сумарна антиоксидантна активність підвищена в більшості випадків, але антиоксидантний профіль (співвідношення компонентів антиоксидантної системи) різний у різних пухлинах [6, 14].

Канцерогенез – складний багатоетапний процес (ініціація – промоція – прогресія), який включає послідовне виникнення 2–5 мутацій, а також дію немутагенних стимуляторів процесу клітинної проліферації. Мутації можуть виникати внаслідок спонтанного мутування, дії хімічних канцерогенів, іонізуючої радіації, активації протоонкогенів, послаблення імунного нагляду тощо зі зниженням вмісту природних кілерів [80]. У міру проходження цих етапів спочатку інтактна клітина трансформується, набуваючи послідовно можливість до безконтрольної проліферації, а також такі властивості, як інвазивність і пенетрантність, втрачаючи здатність до контактного гальмування та перетворюючись у зачаток пухлини, яка росте [72]. Зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги супроводжують цей процес на всіх етапах. В узагальненому вигляді зв'язок порушень активності ПОЛ, змін вмісту антиокси-

дантів з різними метаболічними ланками на етапах канцерогенезу представлений на рисунку.

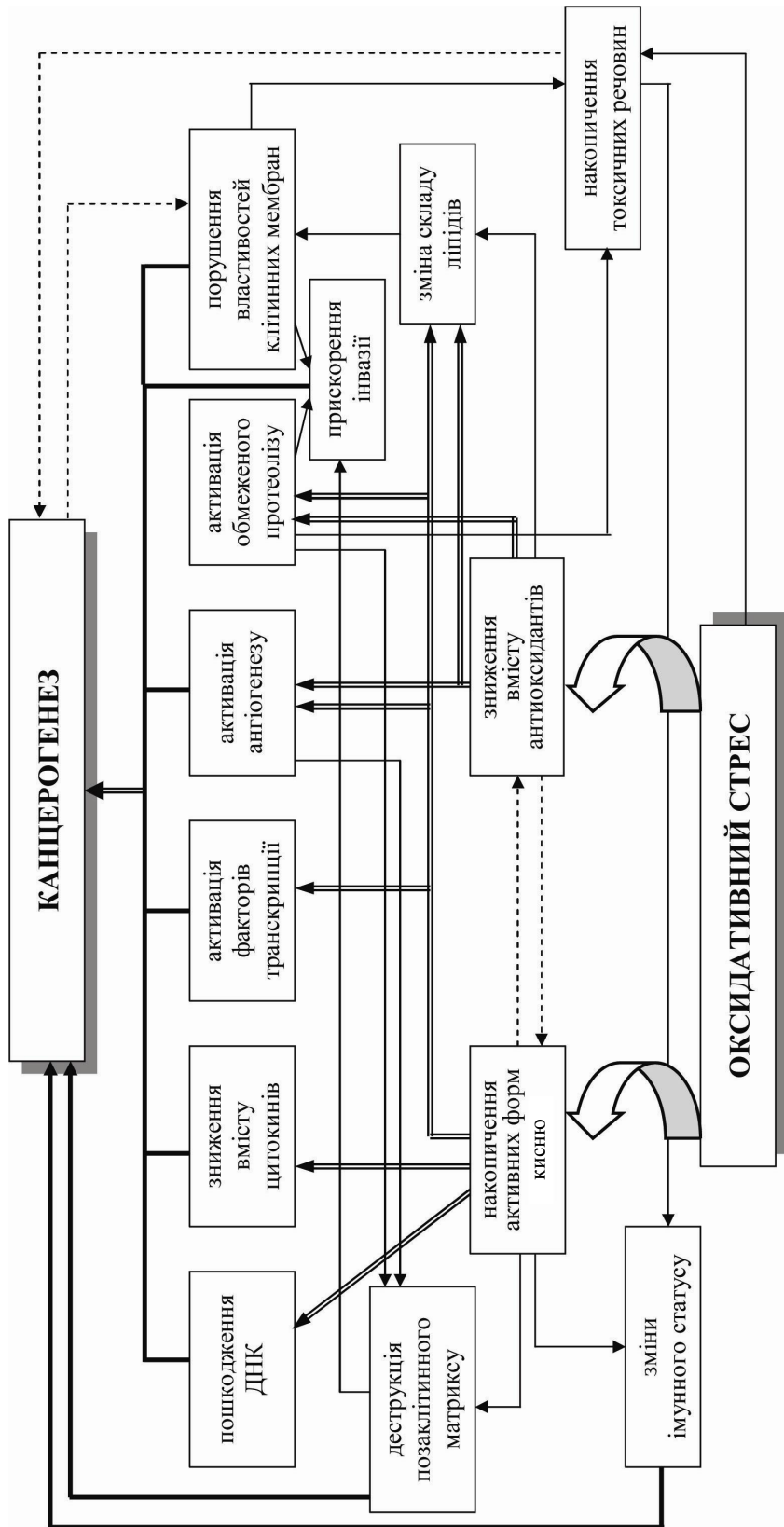
Нині виняткова роль АФК у канцерогенезі не викликає сумніву [37, 77]. Пухлинні клітини знаходяться у стані вираженого ОС, під впливом якого утворюється, зокрема сильний мутаген – 8-оксогуанін [26, 46, 50].

Надходження до організму хімічних канцерогенів (3,4-бенз(а)пірену, 3-метилхолантрону, тощо) супроводжується, передусім, метаболічною активацією останніх, здійснюваною мікросомальним комплексом монооксигеназ у гепатоцитах [43, 51, 55, 82].

Цей нормальний процес детоксикації ксенобіотиків, який перебігає в ендоплазматичному ретикулумі клітин, у разі дії хімічних канцерогенів дає прямо протилежний остаточний результат, призводячи до утворення максимально токсичних кінцевих канцерогенів [16]. Взаємодіючи з клітинами-мішенями, кінцевий канцероген стає причиною виникнення першої мутації, що відповідає етапу ініціації – першому етапу канцерогенезу. Трансформована клітина частково диференціюється, набуваючи генетичної нестабільності, що є прямим шляхом до утворення злоякісної пухлини [77].

Показано, що перехід від передпухлинного стану до злоякісного новоутворення супроводжується хронічним ОС і кількісними й якісними перебудовами ліпідів у клітинних мембранах, у першу чергу зниженням вмісту поліненасичених жирних кислот – арахідонової та докозагексаєнової. Це зумовлено зниженням активності коензим А-незалежної трансацилази, яка контролює рух арахідонату між молекулярними фосfolіпідами та пригнічує проліферацію клітин [12].

Метаболічна активація являє собою процес ферментативної пероксидації з утворенням високореактивних електрофіль-



Вплив хронічного оксидативного стресу на різні ланки канцерогенезу

них кінцевих канцерогенів. Однією з причин трансформації клітин є порушення збалансованості внутрішньоклітинних процесів утворення та детоксикації радикалів [69, 79], продукція супероксидних радикалів ядерними мембранами клітин деяких пухлин [68].

АФК, які виникають у процесі канцерогенезу та взаємодіють між собою й іншими метаболітами, утворюють продукти реакції з такими нітрогенистими основами ДНК, як 8-гідроксигуанідин [79], котрі беруть участь у реалізації мутагенного ефекту. Активація ПОЛ, який супроводжує ці ефекти [57], може пригнічуватися різноманітними антиоксидантами; канцерогенний ефект при цьому також пригнічується [6, 62, 71].

Таким чином, перший етап канцерогенезу – ініціація – може бути суттєво обмеженим за допомогою антиоксидантів, з яких найбільш ефективними є препарати вітаміну А, які перешкоджають метаплазії епітеліальних клітин, трансформації клітин-попередників кровотворення та частково повертають їх до нормальної диференціації [6, 73].

На другому етапі канцерогенезу – промоції, що реалізується під впливом як канцерогенів, так і неканцерогенних запальних, подразнюваних чинників тощо, активація ПОЛ також є обов'язковим компонентом з наступним накопиченням у клітинах, що трансформуються, антиоксидантів [59, 81]. На етапі промоції стимулюється проліферація трансформованих клітин. Збільшується їх кількість, а з ними й імовірність наступних перетворень. Отже, на перших етапах канцерогенезу спостерігається виражена активація ПОЛ [61].

На третьому етапі канцерогенезу – прогресії – вільні радикали, продукти ПОЛ можуть відіграти стимулювальну роль, збільшуючи частоту аберації хромосом, тобто сприяючи виникненню онкогенних мутацій, які завершують процес [31, 85]. Таким чином, на всіх етапах канцерогенезу

активація ПОЛ відіграє певну роль, патогенетичну чи ад'ювантну, яка супроводжує всі стадії виникнення та росту новоутворення.

Пухлина, яка виникла, в процесі бластогенезу інтенсивно накопичує ліпо- та водорозчинні антиоксиданти з сироватки крові, забезпечуючи тим самим за рахунок організму-хазяїна умови переважного росту пухлинної паренхіми [44]. Прогресуючий дефіцит антиоксидантів у здорових тканинах послаблює їх реактивність, сприяє імунодефіциту та в кінцевому результаті також сприяє росту пухлини [40].

Ріст уже сформованого пухлинного зачатка також супроводжується суттєвими змінами прооксидантно-антиоксидантної рівноваги як організму, так і пухлини. Зі збільшенням маси пухлинної тканини в її центрі створюються умови для розвитку гіпоксії – у зв'язку з відставанням процесу новоутворення судин і дефектності їх стінки [18]. З іншого боку, за дії оксидативного стресу у стромальній частині пухлини за допомогою регуляції транскрипції та/або трансляції збільшується рівень продукції фактора росту ендотелію судин (VEGF), що є одним чинників прискорення пухлинного росту [58].

Тканинна гіпоксія й ішемія сприяють активації ПОЛ, продукти якого беруть участь у деструкції плазматичних мембран, загибелі пухлинних клітин і виникненні центрального некрозу. У злоякісній пухлині, яка швидко росте, виникає дисоціація між рівнем порушення метаболізму та ступенем кровопостачання новоутворення, що, поряд з факторами токсичної дії метаболітів, призводить до загибелі частини пухлинних клітин. Водночас клітини пухлинної периферії, яка знаходиться в умовах оптимального постачання кисню та поживних речовин, активно проліферують, що сприяє проростанню в здорові тканини [14, 18, 22].

Таким чином, на всіх етапах пухлинного процесу активація ПОЛ є надзвичайно важливим фактором патогенезу, зумовлю-

ючи метаболічну активацію канцерогенів, реалізуючи мутагенний трансформуючий ефект радіації та хімічних канцерогенів (фаза індукції), стимулюючи реактивне посилення антиоксидантної активності в пухлинних клітинах, тим самим підсилюючи їх проліферацію (фаза промоції). Продукти ПОЛ відіграють роль факторів, які підсилюють нестабільність геному, що виникла на попередніх етапах канцерогенезу, сприяють збільшенню частоти хромосомних аберацій у клітинах-мішенях зони онкогенезу, появі агресивності та пенетрантності – злякисного інфільтративного росту (фаза прогресії).

Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при виникненні злякисних новоутворень, при променевої терапії, при гнійно-запальних ускладненнях хірургічного лікування онкологічних хворих. Активація ПОЛ і накопичення проміжних продуктів обміну в клітинних мембранах призводить до зміни ліпідно-білкової взаємодії в них з наступним порушенням процесів проникності та виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс [8, 24]. Надалі відбувається активація (через фактор Хагемана) серинових протеїназ, що супроводжується збільшенням концентрації продуктів незавершеного метаболізму, які мають токсичну й імуносупресивну дію.

До того ж, порушення структури екстрацелюлярного (позаклітинного) матриксу через активацію обмеженого протеолізу, а саме серинових, цистеїнових (тіолових) протеїназ і матричних металопротеїназ, яка викликається внаслідок різноманітних гомеостатичних зрушень, в тому числі за умов ОС, є, з точки зору сучасних дослідників, одним з важливих чинників канцерогенезу [8]. Зокрема, до родини специфічних тіолових протеїназ належать і каспази, що беруть участь в апоптозі. Механізм дії різноманітних каспаз реалізується внаслідок

передачі трансмембранного сигналу при взаємодії індукторів апоптозу з рецепторами або через опосередковану обмеженими протеолізом активацію протеїніназ [8, 24, 46].

Серинові протеїнази, а серед них активатори плазміногену, мають велике значення в інвазії та прогресуванні пухлини. Експресія рецептора активатора плазміногену урокіназного типу регулюється цитокінами, трансформуючим фактором росту b_1 , гормонами тощо. Плазмін, який при цьому утворюється, через активацію проколагеназ може викликати деградацію компонентів екстрацелюлярного матриксу з наступною клітинною інвазією [67].

У процесах інвазії злякисних пухлин беруть участь і матричні металопротеїнази, активність яких під час деструкції позаклітинного матриксу контролюється тканинними регуляторами та сироватковим інгібітором протеолізу α_2 -макроглобуліном. У свою чергу, експресія інгібіторів контролюється низкою біоагентів, з яких найважливішими є трансформуючий фактор росту β_1 , тумор-некротичний фактор (TNF) та деякі цитокіни [78, 87]. Аналогічне значення в деструкції позаклітинного матриксу та інвазії пухлинних клітин мають цистеїнові (тіолові) та кислі протеїнази [8].

Таким чином, до запуску каскаду реакцій деструкції екстрацелюлярного матриксу з інвазією та подальшими прогресуванням пухлинного процесу здатний призводити саме ОС, який супроводжує пухлинну гіпоксію та викликає активацію означених біоагентів [83].

З іншого боку, збільшення вмісту реакційно-активного кисню, інтенсифікація процесів ПОЛ і зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги можуть супроводжуватися зниженням вмісту інтерлейкінів (IL-6, IL-7, IL-4, меншою мірою IL-12), а також TNF з одночасним пригніченням активності його рецептора (TNFR1) та інших цитокінів, які задіяні в процесах проліферації та клітинного диференціюван-

ня, що асоціюється з канцерогенезом. Накопичення АФК призводить не тільки до змін вмісту цитокінів і факторів транскрипції, але й до апоптозу Т-клітин і природних кілерів з відповідним зниженням ступеня імунного захисту [42, 63]. Низький вміст молекулярного кисню та, навпаки, підвищена при тканинній гіпоксії концентрація АФК, корелюють з високим вмістом ангіогенного цитокіну VEGF [42, 58, 83].

Говорячи про антиоксидантний захист при ОС, який супроводжує процес виникнення та росту злоякісних пухлин, зумовлюється впливом ятрогенних факторів (хіміо- та променева терапія, загальна анестезія, травматичні оперативні втручання) під час їх лікування, ускладненнями комплексної терапії, слід, на нашу думку, поряд з препаратами вітамінів-антиоксидантів, використовувати також антиоксидантні лікарські засоби інших груп [15, 35], що поширює спектр точок прикладання дії препаратів антиоксидантної спрямованості. Проте слід зазначити, що необґрунтоване застосування антиоксидантів може призвести до зниження ефективності лікування онкологічних хворих [24], тому призначення препаратів повинно бути асоційовано з відповідними біохімічними дослідженнями у кожного окремого пацієнта [4].

Серед вітамінів з антиоксидантною дією (А, Е, С) під час лікування онкологічних хворих чільне місце належить вітаміну Е. Широке використання в онкології токоферолу ацетату зумовлено не тільки тим, що він є головним ліпід-розчинним вітаміном та інактиватором вільних радикалів. *In vivo* він є інтегральним компонентом клітинних мембран, а також попереджує ушкодження ДНК, викликані хронічним ОС [45].

Ефективним препаратом при лікуванні онкологічних хворих є також вітамін А. Він використовується не тільки для профілактики ускладнень хіміо- та променевої терапії. Один з його метаболітів – all-транс-ретиноева кислота має виражену гальмівну

дію, теломеразну активність, що інгібує процес канцерогенезу на етапах прогресування та метастазування [75].

Виражену антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію має рослинний препарат цефарансин, який впливає на активність фосфоліпази A_2 у плазматичних мембранах [64], що є важливим, оскільки останнім часом показана антиангіогенна та протипухлинна роль фосфоліпази A_2 з бджолиної отрути [36]. Як препарати, що протидіють пошкодjuвальному впливу інтенсифікації ПОЛ у онкологічних хворих, з успіхом використовують кверцетин [45], природні антиоксиданти церулоплазмін, якому властива найпотужніша дія серед усіх ендогенних антиоксидантів [11, 17, 38], та мелатонін [25, 84], малотоксичні фітопрепарати з адаптогенною дією, що містять поліфенольні сполуки [34].

Препарат з антиоксидантною дією гематопорфірин змінює клітинну структуру та пригнічує активність цитохром-оксидази, що є важливим опосередкованим фактором інгібування росту пухлинних клітин та індукції апоптозу і загибелі клітин пухлини саркоми 180 мишей [76].

Якщо раніше вважалося, що антиоксидантні препарати в першу чергу гальмують ПОЛ зі зниженням концентрації токсичних продуктів метаболізму у сироватці крові та поліпшують структуру біліпідного шару мембранах клітин, пригнічуючи чутливість неуражених пухлиною клітин до негативного впливу циторедуктивної терапії, то останнім часом доведено, що препарати такої спрямованості мають також безпосереднє відношення до інгібування процесів канцерогенезу, апоптозу та клітинної смерті, діючи на рівні геному, модифікуючи активність цитокінів і змінюючи ступінь природного захисту організму. Тому використання антиоксидантів є обґрунтованим шляхом профілактики злоякісних новоутворень і важливою складовою їх комплексної терапії.

L. Gunina, S.Oliynik

OXIDATIVE STRESS AND ITS ROLE IN CARCINOGENESIS

A review presents analysis of data on involving the oxygen active forms and products of lipid peroxidation resulted from oxidative stress in carcinogenesis at all its levels and during the treatment of cancer patients. Role of various classes of antioxidants in decrease of damaging effect of oxidative stress on DNA structure, state of plasmatic membrane and extracellular matrix as well as the prevention of development and progression of neoplasm is shown. The authors consider that use of antioxidants is well grounded during cyto-reductive therapy in patients with various malignancies.

Institute of Oncology, AMS of Ukraine, Kyiv.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аношина М.Ю., Третьяк Н.М., Яговдик М.В. та ін. Вільно-радикальне окислення ліпідів, антиоксиданта система у хворих на остеоїдеофіброз // Лаб. діагностика. - 2003. - №3. - С.27–32.
2. Бабенко Г.А., Гонський Я.І. О ролі металлов-микроэлементов в свободнорадикальном окислении при экспериментальном канцерогенезе // Онкология. - 1997. - №4. - С.18–22.
3. Баглей Е.А., Недопитанская Н.Н. Свободнорадикальные механизмы токсического действия химических веществ. Канцерогенез // Тези доп. І з'їзду токсикологів України (11-13 жовтня 2001 р.). - К., 2001. - С.50.
4. Байкова В.Н., Дурнов Л.А., Валентейн Л.В. и др. Значение антиоксидантно-прооксидантного баланса в развитии опухолей у детей. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Минск: ОДО «Тонпик», 2004. - Том 2. - С.385.
5. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.Б., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. - М.: Наука, 1975. - 214 с.
6. Варганян Л.С., Гуревич С.М., Козаченко А.И. и др. Дисбаланс в ферментной системе генерирования и утилизации активных форм кислорода в печени мышей линии АКР в процессе развития спонтанного лейкоза // Биохимия. - 2001. - 66, №7. - С.896–904.
7. Васильева В.О., Коробов В.М., Великий М.М. Роль міоглобіну в забезпеченні тканин киснем // Укр. биохим. журн. - 1996. - 68, №4. - С.45–55.
8. Веремеєнко К.Н., Заболотный Д.И., Кизим А.И. Роль протеолиза а инвазии и метастазировании злокачественных опухолей (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. акад. мед. наук України. - 2002. - 8, №2. - С.217–237.
9. Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях // Биохимия. - 2001. - 66, №3. - С.273–278.

10. Губський Ю.І. ДНК ядерного хроматину: вільно-радикальні механізми хімічного пошкодження // Мед. хімія. - 1999. - 1, №1. - С.7–14.
11. Гусева С.А., Петруша А.О., Гончаров Я.П. Церулоплазмин: физико-химические свойства, функции в организме, клиническое применение // Укр. журн. гематології та трансфузіології. - 2004. - 4, №3. - С.46–51.
12. Даценко З.М., Борода А.М., Канівець М.В. та ін. Розподіл жирних кислот плазмалогенних фосфоліпідів в еритроцитах крові та ендометрії людини при гіперплазії різного характеру // Укр. біохім. журн. - 2004. - 76, №3. - С.91–97.
13. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Мед. хімія. - 2001. - 3, №2. - С.5–12.
14. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. - М.: Знание-М, 2000 - 344 с.
15. Какарькін О.Я., Пентюх О.О., Пушкарь М.С., Какарькіна Л.І. Вплив антиоксидантно-сорбентного комплексу на нефро- і уротоксичну дію циклофосфаміду та екскрецію його метаболітів з сечею у щурів з карциномою Герена // Експ. Oncol. - 2001. - 23, №3. - С.287–290.
16. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Усп. соврем. биологии. - 1990. - 110, №1. - С.20–23.
17. Литвиненко О.О., [Кабан О.П.], Гуніна Л.М. та ін. Застосування церулоплазміну для профілактики ускладнень комплексного лікування хворих онкологічного профілю // Укр. хіміотерапевт. журн. - 2005. №1-2. - С.69–73.
18. Лісняк І.О. Неоваскуляризація та пухлинний рост: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. - К., 2004. - 38 с.
19. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий (обзор) // Биохимия. - 2001. - 66, №5. - С.592–609.
20. Лю Б.Н., Исмаилов Б.И. Ферментативные пути метаболизма полиненасыщенных жирных кислот и канцерогенез // Материалу IV съезда онкологов, рентгенологов и радиологов республики Казахстан. - Алматы, 2001. - С.82–83.
21. Максимчук О.В., Данко І.М., Чашин М.О. Коливання рівнів експресії та вмісту цитохрому P450 2E1 (Cyp2e1) при дії іонізуючої радіації. // Доп. НАН України. - 2003. - №11. - С.162–168.
22. Марусин А.В., Салюков В.Б., Брагина Е.Ю. Антиоксидантная активность плазмы крови в группах лиц с новообразованиями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - 133, №5. - С.556–558.
23. Марченко М.М., Николук І.Д., Бевзо В.В. Стан антиоксидантної системи організму щурів та корекція його препаратом з лікарських рослин у динаміці росту карциноми Герена // Укр. біохім. журн. - 1999. - 71, №6. - С.76–80.
24. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Безбородова О.А. и др. Антиоксиданты – место и роль в онкологии //

- Рос. онкол. журн. - 2003. - №5. - С.48 – 53.
25. Олійник Е.В., Бабін В.Д., Гонца А.О. та ін. Вплив радіації та мелатоніну на показники про- та антиоксидантного стану шлунка шурів. - У кн.: Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань: Матеріали наук-практ. конф. - Чернівці, 2004. - С.22–25.
 26. Пасечник Н.И. Окислительный стресс и критическое состояние у хирургических больных // Вестн. интенсив. терапии. - 2004. - №3. - С.27–31.
 27. Пескин А.В. Взаимодействие активных форм кислорода с ДНК // Биохимия. - 1997. - **62**, №2, - С.1571–1578.
 28. Попова Л.Д., Наконечна О.А., Кучеренко В.П., Брянцев О.М. Стан окислювально-відновних процесів на деяких моделях оксидативного стресу // Вісн. проблем біології і медицини. - 2004. - №2. - С.7–11.
 29. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизме апоптоза и развития патологических процессов // Усп. биол. химии - 1999. - 39. - С.289–326.
 30. Сидорик Є.П., Бурлака А.П., Дружина М.О. Радикальні форми кисню – критичний фактор у пусковому механізмі радіаційного канцерогенезу в умовах тривалої дії малих доз іонізуючої радіації // Укр. радіол. журн. - 1996. - 4. - С.77–78.
 31. Сурай П.Ф., Ионов И.А., Лысенко С.Н. Биологическая роль глутатиона в функционировании нервной системы, защите при интоксикации и в регуляции генома клетки // Биол. вестн. - 1999. - **3**, №1-2. - С.5–9.
 32. Тарусов Б.Н. Окислительные свободнорадикальные процессы и биоантиоксиданты при канцерогенезе. - ? ??: Биофизика рака. - К.: Наук. думка, 1976. - С.107–130.
 33. Теплякова Г.В., Мехтiev М.А., Таги-Заде К.Б. и др. Влияние селеносенікарбазида на експериментальный канцерогенез печени // Эксперим. онкология. - 1982. - **4**, №3. - С.71–73.
 34. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Олійник С.А. та ін. До механізму антиоксидантної дії суфану // Вісн. пробл. біології і медицини. - 1998. - №19. - С.109–118.
 35. Шалімов С.О., Чехун В.Ф., Гуніна Л.М. та ін. Церулоплазмін як препарат супроводу при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення печінки за допомогою ліпосомальної форми доксорубіцину // Онкологія. - 2004. - **6**, №4. - С.310–312.
 36. Шарикіна Н.І., Бондаренко Б.М., Могирьова Л.А. та ін. Вплив на ангиогенез і протипухлинна дія фосфоліпази А бджолоїної отрути // Експерим. фізіологія та біохімія. - 2004. - №2. - С.29–33.
 37. Шумейко В.А., Овруцький В.С. Пухлинна хвороба: напрямки протидії інтоксикації. Монографічні нотатки. - К.: НВТ «ЕКОРЕГІО-ЕТХі», 2001. - 108 с.
 38. Эделева Н.В., Сергеева Т.В., Немцова Е.Р. и др. Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 5 - С.61–64.
 39. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. - М.: Наука, 1977. - 416 с.
 40. Almendingen K., Hofstad B., Vatn M.H. Does high free fatty acids and plasms antioxidants increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? // Amer. J. Gastroenterol. 2001. - **96**, №7. - P.2238–2246.
 41. Betteridge D.J. What is oxidative stress? // Metabolism. - 2000. 49, №1. - С.3–8.
 42. Boldrini L., Calciani A., Samaritani E. et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta are significantly associated with better prognosis in non-small cell lung carcinoma: putative relation with BCL-2-mediated neovascularization // Brit. J. Cancer. 2000. - **83**, №4. - P.480–486.
 43. Burkitt M.J., Duncan J. Effect of trans-resveratrol on cooper dependent hydroxyl radical formation and DNA damage // Arch. Biochem. and Biophys. - 2000. - **381**. - P.253–263.
 44. Cascinu S., Ligi M., Del Ferro E. et al. Effects of calcium and vitamin supplementation on colon cell proliferation in colorectal cancer // Cancer Invest. - 2000. - **18**. - P.411–416.
 45. De S., Chakraborty R.N., Ghosh S. et al. Comparative evaluation of cancer chemopreventive efficacy of a-tocopherol acetate and quercetin in a murine model // J. Exp. Clin. Cancer Res. - 2004. - **23**, №2. - P. 251–258.
 46. Drijge W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. 2002. - **82**, №1. - P.47–95.
 47. Estrada-Garcia L., Carrera-Rotllan J., Puig-Parellada P. Effects of oxidative stress and treatments on eicosanoid synthesis and lipid peroxidation in long term human umbilical vein endothelial cells culture // Prostagland. Other Lipid Mediat. - 2002. - **67**, №1. - P. 13–25.
 48. Finkel T. Reactive oxygen species and signal transduction // IUBMB Life. - 2001. - **52**, №1-2. - P. 3–6.
 49. Floyd R.A. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemic. FASEB J. - 2000. - **14**, №9. - P. 2587–2597.
 50. Gandhi N.M., Gopalswami U.V., Satav J.G, Nair C.K.K. Protection of DNA and membrane damage by Disulfiram // Environmental Genomics and Health Science. - XXVII Ann. Conf. of Envir. Mutagen Society of India. - 2002. P. 211–208.
 51. Hamman J.P., Biggley W.H., Seliger H.H. Emission spectrum of the microsomal chemiluminescence of a proximate carcinogen 7,8-dibenz (a)pyrene determined with a wedge interference filter spectrometer // Photochem. and Photobiol. - 1999. **50**, №4. - P. 519–524.
 52. Holmes W.F., Soprano D.R., Soprano K.I. Elucidation of molecular events mediating induction of apoptosis by synthetic retinoids using a cd437-resistant ovarian carcinoma cell line // J. Biol. Chem. - 2002. - **277**. - P. 45408–45419.
 53. Horiuchi A, Imai T., Shimizu M. et al. Hypoxia-in-

- duced changes in the expression of VEGF, HIF-1-alpha and cell cycle-related molecules in ovarian cancer cells // *Anticancer Res.* - 2002. - **22**, № 5. - P. 2697–2702.
54. Kapoor S., Mukherjee T., Kagiya V.T., Nair C.K.K. Redox reaction of tocoferol monoglucoside in aqueous solutions: a pulse radiolysis study in experimental tumor // *J. Radiat. Res.* 2002. - **43**. - P. 99–106.
55. Karkabounas S., Binolis J., Zeiovitis J. et al. Inhibition and modification of benzo (a)pyrene induced chemical carcinogenesis by ascorbic acid alone or in combination with a-tocopherol in Wistar rats // *Exp. Oncol.* - 2002. - **24**, №4. - P. 274–278.
56. Keiko M., Masae I., Hla-Hla H. et al. Anti-oxidant and pro-oxidant actions of gallic acid derivatives: Effect of metal-dependent oxidation of lipids and low-density lipoprotein // *Biomed. Res.* - 2000. - **21**. - P. 291–296.
57. Kennett E.C., Kuchel P.W. Redox reactions and electron transfer across the red cell membrane // *IUBMB Life.* - 2003. - **55**, №7. - P. 375–385.
58. Keyes K.A., Mann L., Teicher B., Alvarez E. Site-dependent angiogenesis cytokine production in human tumor xenografts // *Cytokine.* - 2003. - **21**, №2. - P. 98–104.
59. Kong Q., Lillehei K.O. Antioxidant inhibitors for cancer therapy // *Med. Hypotheses.* - 1998. - **51**, №5. - P. 405–409.
60. Kusakai G., Suzuki A., Ogura T. et al. Strong association of ARK5 with tumor invasion and metastasis // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* - 2004. - **23**, №2. - P. 263–268.
61. Lewis J.G., Adams D.O. Inflammation, oxidative DNA damage, and carcinogenesis // *Envir. Health Perspect.* - 2001. - **90**. - P. 19–27.
62. Manoharan S., Kolanjiappan K., Kayalvizhi M., Sethupathy S. Lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients // *J. Biochem. Mol. Biol. Biophys.* - 2002. - **6**, №3. - P. 225–227.
63. Mantovani G., Maccio A., Madeddu G. et al. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment // *J. Env. Pathol. Toxicol. Oncol.* - 2003. - **22**, №1. - P. 17–28.
64. Maruyama H., Kikuchi S., Kawagushi K. et al. Suppression of lethal toxicity by allaloid cepharanthin // *Shock.* - 2000. - **13**, №2. - P. 160–165.
65. Maziere C., Conte M.-A., Degonville J. et al. Cellular enrichment with polyunsaturated fatty acids induces an oxidative stress and activates the transcription factors AP1 and NF-kB // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1999. **265**, №1. - P. 116–122.
66. McCord J.M. The evolution of free radical and oxidative stress *Amer. J. Med.* - 2000. - **108**. - P. 652–659.
67. Mignatti P., Rifkin D.B. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion // *Physiol. Rev.* - 1999. - **73**. №1. - P. 161–195.
68. Mostafa M.G., Mima N., Ohnishi S.T., Mori K. S-allylcysteine ameliorates doxorubicin toxicity in the heart and liver of mice with experimental tumors // *Planta Med.* - 2000. - **66**, №2. - P. 148–151.
69. Muniz P., Saez P., Iradi A. et al. Difference between cysteine and homocysteine in the induction of deoxyribose degradation and DNA damage // *Free Rad. Biol. Med.* - 2001. - **30**. - P. 354–362.
70. Newcomer L.M., King I.B., Wicklund K.G., Stanford J.L. The association of fatty acids with prostate cancer risk // *Prostate.* - 2001. - **47**, №4. - P. 262–268.
71. Pai R., Nakamura T., Woo S.M., Tarnawski A.S. Prostaglandins promote colon cancer cell invasion: signaling by cross-linking between two distinct growth factor receptors // *FASEB J.* - 2003. - **17**. - P. 1640–1647.
72. Pandey B.N., Misra K.P. Modification of thymocytes membrane radiooxidative damage and apoptosis by eugenol // *J. Envir. Pathol. Toxicol. and Oncol.* - 2004. - **23**, №2. - P. 117–122.
73. Pendino F., Flexor M., Delhommeau F. et al. Retinoids down-regulate telomerase and telomerase length in a pathway distinct from leukemia cell differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 2001. - **98**. - P. 6662–6667.
74. Phylchenkov A.A., Zavelevich M.P., Butenko Z.A. Apoptosis induction in human malignant lymphoid cells by DNA-damaging agents with different mechanisms of action // *Exp. Oncol.* - 2001. - **23**, №3. - P. 170–174.
75. Purev E., Soprano D.R., Soprano K.I. Effect of all-trans retinoic acid on telomerase activity in ovarian cancer cells // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* - 2004. - **23**, №2. - P. 309–315.
76. Quang-hong L., Shi-hui S., Ya-ping X. et al. Synergistic anti-tumor effect of ultrasound and hematoporphyrin on Sarcoma 180 cells with special reference to the changes of morphology and cytochrome oxidase activity on tumor cells // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2004. **23**, №2. - P. 333–341.
77. Riley P.A. Free radicals in biology: oxidative stress and the effect of ionizing radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* - 1994. - **65**. - P. 27–33.
78. Royds J.A., Dower S.K., Qwarnstrom E.E., Lewis C.E. Response of tumor cells to hypoxia: role of p53 and NFkB // *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* - 1998. - **51**. - P. 55–61.
79. Shklar G., Oh S.K. Experimental basis for cancer prevention by vitamin E // *Cancer Invest.* - 2000 - **18**. - P. 214–222.
80. Sjakste N., Sjakste T., Vikmanis U. Role of the ubiquitin-proteasome protein degradation pathway in carcinogenesis, tumor progression and susceptibility to tumor treatment // *Exp. Oncol.* - 2002. - **24**, №4. - P. 243–248.
81. Slaga T.J., Solanki V., Logani M. Studies of the mechanisms of action of antitumor promoting agents: suggestive evidence for the involvement of free radicals in promotion. - *Radioprotectors and anticarcinogenesis* / Ed. by Nygaard O.F., Simis M.G. - N-Y: Acad Press, 2003. - P. 471–485.
82. Tiwary A.K. Imbalance in antioxidant defence and hu-

- man diseases: multiple approach of natural antioxidant therapy // *Curr. Scio.* - 2001. - №8. - P. 1179–1187.
83. Vaupel P., Kelleher D. Tumor hypoxia: pathophysiology, clinical significance and therapeutic perspectives. - Stuttgart, 1999. - 199 p.
84. Vijayalaxmi T.C.R., Reiter R.J. et al. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - **20**, №10. - P. 2575–2601.
85. Vissers M.N., Zock P.L., Leenen R. et al. Effect of consumption of phenols from olives and extra virgin olive oil on LDL oxidizability in healthy humans // *Free Radic. Res.* - 2001 - **35**, №5. - P. 619–629.
86. Wiseman H., Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammation, disease and progression to cancer // *Biochem. J.* - 2001. - **318** (Pt. 1). - P. 17–29.
87. Yu A.E., Hewitt R.F., Connor E.W., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases. Novel targets for directed cancer therapy // *Drugs Ageing* - 1997. - **11**, № 3. - P. 229–244.

*Ин-т онкології АМН України, Київ;
Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 15.02.2006*