**Какарькін Олександр Якович. Оптимізація хіміотерапії злоякісних пухлин шляхом модуляції біотрансформації циклофосфаміду: Дис... канд. мед. наук: 14.01.07 / Вінницький національний медичний ун-т ім. М.І.Пирогова. - К., 2002. - 195 арк. , табл. - Бібліогр.: арк. 173-195**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Какарькін О.Я. Оптимізація хіміотерапії злоякісних пухлин шляхом модуляції біотрансформації циклофосфаміду. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2002.Дисертація присвячена вивченню метаболізму, протипухлинної та токсичної дії алкілюючого цитостатика циклофосфаміду (ЦФ), дія якого тісно пов’язана з активністю ряду ферментів, які приймають участь в його метаболізмі.Вивчено вклад різних ізоформ цитохрому Р450, альдегіддегідрогенази та глютатіон-S-трансферази в метаболізм ЦФ до алкілюючих та токсичних метаболітів. Дана оцінка впливу пухлини, дози та схеми введення ЦФ на його біотрансформацію. Виявлено, що збільшення дози або довготривале (більше 7 днів) введення ЦФ приводить до пригнічення системи, яка метаболізує препарат до активних метаболітів. В цій ситуації збільшується кількість акролеїну, що веде до значного зростання токсичності при незначному збільшенні протипухлинного ефекту.Показано можливість прогнозування активності ЦФ-метаболізуючої системи перед початком лікування за допомогою тест-препаратів (амідопірину та ацетаніліду) та за допомогою визначення початкової активності альдегід-дегідрогенази та глютатіон-S-трансферази.Показано, що антиоиксидантно-сорбентний комплекс (АОСК) запобігає інактивації ферментів, метаболізуючих ЦФ до алкілюючих метаболітів і ферментів, які приймають участь в інактивації токсичного метаболіта – акролеїна. Таким чином АОСК підвищує протипухлинну активність ЦФ і зменшує його токсичність, що було доведено в експерименті на щурах та у клініці при лікуванні хворих на рак молочної залози, які отримували хіміотерапію за схемами ЦМФ та ЦАФ. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. Біотрансформація ЦФ визначається активністю та специфічністю набору ізоформ цитохрому Р450, альдегіддегідрогенази, глутатіон-S-трансферази. Чутливим маркером утворення алкілюючих метаболітів ЦФ є активність амідопірин-N-деметилази. У щурів з високою активністю цього ферменту екскреція з сечею алкілюючих метаболітів була на 36% вищою, ніж у тварин з низькою активністю. На відміну від цього утворення алкілюючих метаболітів та акролеїну зворотньо корелює з активністю альдегіддегідрогенази та глутатіон-S-трансферази.
2. Метаболізм ЦФ характеризується насичуваним характером утворення активних метаболітів. При збільшенні дози ЦФ частка алкілюючих метаболітів зменшується, тоді як екскреція незміненого ЦФ і токсичного метаболіту акролеїну значно зростає.
3. Фенобарбітал індукує метаболізуючі ЦФ ферменти і підвищує концентрацію алкілюючих метаболітів у плазмі крові щурів, підсилює його гематологічну та імунологічну токсичність. В той же час селеніт натрію, силард, дибунол та особливо токоферол і ретинол, навпаки – зменшують імуно- та міелосупресивну дію ЦФ. Токоферол, крім того, на 15% підвищує рівень алкілюючих метаболітів в крові та на 21% зменшує період їх напівелімінації.
4. При зростанні маси карциноми Герена у щурів здатність печінки до біоактивації ЦФ знижується на 32%. Застосування ретинолу, токоферолу та селену і особливо АОСК в 1,3-2,2 рази зменшує викликану ЦФ інактивацію ферментних систем печінки та попереджує депресію її монооксигеназної системи під впливом пухлини. Антиоксиданти стимулюють детоксикацію акролеїну до меркаптуратів і стимулюють утворення алкілюючих метаболітів.
5. АОСК гальмує ріст карциноми Герена, підсилює протипухлинний ефект ЦФ, зменшує токсичність препарату, протидіє індукованій пухлиною та ЦФ інволюції тимусу та лейкопенії, підвищує забезпеченість тварин токоферолом, селеном та ретинолом.
6. Одним з механізмів токсичної дії ЦФ є пошкодження клітинних мембран, яке проявляється зростанням вмісту малонового діальдегіду, падінням активності NADPH-редуктази та інших ферментів, підвищенням (в 1,2–2,5 рази) солюбілізації компонентів мембран під впливом дезоксихолату та трипсину. Прояви нефро- та уротоксичності тісно і прямо корелюють з екскрецією з сечею акролеїну. АОСК на 28-41% зменшує мембранотоксичну дію ЦФ та в 1,2-1,7 рази ЦФ-індуковане ураження легень, нирок та сечового міхура.
7. Застосування АОСК покращує якість життя і збільшує трирічну виживаність хворих на РМЗ, які лікувались за схемами ЦМФ та ЦАФ (відповідно на 13,5 та 11,1%), зменшує частоту та виразність побічних ефектів хіміотерапії в 1,5-2 рази, в тому числі на 7-8% – лейкопенію, в 1,3-1,7 рази – лейкоцитоурію та екскрецію з сечею гама-глутамілтрансферази і аланінамінотрансферази. На 10-30% зменшує прояви ендогенної інтоксикації (рівень молекул середньої маси, малонового діадьдегіду та білкових карбонільних груп), відновлює антиоксидантний статус хворих.
 |

 |