

УДК 616-006-08

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Никитина О.Г., Валияхметова А.Р., Газдалиева Л.М.

Научный руководитель: Князева О.А.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: valiakhmetova.aliya@mail.ru*

Химиотерапия – это прогрессирующий способ лечения онкологических заболеваний. Препараты, используемые при лечении, имеют определенное направленное действие на пролиферирующие клетки опухоли и нормальные ткани. Их эффективность зависит от фазы клеточного цикла, в которой находится новообразованная клетка. В зависимости от своего действия, природы данные препараты делятся на алкилирующие, ферментные и гормональные, а также антиметаболиты. Действуя по-разному, в зависимости от специфики, каждый из них способствует подавлению роста раковых клеток, а также приобретению иммунитета у неповрежденных клеток. К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.), пиримидинов (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.), ингибиторы ангиогенеза, гормональную терапию, ингибиторы ароматазы. Эти методы лечения вызывают апоптоз и нормальных клеток, что является основной причиной токсических реакций. Активирование апоптоза опухолевых клеток – привлекательная цель для исследователей, разрабатывающих методы лечения опухолей.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, гормональная терапия

THE USE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS

Nikitina O.G., Valiakhmetova A.R., Gazdalieva L.M.

Scientific adviser: Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: valiakhmetova.aliya@mail.ru

Chemotherapy is a progressive way to treat cancer. The drugs used in the treatment have a definite directed effect on proliferating tumor cells and normal tissues. Their effectiveness depends on the phase of the cell cycle in which the newly formed cell is located. Depending on their effect, the nature of these drugs are divided into alkylating, enzymatic and hormonal, as well as antimetabolites. Acting differently, depending on the specifics, each of them helps suppress the growth of cancer cells, as well as the acquisition of immunity in intact cells. Antimetabolites used as antitumor agents include structural analogues of folic acid (methotrexate), purines (mercaptopurine, thioguanine, etc.), pyrimidines (fluorouracil, tegafur, cytarabine, etc.), angiogenesis inhibitors, hormone therapy, aromatase inhibitors. These treatments cause apoptosis and normal cells, which is the main cause of toxic reactions. Activating apoptosis of tumor cells is an attractive goal for researchers developing methods of treating tumors.

Keywords: oncology, chemotherapy, alkylating agents, antimetabolites, hormone therapy

Актуальность темы

Проблема онкологии в медицине одна из самых важных. Опухоли устойчиво занимают второе место после сердечно – сосудистых заболеваний. В рейтинге причин смертности людей в развитых странах. Они вызывают ужас и страх у населения, в связи со сложившимся мнением о неизлечимости опухолевых заболеваний. [6]

В 2016 году в Российской Федерации было выявлено 599 348 (в 2015 г. – 589 341) случаев злокачественных новообразований (в том числе: 273 585 у пациентов мужского, 325 763 пациентов женского пола). Прирост данного показателя по сравнению с 2015 годом составил 1,7%. На конец 2016 года. контингент всех больных онкологическими заболеваниями в России составил 3 518 842 чел. (2015 г. – 3 404 237), т.е. 2,4% населения страны. Ведущими локализациями в общей

структуре онкологической заболеваемости в 2016 году являются: злокачественные новообразования молочной железы (18,3%), тела матки (7,1%), ободочной кишки (5,8%), предстательной железы (5,8%), лимфатической и кроветворной ткани (5,7%), шейки матки (5,1%), почки (4,5%), прямой кишки (4,4%), щитовидной железы (4,4%), желудка (4,0%) и трахеи, бронхов, легкого (3,9%) (суммарно 69,0%). Больные с опухолями кожи без меланомы составляют 11,7%. (по данным Всемирной организации здравоохранения) Основными методами лечения онкологических заболеваний являются:

- хирургический
- химиотерапия
- лучевая терапия

Химиотерапия злокачественных новообразований – это один из современных высокотехнологичных методов лечения различных видов злокачественных новооб-

разований посредством введения в организм человека специальных химических веществ или лекарственных препаратов, так называемых противоопухолевых (анти-неопластических) химиотерапевтических агентов. Лекарственные препараты, используемые в химиотерапии, включают алкилирующие агенты, повреждающие ДНК, анти-метаболиты, которые ингибируют синтез нуклеиновых кислот, антибиотики, гормоны, а также природные соединения, оказывающие разнообразные эффекты.[5]

Алкилирующие антинеопластические препараты – это химиотерапевтические противоопухолевые цитостатические лекарственные препараты, чей механизм действия принципиально основан на присоединении алкильной группы к ДНК и, как следствие, нарушении структуры ДНК.

Биохимический механизм действия алкилирующих агентов основан на том, что они образуют связи с основаниями в молекуле ДНК, тем самым нарушая репликацию. Большинство алкилирующих агентов (циклофосфан, цисплатин, карбоплатин) имеют две функциональные группы, каждая из которых может взаимодействовать с основаниями ДНК, образуя внутриклеточные и межцепочечные поперечные сшивки в двойной спирали ДНК. Это приводит к тому, что при репликации не происходит расхождение цепей молекулы ДНК. Эти связи могут формироваться на любой стадии клеточного цикла, благодаря чему действие алкилирующих агентов неспецифично в отношении фаз клеточного цикла. Примерами алкилирующих агентов являются такие препараты, как циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил и мехлоретамин. [1] **Антиметаболиты** это цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты, чей механизм действия основан на ингибировании (конкурентном антагонизме) определенных биохимических процессов, критически необходимых для размножения злокачественных опухолевых клеток, то есть для процесса деления, митоза, репликации ДНК [8].

В свою очередь, ингибирование процесса деления клеток приводит к запуску процесса апоптоза (программируемой клеточной смерти), а на макроуровне – к некрозу опухоли и ремиссии онкологического заболевания.

К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, ти-

огуанин и др.), пиримидинов (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.).[8]

Метотрексат – противоопухолевое средство из группы антиметаболитов – антагонистов фолиевой кислоты. Он связывается с активным каталитическим центром и ингибирует активность фермента дигидрофолатредуктазы, восстанавливающего дигидрофолат до активной формы – тетрагидрофолата, который является коферментом и играет роль переносчика одноуглеродных групп (метильная, метиленовая, метенильная и др.) во многих ферментативных реакциях. Нехватка тетрагидрофолата приводит к нарушению синтеза тимидилата, пиримидиновых нуклеотидов, аминокислот серина и метионина, в результате чего происходит ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка. Поскольку метотрексат оказывает действие в S-фазе клеточного цикла, он наиболее активен в отношении тканей с высокой скоростью пролиферации клеток, таких как опухолевая ткань, костный мозг, клетки слизистой оболочки ЖКТ, мочевого пузыря и др. Метотрексат обладает широким спектром противоопухолевой активности. Основными показаниями к его назначению являются лейкозы, лимфомы, хорионэпителиома матки, рак молочной железы, рак легких, рак яичника, мочевого пузыря.[9]

Флударабин – фторированный аналог аденина (фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина). В организме быстро дефосфорилируется до 2-фтор-арабинофуранозиладенина, который захватывается клетками. Внутри клетки фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата. Этот метаболит ингибирует рибонуклеотидную редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эпсилон), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Кроме того, противоопухолевый эффект частично обусловлен связыванием РНК-полимеразы II и торможением синтеза белка. Широко применяется для лечения лимфопролиферативных заболеваний (в т.ч. В-клеточный хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности).[9]

Аналоги пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.) нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот – аденозин-5'-монофосфата (АМФ) и гуанозин-5'-монофосфата (ГМФ) [9]

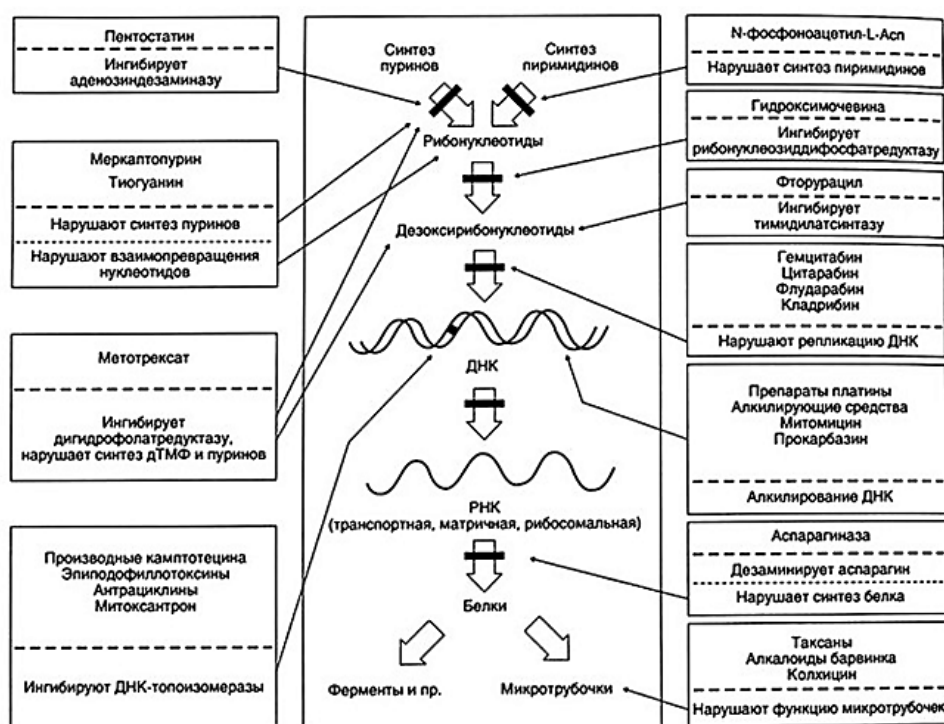
5-фторурацил – (антиметаболит урацила) Ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилат-

синтетазы) и образования структурно не-совершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в ее структуру). 5-фторурацил – основное лекарственное средство, применяемое для лечения рака желудка и колоректального рака. Кроме того, 5-фторурацил используется для лечения рака молочной железы, яичников, опухолей головы и шеи.

Ингибиторы ангиогенеза проявляют мощную противоопухолевую активность. Исходя из того факта, что опухолевые клетки практически никогда не вторгаются в ткани, богатые коллагеном, группа исследователей во главе с Д. Фолкманом (США) в течении почти 30 лет исследовала антиангиогенные свойства коллагена. Исследования успешно завершили выделением эндостатина – небольшой фракции коллагена XVII с молекулярной массой 20кДа. К настоящему времени описано более 30 различных ингибиторов ангиогенеза, но эндостатин остается самым эффективным средством, резко снижающим рост опухоли и ее массу. После нескольких циклов такой терапии опухоль теряет способность увеличиваться в размерах. Отличительной и привлекательной особенностью терапии ангиостатиками является то, что они действуют не на опухолевые клетки, а на здоровые эндотелиальные клетки со стабильными генами. Такие клетки не способны быстро приобретать устойчивость к применяемому препарату. [6]

Гормональная терапия. Хотя в процессе злокачественной трансформации нарушаются некоторые механизмы, контролирующие рост и дифференцировку тканей, но ряд опухолей все же не ускользает полностью из-под регуляторного влияния организма, сохраняя рецепторы гормонов и нейромедиаторов на поверхности или внутри клеток. К ним прежде всего относят опухоли, происходящие из гормонзависимых тканей: молочной железы, матки, яичников, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, предстательной железы и некоторых других. Гормональная терапия иногда назначается в дополнение к основной терапии – как правило, после – в попытке предотвратить развитие вторичного рака (адьювантная терапия)

Предотвратить рост и развитие опухолевых клеток гормонзависимых тканей можно путем блокирования половых гормонов. Ингибирование гормонов возможно на нескольких стадиях, например: на стадии действия гонадотропин-рилизинг гормона на переднюю долю гипофиза; либо ингибируя синтез стероидных гормонов на стадии превращения тестостерона в эстрадиол под действием фермента ароматазы (Фемара, Аримидекс); либо за счет присоединения антагонистов к рецепторам стероидных гормонов (тамоксифен, фазлодекс) [5].



Антигормоны

антигормоны блокируют способность раковых клеток взаимодействовать с гормонами, которые способствуют росту вашего рака. Хотя эти препараты не снижают производство гормонов в организме, но они блокируют способность вашего рака использовать эти гормоны. Антигормоны включают торемифен, антиэстрогены (Fareston) для рака молочной железы, и антиандрогены **флутамид** (Eulexin) и **бикалутамид** (Casodex) для рака простаты.

Ингибиторы ароматазы

ингибиторы ароматазы (АИ) целевого фермента, которые производят эстроген у женщин в постменопаузе, тем самым уменьшая количество эстрогена доступного в качестве топлива для опухолей. АИ используются только у женщин в постменопаузе, поскольку препараты не могут предотвратить выработку эстрогена у женщин, которые еще не прошли через менопаузу. Утвержденные АИ включают **летрозол** (Фемара), **анастрозол** (Аримидекс) и **экземестан** (Aromasin). Но еще в стадии определения полезны ли АИ для мужчин с раком. [7]

Лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона (ЛН-РН) агонисты и **антагонисты ЛН-РН** -агонисты – иногда называемые аналоги – и ЛН-РН антагонисты могут снизить уровень гормонов в организме, изменяя механизмы в мозгу, которые управляют производством гормонов. Агонисты ЛН-РН, по существу, химическая альтернатива хирургии удаления яичников для женщин, или яичек у мужчин. В зависимости от типа рака, вы можете выбрать этот вариант, если вы надеетесь иметь детей в будущем и хотите избежать хирургической кастрации. В большинстве случаев действие этих препаратов являются обратимыми.

Примеры агонистов ЛН-РН, включают:

1. Леупролид (Lupron, Viadur, Eligard) для рака простаты

2. Гозерелин (Золадекс) для молочной железы и рака простаты

3. Triptorelin (Trelstar) для яичников и рака простаты

Один антагонист ЛН-РН в настоящее время одобрен для мужчин с раком простаты – Абареликс (Plenaxis) – он также проходит клинические испытания для использования у женщин с раком молочной железы [3]. Индукция апоптоза химиотерапией и лучевой терапией- важный механизм, при помощи которого происходит разрушение опухолевых клеток. К сожалению, эти методы лечения вызывают апоптоз и нормальных клеток, что является основной причиной токсических реакций (к примеру, облысение). Тем не менее, активирование апоптоза опухолевых клеток – привлекательная цель для исследователей, разрабатывающих методы лечения опухолей. Дальнейшее развитие таких исследований, методик способствует улучшению состояния пациента, а это в свою очередь , помогает вселять надежду на возможность победы человека над этой патологией. [6]

Список литературы

1. "Oxford Handbook of Oncology" Jim Cassidy Professor of Oncology, Institute of Medical Sciences, Aberdeen Donald Bissett Consultant Clinical Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen and Roy AJ Spence OBE Consultant Surgeon, Belfast City Hospital; Honorary Professor, Queen's University, Belfast; Honorary Professor University of Ulster, 2002- 83-111 P., 157- 169 P.
2. Frederick O. Stephens, Karl Reinhard Aigner/"Basics of Oncology" second edition, 2015- 94-104 P.
3. Philip J. DiSaia, William T. Creasman/Clinical Gynecologic Oncology 7th Edition 2007,91-94 P.
4. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Севериной., М.: ГЭОТАР- Медиа,2003. ISBN 5-9231-0254-4 – 739-747 стр.
5. Патологическая биохимия / Таганович А.Д. , Олецкий Э.И., Котович И.Л./ – М.: Издательство БИНОМ, 2015-319 стр.
6. Абелев Г.И., Копнин Б.И. / Биохимия рака / Москва,2000 -68-79 стр.
7. Craig A. Almeida, Sheila A. Barry/Cancer : Basic Science and Clinical Aspect – 2010-135-163P.
8. Вышковский Г. Л. Антиметаболиты. Описание фармакологической группы // Регистр лекарственных средств России. – М.: РЛС-МЕДИА, 2007. – 224 с.
9. Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Ed. By Margeret A. Knowles, Inc/ Net Library Published. -2005. – Oxford University Press- 61-78 P.