

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИЗОЦИМА В ОНКОЛОГИИ

УДК 576.8.097.35:616—006

Поступила 11.05.2010 г.

**В.Г. Дорофейчук**, д.м.н., профессор;**П.П. Потехин**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий, Н. Новгород

По данным литературы проанализированы возможности применения лизоцима в лечении злокачественных новообразований. Приводятся результаты предварительных экспериментов, в которых изучалось влияние экзогенного лизоцима на перевиваемую культуру ткани опухолевых клеток Hep-2 и Hel-a. Установлено, что лизоцим направленно «атакует» только опухолевые клетки, в результате чего происходят дегенеративные изменения.

Ключевые слова: лизоцим, культура тканей.

English

Possibilities of a lysozyme use in oncology

V.G. Dorofeichuk, M.D., professor;**P.P. Potekhin**, M.D., professor, chief scientific worker of a laboratory and diagnostic department

Nizhny Novgorod SRI of infantile gastroenterology of the Rusmedtechnologies, N. Novgorod

The possibilities of a lysozyme use in the malignant malformation treatment are analyzed according to the literature data. The results of preliminary experiments, in which the exogenous lysozyme influence on a twisted culture of the Hep-2 and Hel-a tumoral cell tissue was studied, are presented. It is established, that a lysozyme directly «attacks» the tumoral cells only, as a result of which the degenerative alterations take place.

Key words: lysozyme, culture of tissues.

В условиях неблагоприятия социально-экономической, медико-биологической, экологической и демографической обстановки неуклонно снижается уровень здоровья населения. Общеизвестным является факт «омоложения» онкологических больных как среди мужского, так и среди женского населения. В ряду причин смертности злокачественные опухоли занимают второе место, уступая первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. За последние годы отмечается рост онкологических болезней и среди детского населения России [1].

Существуют различные теории и гипотезы возникновения рака, из которых ни одна не может считаться общепринятой [2]. Наибольшее признание в последние годы получила вирусная теория формирования раковых заболеваний, которая основана на частом обнаружении вирусов и антител к ним с известной тропностью к различным тканям и органам, где и диагностировалась опухоль. Некоторые считают, что

значительное разнообразие вирусов при онкозаболеваниях является лишь провоцирующим условием для развития злокачественных новообразований с той или иной локализацией процесса в зависимости от тропности вируса.

В последние годы все чаще появляются сообщения о несомненной роли в развитии новообразований иммунных нарушений. Частота встречаемости рака у больных с иммунодефицитом во много раз выше, чем в обычной популяции. Врожденные или приобретенные иммунодепрессивные состояния в 100—1000 раз повышают риск опухолевого роста [3]. У детей с конституциональными иммунодефицитами злокачественные опухоли возникают в 10 000 раз чаще, чем при нормальном иммунологическом статусе. Наиболее выраженная антигенная перегрузка возникает при трансплантации органов и тканей. Риск развития опухолей при трансплантации органов в 80 раз выше, чем в организме без чужеродной ткани [4].

Для контактов: Дорофейчук Валентина Георгиевна, тел. раб. 8(831)436-93-39.

По данным ВОЗ, 80% раковых заболеваний возникают в результате воздействия на человека различных химических соединений, в том числе нитратов, лекарственных и химических ксенобиотиков, продуктов деятельности человека: фенолов, бифенолов, средств борьбы с вредителями (гербицидов, пестицидов), пищевых красителей, ароматизаторов, консервантов, которые могут способствовать мутации. К этому же ведут повышенная солнечная активность, радиоактивный фон, массовые рентгеновские обследования, стрессовые ситуации, курение и т.д. Чрезмерные антигенные перегрузки способны вызывать стойкие изменения в контроле и регуляции клеточного деления. Это результат «полома» естественной защиты организма, истощение регулирующих его гомеостаз систем.

При нарушении динамического равновесия организма с окружающим миром, в потоке агрессивных воздействий общей и неизменной является реакция организма в виде нарушения ферментных систем [5], что отражается на балансе универсального фермента мурамидазы — лизоцима.

Лизоцим — древнейший универсальный фермент белковой природы, состоит из одной полипептидной цепи, включающей 127—130 аминокислотных остатков, встречается у всех форм живой природы.

К настоящему времени накоплен огромный материал, свидетельствующий об участии лизоцима в регуляции иммунных и метаболических процессов [6], установлено, что лизоцим инициирует синтез лимфокинов, принимающих участие в регуляции роста клеток и их дифференцировки [7]. Это подтверждается тесной анатомо-физиологической связью лизоцима с зонами, где интенсивно протекают процессы метаболизма, осуществляется активное клеточное деление. В контроле и регуляции дифференцировки тканей также большое значение имеет участие лизоцима [8]. Кроме того, установлена важнейшая функция лизоцима — инактивировать изоантигены, имеющие в составе гликозаминогликаны и гликопротеины.

Обращает на себя внимание тот факт, что рост онкологических заболеваний и существенное снижение эндогенного лизоцима происходят под влиянием одних и тех же вышеперечисленных факторов [9]. В естественных условиях все виды опухолей являются изоантигенами. Трансплантация опухолей в эксперименте возможна лишь в пределах одного вида [10, 11]. В основе инактивации изоантигенов лежит способность лизоцима расщеплять полисахаридную цепь мурамина клеточной стенки клеточных мембран, включая цитолемму.

Производство лизоцима регулируется нервной системой. Отрицательные эмоции: волнение, страх, подавленное душевное состояние — тормозят образование лизоцима [12]. В условиях его дефицита любая антигенная нагрузка сопровождается разрушением регуляции и контроля дифференцировки клеток, а также накоплением изоантигенов, которые в сочетании с генетически детерминированной или приобретенной локальной несостоятельностью органа или органосис-

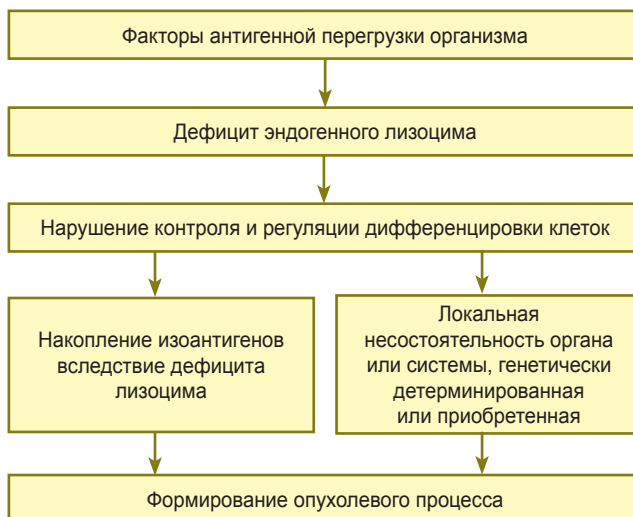


Схема вероятных биологических реакций организма на антигенную перегрузку при формировании онкологического процесса

темного уровня обуславливают локализацию онкологического процесса (см. рисунок).

Известно, что опухолевые клетки покрыты неантигенным слоем гликозаминогликанов. Поэтому снижение лизоцима, который обладает способностью инактивировать изоантигены с нахождением этих веществ в составе, безусловно, способствует развитию опухолевого процесса. Подтверждением значимости дефицита эндогенного лизоцима при онкологических заболеваниях являются следующие данные:

резкое снижение лизоцима сыворотки крови и бронхоальвеолярной жидкости у больного раком легкого, которое коррелировало с тяжестью болезни (Guaop, 1996);

существенное снижение лизоцима сыворотки крови у больных раком желудка и толстой кишки по сравнению со здоровыми лицами — до $3,8 \pm 0,21$ мкг/мл (в норме — 8,0—12,0 мкг/мл), $p < 0,0115$; снижение лизоцима слюны при раке желудка используется как «инструмент» первичного скрининга по формированию групп риска по раку;

способ дифференциальной диагностики пигментных новообразований глаза по уровню лизоцима сыворотки крови [13];

степень тяжести послеоперационного периода у больных раком гортани прогнозируют по концентрации лизоцима сыворотки крови — снижение лизоцима до 1,0—3,3 мкг/мл является показателем тяжелого течения [14];

отсутствие лизоцима при генерализованной гистiocитоме у годовалого мальчика [15];

ингибирующее действие неопластического процесса при исследовании активности лизоцима на неспецифический иммунный ответ [16];

снижение лизоцима при лимфосаркоме в эксперименте на крысах и снижение всех показателей фагоцитарной активности у большинства онкологических больных [17].

Таким образом, несмотря на многофакторность развития онкологического процесса, дефицит эндогенного лизоцима является одним из условий, способствующих возникновению и прогрессированию болезни. Не случайно все чаще встречаются работы по использованию экзогенного лизоцима в комплексном исследовании онкологических больных.

Использование экзогенного лизоцима в онкологии связывают с обезболивающими, противовоспалительными свойствами, а также с повышением эффективности противораковых препаратов и усилением иммунитета при подавлении его лучевой и химиотерапией [18]. Лизоцим вводится в состав ингибирующих препаратов и стимуляторов функциональной активности фибробластов и лимфоцитов. Известны комплексные препараты с включением экзогенного лизоцима и других ферментов в качестве противоракового препарата.

Использование экзогенного лизоцима в клинической практике позволяет прогнозировать повышение эффективности комплексной терапии онкологических заболеваний, тем более что облучение и химиотерапия способствуют усилению иммунодефицита, а также истощению эндогенного лизоцима.

Проведенные нами *in vitro* и *in vivo* экспериментальные исследования по оценке влияния экзогенного лизоцима на перевиваемую культуру ткани опухолевых клеток Her-2 и Hel-a показали, что лизоцим направленно «атакует» только опухолевые клетки и в них определяются дегенеративные изменения. При гистологическом и гистохимическом исследовании материала привитой саркомы (S-45) после введения экзогенного лизоцима в опухоль установлены некроз и паранекроз клеток опухоли вплоть до нахождения фокусов детрита на фоне умеренной инфильтрации ткани нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами с ореолами лизиса. Обращает на себя внимание нахождение в срезах значительного количества макрофагов, что свидетельствует о несомненном стимулирующем влиянии лизоцима на моноцито-макрофагальную систему экспериментальных животных. Нейтрализующее действие лизоцима не распространяется на нормальные клетки. При внутрибрюшинном введении лизоцима здоровым крысам неблагоприятного влияния не определялось.

Введение лизоцима в опухоль в дозе 50 мг сопровождалось деструкцией опухоли, связанной с мембранотропным эффектом лизоцима, и гибелью животных. Введение лизоцима в меньших количествах не вызывало полного разрушения опухоли. По-видимому, лизоцим при непосредственном взаимодействии с клеточной мембраной опухолевых клеток индуцирует изменение локального состава и структуры мембраны. При интенсивном встраивании лизоцима в липидный бислой мембраны в нем зарождаются дефекты, которые приводят к разрушению мембран [19]. Высокая активность свободных радикалов и их взаимодействие с нерадикальными соединениями ведут к формированию новых свободных радикалов, которые снова вступают в реакцию. Этот процесс носит каскадный характер,

оказывая повреждающее действие на значительном расстоянии от места образования первичных радикалов [20]. В отсутствие биологических соединений, способных быстро элиминировать свободные радикалы, повреждение клеток становится необратимым [21]. При этом «мощная свободно-радикальная атака» превышает антиоксидантные возможности организма и приводит его к гибели.

Предварительные исследования показывают, что для подавления и нейтрализации свободных радикалов и, следовательно, сохранения организма при использовании экзогенного лизоцима необходимо превентивное назначение антиоксидантов. Антиоксиданты «обрывают» свободно-радикальный процесс на различных стадиях. Превентивное использование высокоэффективных антиоксидантных средств в процессе применения экзогенного лизоцима позволяет остановить единственный побочный эффект в случае его использования при лечении онкологических заболеваний.

Таким образом, продолжение исследований возможностей использования лизоцима в терапии злокачественных новообразований является достаточно актуальной проблемой.

Литература

1. *Ременник Л.В.* Злокачественные новообразования в длительной популяции России: дескриптивный анализ заболеваемости. Российский педиатрический журнал 1999; 9: 67—73.
2. *Блохин Н.Н., Петерсон Б.Г.* Клиническая онкология. Т. 1. М: Медицина; 1979.
3. *Olsen J., Boice J., Scerholm N. et al.* Enge J Med 1995; 24(3): 1594—1599.
4. *Говаяло Б.И.* Парадоксы иммунологии. М: Знание; 1983.
5. *Kivinen A., Tarpita S., Kiviluoty T.* Milk phospholipids act as protective surfactants against luminal acid in gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1993; 28(suppl 197): 68.
6. *Дорофейчук В.Г.* Механизм защитной функции лизоцима: фундаментальное и прикладное знание. Нижегородский мед журнал 1996; 2: 9—13.
7. *Бухарин О.В., Васильев Н.В.* Лизоцим и его роль в биологии. Томск; 1947; 208 с.
8. *Racor S. et al.* Anticancer Res 1996; 1B(5a): 2559—2564.
9. *Баранов А.А., Дорофейчук В.Г.* Лизоцим: теория и практика. М—Н. Новгород; 1999; 126 с.
10. *Груntenко Е.В.* Иммуитет «за» и «против». М: Знание; 1976.
11. *Максимов В.Н.* Тайна лизоцима. Природа 1961; 7: 33—39.
12. *Плечитый Д.Б.* Лизоцим, как фактор естественной резистентности. В кн.: Биологическая роль лизоцима и его лечебное применение. Караганда; 1972; с. 163—167.
13. *Бухарин О.В., Кирулянуев А.И., Кравченко А.А. и др.* Авт. свид. №926803. 1990.
14. *Забиров Р.А.* Способ определения степени тяжести послеоперационного периода у больных раком гортани. Авт. свид. №932676. 1980.

15. *Izaki S., Kitamura K., Arai E.* Generalized eruptive histiocytoma: report of a pediatric case. *Jurnal of Dermatology* 1993; 20(2): 105.
16. *Mantur M., Matowika-Karna J., Darewicz B. et al.* *Neoplasma* 1996; 3: 148—150.
17. *Дягилев В.В.* Фагоцитарные реакции у больных предраком и раком гортани. В кн.: Фагоцитоз и иммунитет. 1983; с. 85—86.
18. *Lysozymes: model enzymes in biochemistry and biology.* P. Jolles (edit). Basel, Boston, Berlin; 1996; p. 433—446.
19. *Voshihiro I.* *Chem Lett* 1997; 1: 65—66.
20. *Алехина С.П., Щербатюк Т.Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород; 2003; 239 с.
21. *Радбиль О.С.* Свободные радикалы и заболевания органов пищеварения (обзор литературы). *Клиническая медицина* 1989; 33: 17—21.