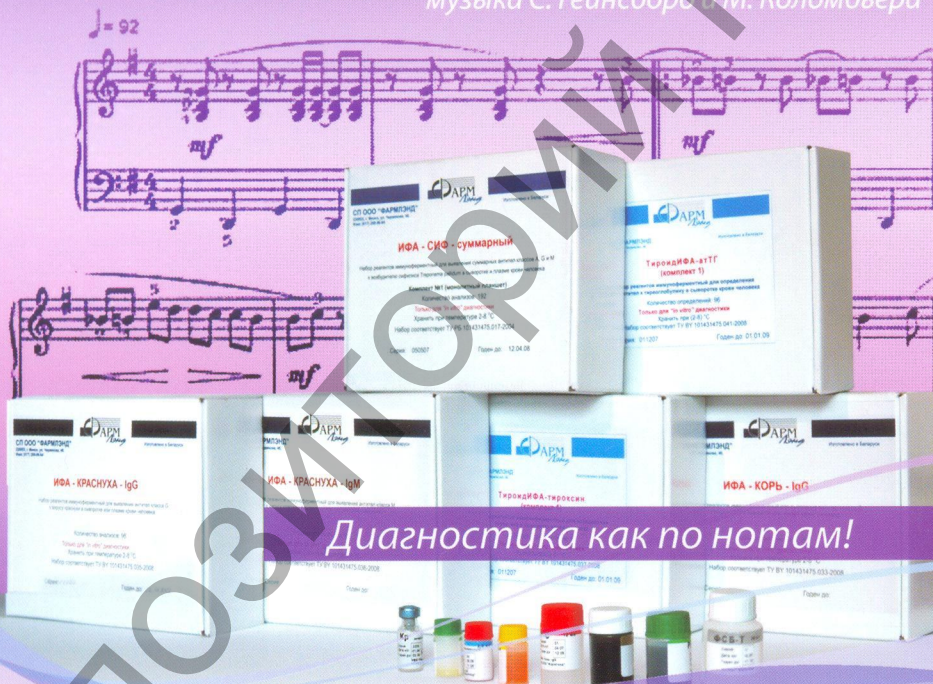




ELISA

музыка С. Геинсбора и М. Коломбьера



Диагностика как по нотам!

Наборы реагентов для иммуноферментной диагностики СП ООО "Фармлэнд"

Диагностика ВИЧ-инфекции

Диагностика вирусных гепатитов В и С

Диагностика инфекций, передаваемых
половым путем (сифилис, хламидиоз)

Диагностика TORCH-инфекций

(герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная
инфекция, краснуха, токсоплазмоз)

Диагностика эндокринных заболеваний

Выявление опухолевых маркеров

ARSMEDICA



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ПРОВИЗОРОВ

Искусство медицины

№4 (24) АПРЕЛЬ 2010

Учредитель:

ОДО «Альвенто»

Директор: С. Витвицкий

Главный редактор:

С. Витвицкий

Дизайн: В. Явид

© «ARSMEDICA»

При перепечатке ссылка

на журнал обязательна

Периодичность выхода:

один раз в месяц.

Бесплатно, адресная рассылка.

Учредитель и издатель

ОДО «Альвенто»

Лицензия №584 выдана

Министерством информации

Республики Беларусь

29.07.2009 г.

Адрес редакции:

220015, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Гурского, 11 каб.43а

Тел/факс (+375 17) 2701249

e-mail: odo_alvento@mail.ru

Отпечатано в типографии

ООО «ТМ АРГО-ГРАФИКС».

Лиц.№ 02330/0494193

от 03.04.09г. Заказ № 11222.

Тираж 1500 экз.

Формат 70x100 1/16.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 6,73+0,17 вкл.

© Любое воспроизведение
опубликованных материалов
без письменного разрешения
редакции не допускается.

Редакция не несет ответствен-
ность за достоверность ин-
формации, опубликованной в
рекламных материалах.

© ОДО «Альвенто»

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА д.м.н. ПРОФЕССОР БЕЛЯЕВА Л. М.

**РЕДАКЦИОННЫЙ
СОВЕТ:**

д.м.н., профессор

Барабанов Л. Г.

д.м.н. профессор

Бова А. А.

д.м.н., профессор

Булгак А. Г.

д.м.н., профессор

Василевский И. В.

к.м.н., доцент

Вошула В. И.

д.м.н., профессор

Гаин Ю. М.

д.м.н., профессор

Данилова Л. И.

д.м.н. профессор

Демидчик Ю.Е.,

к.м.н., доцент

Доста Н. И.

д.м.н., профессор

Евстигнеев В. В.

д.м.н., профессор

Жерносек В. С.

д.м.н., профессор

Илюкевич Г. В.

д.м.н., профессор

Имшенецкая Т. А.

д.м.н., профессор

Камышников В.С.,

д.м.н., профессор

Кевра М. К.

д.м.н., профессор

Крутилина Н. И.

к.м.н., доцент

Кузьмин Ю.В.

д.м.н., профессор

Лаптева И. М.

д.м.н., профессор

Лихачев С. А.

д.м.н., профессор

Мараховский Ю. Х.

д.м.н., профессор

Матвеев В. А.

д.м.н., профессор

Михалевич С. И.

Михасько Т. А.

д.м.н., доцент

Панкратов О. В.

д.м.н. профессор

Пересада О. А.

д.м.н., профессор

Петрова Л. Г.

д.м.н., профессор

Руденко Э. В.

д.м.н. академик

Семененко Т.А.

(Москва)

д.м.н., профессор

Сиваков А. П.

д.м.н. профессор

Силивончик Н. Н

д.м.н. профессор

Смирнова Л. А.

д.м.н., профессор

Сорока Н. Ф.

к.м.н. доцент

Сушинский В.Э.,

д.м.н. профессор

Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

д.м.н. профессор

Тютюнников С.В.

(Барнаул)

д.м.н., профессор

Тябут Т. Д.

д.м.н., профессор

Филиппович Н. Ф.

д.м.н., профессор

Хапалюк А. В.

д.м.н., профессор

Шанько Г. Г.

д.м.н., профессор

Шанько Ю. Г.

к.ф.н. **Шеряков А. А.**

д.м.н., профессор

Шишко Г. А.

к.м.н., **Щавелева М. В.**

Содержание:

- Основные направления развития клинической лабораторной службы Республики Беларусь / Сергейчик Н.С., Камышников В.С., Зубовская Е.Т., **стр. 4**
- Краткая информация нормативных документах министерства здравоохранения Республики Беларусь, относящихся к деятельности клинической лабораторной службы (2009 г.) / Костюк С.А., Бурьяк Д.В., Руденкова Т.В., Бадыгина Н.А., Полюян О.С., Глинкина Т.В., **стр. 7**
- Вклад кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО в развитие химико-токсикологической службы Республики Беларусь / В.С. Камышников, А.Т. Кузьменко, А.М. Чубуков, О.М. Вергун, Л.И. Алехнович, Л.Н. Боровикова, И.Д. Шилейко, **стр. 11**
- Современные аспекты оснащения и функционирования клинико-диагностической лаборатории медицинского центра / Костин Г.М., Камышников В.С., Толкачев А.В., Василевская Д.А., **стр. 15**
- Информативность показателей «Сывороточный ферритин» при скрининге анемического синдрома / Смирнова Л.А., Камышников В.С., Козич Ж.М., Кравчук З.И., **стр. 18**
- Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома / Алехнович Л.И., Степанова Ю.И., **стр. 23**
- Иммуноферментный анализ растворимого fas/apo (cd-95)-антигена в сыворотке крови / Москалёва Н.В., Жаворонюк С.В., Барышников А.Ю., Плющай В.В., Громыко Н.Л., **стр. 28**
- Результаты поиска маркеров повреждения легких, вызванного их искусственной вентиляцией, путем исследования конденсата выдыхаемого воздуха / Таганович А.Д., **стр. 36**
- Критерии контроля качества молекулярно-биологических исследований / Костюк С.А., **стр. 43**
- Клинико-диагностическая значимость лабораторных тестов диагностики и оценки прогноза течения беременности / Солошкина Д.А., Камышников В.С., **стр. 51**
- Распространенность маркеров вирусного гепатита В во внутрисемейных очагах / Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н., Светогор Т.Н., Тонко О.В.1, Левшина Н.Н., Фисенко Е.Г., Шмелева Н.Д., Ключарева А.А., Германович Ф.А., **стр. 58**
- Изучение содержания липидов плазмы крови у детей с пиелонефритами. Липидный рофиль и уровень антифосфолипидных антител у пациентов с ревматоидным артритом / Маслинская Л.Н., Тябук Т.Д., Шерстюк Г.В., **стр. 66**
- Нарушение липидного, гормонального и лементного статуса организма женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела / Батуревич Л.В., Камышников В.С., **стр. 73**
- Содержание микроэлементов в биологическом материале женщин детородного возраста, клинико-диагностическое значение их пороговых концентраций / Батуревич Л.В., **стр. 79**
- Особенности липидного обмена у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, **стр. 84**
- Диагностическая значимость определения фетоплацентарных белков в сыворотке крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности / Солошкина Д.А., **стр. 86**
- Диапазон нормальных значений содержания гормонов сыворотки крови в разные trimestры беременности / О.Е. Кузнецов, С.А. Ляликов, Д.В. Шевчук, **стр. 91**
- Определение tumor м2-пируваткиназы в диагностике рака почки / О.Е. Кузнецов, С.Э. Савицкий, Н.В. Дировский, С.А. Ляликов, Р.А. Анисим, Н.Е. Торяник, **стр. 96**
- Распространенность инфицирования helicobacter pylori в Гродненской области в современный период / О.Е. Кузнецов, С.А. Ляликов, Н.И. Плисюк, О.Н. Бородавко, Т.Э. Янулевич, Т.Д. Орехова, **стр. 100**
- Современные методы определения концентрации билирубина в сыворотке (плазме) крови других биологических объектах детей раннего возраста / Е.Т. Зубовская, Н.Л. Сергейчик, **стр. 103**
- Особенности обмена порфиринов при эпилепсии у детей / Е.Н. Ивашина, Шанько Г.Г., **стр. 109**
- Особенности агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с тромбозомболическими осложнениями и варикозной болезнью / И.В. Курлович, О.Н. Харкевич, Е.Т. Зубовская, К.У. Вильчук, Н.Л. Сергейчик, **стр. 111**
- Изменения скорости оседания эритроцитов и их интерпретация / Т.С. Дальнова, С.Г. Василиу-Светлицкая, А.Б. Ходюкова, **стр. 117**
- Зависимость активности ферментов сыворотки крови от уровня холестерина / А.А. Сидо, **стр. 120**
- Идентификация наркотических веществ и профилактика отравлений (законодательная база). / Вергун О.М., Камышников В.С., Шилейко И.Д., Боровикова Л.Н., **стр. 123**
- Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита организма» и выраженность эндогенной интоксикации при острым отравлении наркотическими веществами / Вергун О.М., Камышников В.С., Алехнович Л.И., Юрага Т.М., **стр. 128**
- Идентификация и количественное определение опиатов методами иммунохроматографии и хроматографии в тонком слое сорбента / И.Д. Шилейко, В.С. Камышников, А.М. Чубуков, О.М. Вергун, **стр. 134**
- Механизмы противоопухолевого действия тиофосфорных производных алкалоидов Chelidonium majus L. (чистотела) / Л.И. Нефёдов, А.А. Глазев, Н.Л. Каравай, Каравай А.В., С.Э. Савицкий, **стр. 139**
- Изменение содержания алкалоидов chelidonium majus L. и их производных в плазме эритроцитах крови онкологических больных in vitro при различных локализациях злокачественных новообразований / Глазев А.А., Нефёдов Л.И., **стр. 142**
- Основные закономерности и характеристики поступления, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме человека / Кузьменко А.Т., Подобед В.М., **стр. 147**
- Анализ развития рынка тест-систем для лабораторной диагностики заболеваний человека / Сенчук В.В., **стр. 152**

Механизмы противоопухолевого действия тиофосфорных производных алкалоидов *Chelidonium majus* L. (чистотела)

Л.И. Нефёдов¹,
А.А. Глазев¹, Н.Л. Каравай²,
Каравай А.В.², С.Э. Савицкий²

¹НИЛ биохимии биологически активных веществ Гродненского государственного университета им. Янки Купалы; ²Гродненская областная клиническая больница, Беларусь

■ АННОТАЦИЯ

NSC 631570 является единственным полусинтетическим препаратом (на основе тиофосфорных производных алкалоидов *Chelidonium majus* L.), который селективно накапливается в опухолевых клетках и обладает противоопухолевым действием против их всех, включая цисплатин, резистентные клеточные линии и человеческие опухолевые гетеротрансплантаты.

На основании результатов экспериментальных исследований и клинических наблюдений показаны новые аспекты биологического действия тиофосфорных производных алкалоидов на процессы формирования аминокислотного фонда плазмы и форменных элементов крови, который прямо или опосредованно регулирует процессы формирования противоопухолевого ответа, онкогенеза и апоптоза.

Данные факты позволяют предположить два наиболее вероятных, обсуждаемых в ста-

тье, механизма канцеростатического действия производных алкалоидов чистотела.

Ключевые слова: алкалоиды, противоопухолевые эффекты, аминокислоты, механизмы.

NSC 631570 является единственным полусинтетическим препаратом (на основе тиофосфорных производных алкалоидов *Chelidonium majus* L.), который селективно накапливается в раковых клетках и метастазах, не повреждая здоровые клетки. Цитотоксическая концентрация препарата для нормальных клеток более чем в 100 раз выше, чем для большинства известных опухолевых клеток. До сих пор препарат NSC 631570 был протестирован более чем на 100 различных линиях раковых клеток [1,2] и продемонстрировал противоопухолевое действие против их всех, включая цисплатин резистентные клеточные линии [3] и человеческие опухолевые гетеротрансплантаты [4].

В экспериментальных исследованиях [5] на перевиваемых опухолях W-256, SM-1 и PC-1

и в клинических наблюдениях [6, 7] нами доказано, что препарат NSC-631570 ингибирует синтез белка и нивелирует индуцированный опухолью метаболический дисбаланс в опухолевых клетках, селективно подавляя злокачественный рост [3, 8].

Нами доказано, что производные алкалоидов чистотела индуцируют значимые сдвиги в показателях, характеризующих фонд свободных аминокислот и их производных, зависящие от локализации и стадии опухолевого процесса [5-7]. Оказалось, что найденные изменения не могут быть полностью объяснены только с позиций известных механизмов действия злокачественного роста на процессы обмена аминокислот в организме опухоленосителя [9-11]. С использованием разных по технологии осуществления аналитических методов исследования убедительно показано специфическое взаимодействие алкалоидов и их тиофосфорных производных с канцероцитами или их субклеточными структурами, включая клеточные мембраны иммунокомпетентных клеток [12]. Лежащие в его основе процессы смоделированы на примере специфического взаимодействия тиофосфорных производных алкалоидов со структурными элементами реконструированной *in vitro* клеточной мембраны, а также мембранами эритроцитов. При исследовании плазмы и форменных элементов крови больных злокачественными новообразованиями показано, что тиофосфорные производные алкалоидов *Chelidonium majus* L. наиболее значимо изменяют содержание аминокислот с положительно заряженными (гистидин, аргинин) или незаряженными полярными (тирозин, треонин, глутамин) R-группами, прямо или опосредованно регулирующих процессы формирования противоопухолевого ответа, иммуногенеза, онкогенеза и апоптоза [5].

Выявленные и научно обоснованные нами новые аспекты биологического действия тиофосфорных производных алкалоидов *Chelidonium majus* L. на процессы формирования аминокислотного фонда плазмы и форменных элементов крови позволяют предположить по крайней мере два наиболее

вероятных механизма канцеростатического действия производных алкалоидов:

1. Тиофосфорные производные алкалоидов чистотела изменяют характер распределения аминокислот между двумя существующими пулами аминокислот плазмы крови: пулом свободных и лабильно связанных с белками плазмы.

Изменение концентраций свободных аминокислот в биологических жидкостях опосредовано влиянием алкалоидов чистотела и их производных на регуляцию процессов формирования аминокислотного фонда вследствие изменения связывающей способности, или степени сродства специфических белков плазмы крови к свободным аминокислотам в результате модификации пространственной конформации этих белков или за счёт гидролиза структурных и функциональных протеинов раковых клеток.

2. Производные исследованных алкалоидов изменяют фонд свободных аминокислот плазмы крови посредством регуляции ими метаболических потоков на уровне транспорта и реакций промежуточного обмена этого класса соединений, а также действия на функциональное состояние и активность ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот и в целом определяющих активность и характер процессов злокачественного роста.

Регуляция на уровне транспорта и реакций промежуточного обмена аминокислот и их производных возможна путем:

- влияния на функциональную активность ряда ключевых ферментов метаболизма аминокислот в плазме и эритроцитах крови как нативных алкалоидов, так и их тиофосфорных производных с SH-группами аминокислотных остатков, входящих в состав активных центров этих ферментов. Такое взаимодействие убедительно продемонстрировано для алкалоидов группы β-карболина и тиофосфорных производных алкалоидов чистотела большого с восстановленным глутатионом *in vitro* [13].
- непосредственного взаимодействия тиофосфорных производных алкалоидов чистотела с аминокислотами и их мета-

болитами (включая низкомолекулярные пептиды). При исследовании спектров флуоресценции плазмы крови после внесения производных алкалоидов в цельную кровь больных хроническим лимфолейкозом и практически здоровых людей получены результаты, удовлетворительно объясняемые с позиций селективного взаимодействия тиофосфорных производных алкалоидов с биомолекулами, присутствующими в плазме крови онкологических больных.

- изменения транспорта аминокислот через клеточные мембраны, в частности, – через

мембраны эритроцитов, осуществляющих ведущую роль в транспорте свободных аминокислот и их метаболитов к периферическим тканям и органам [14].

Таким образом, полученные нами результаты позволяют считать, что выявленные различия в уровнях отдельных аминокислот и их производных в плазме и форменных элементах крови являются объективными лабораторными критериями диагностики первичных злокачественных новообразований, а также оценки эффективности проводимого специфического лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hohenwarter, O., Strutzenberger, K., Katinger, H., Liepins, A., Nowicky, J.W. (1992) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 18, 1.
2. Lanvers-Kaminsky, C., Nolting, D.M., Koster, J., Schroder, A., Sandkotter, J., Boos, J. (2006) *Anticancer Drugs*, 17(9), 1025–1030.
3. Nowicky, J.W., Hiesmayr, W., Liepins, A. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 22, 9–20.
4. Nowicky, J.W., Hiesmayr, W. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 22, 21–25.
5. Nefyodov, L.I., Doroshenko, E.M., Smirnov, V.Y., Uglyanitsa, K.N., Nowicky J.W. (2003) *Int. J. Immunotherapy*, 19(2-4), 109–114.
6. Nefyodov, L.I., Uglanica, K.N., Smirnov, V.Y., Doroshenko, Y.M., Fomin, K.A., Nowicky, J.W., Brzosko, W.J. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 22, 83–86.

7. Nefyodov, L.I., Uglanica, K.N., Smirnov, V.Y., Doroshenko, Y.M., Fomin, K.A., Nowicky, J.W., Brzosko, W.J. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 22, 87–90.
8. Uglyanica, K.N., Fomin, K.A., Nefyodov, L.I., Nowicky, J.W., Brzosko, W.J., Jankowski, A. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 22, 63–66.
9. Hirayama, C., Suyama, K., Horie, I. (1987) *Biochem. Med. and Metabol. Biol.*, 38, 127–133.
10. Rivera, S., Azcon-Bieto, Y., Lopes-Yorlano, F.J. (1988) *Biochem. J.*, 249, 443–449.
11. Берёзов Т.Т. (1982) *Вестник АМН СССР*, 9, 19–24.
12. Liepins, A., Nowicky, J.W., Bustamante, J.O., Lam, E. (1996) *Drugs Exptl. Clin. Res.* 22, 1-8.
13. Han, Q. P., Dryhurst, G. (1996) *J. of Med. Chem.*, 39(7), 1494–1508.
14. Elwyn, D.H., Launder, W., Parikh, H.C., Wise, E.M.Jr. (1972) *Am. J. Physiol.*, 222, 1333–42.

Annotation

MECHANISMS OF ANTICANCER EFFECTS OF THIOPHOSPHORIC DERIVATIVES OF CHELIDONIUM MAJUS L.

Nefyodov L.I., Glazev A.A., Karavay N.L., Karavay A.V., Savitskiy S.E.

Laboratory of Biochemistry of Biologically Active Substances Yanka Kupala State University of Grodno; Grodno State Regional Clinic;

NSC 631570 is a unique semi-synthetic drug based on thiophosphoric derivatives of *Chelidonium majus* L. which selectively accumu-

ulates in cancer cells and revealed malignotoxic action against all of them, including cis-platin resistant cell lines and human tumour xenografts. In experimental and clinical studies was proven new aspects of the biological effect of thiophosphoric derivatives of alkaloids on blood plasma and erythrocytes amino acid fund which real or indirectly regulate processes of the antitumoral response, oncogenesis, apoptosis and these facts allow to suppose at least two most probable mechanisms of antineoplastic action of alkaloids and their derivatives.

Key words: *alkaloids, antitumoral effect, amino acids, mechanisms*