

Д.Б. Корман

СРЕДСТВА АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА: АНТИНЕОПЛАСТОНЫ — ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

В обзоре проанализированы опубликованные в медицинской литературе данные о противоопухолевых свойствах антинеопластонов — средств альтернативной терапии рака, первоначально выделенных из крови и мочи человека. Предполагалось, что антинеопластоны (производные пептидов и аминокислот) являются природными регуляторами дифференцировки клеток. В экспериментальных исследованиях показано, что синтетические антинеопластоны (A10 — 3-фенил-ацетил-амино-2,6-пиперидиндион и AS2-1 — смесь фенилуксусной кислоты и фенилацетилглутамин) способны препятствовать попаданию в клетку глутамин, блокировать действие Bcl-2, активировать p53 и p21, ингибировать гистоновую деацетилазу, индуцировать апоптоз. В опытах *in vitro* и *in vivo* в нескольких исследованиях зарегистрирована противоопухолевая активность, в основном на моделях гепатоцеллюлярного рака и глиом. Клинические данные ограничены сообщениями об отдельных клинических случаях или серии случаев и результатами нескольких клинических исследований I-II фазы, указывающими на возможную противоопухолевую активность. Клинических испытаний I-III уровней доказательности не проводилось.

Ключевые слова: антинеопластоны, A10, AS2-1

Уже почти 40 лет не утихают споры вокруг антинеопластонов, которые за это время, несмотря на определенный интерес к ним со стороны официальной медицины, так и не вышли из разряда средств альтернативной терапии рака. Причина в том, что, в этом случае как и для подавляющего большинства средств альтернативной терапии, не проведено стандартных клинических испытаний, которые смогли бы подтвердить или опровергнуть наличие у антинеопластонов противоопухолевых свойств. В то же время, продолжают появляться сообщения о случаях успешного применения этих препаратов при ряде опухолей, а продолжающиеся экспериментальные исследования молекулярных механизмов их действия указывают на потенци-

альные возможности, которые, возможно пока, не выявлены на клиническом уровне.

О сохраняющемся интересе к этим препаратам можно судить по тому, что на сайте Национального института рака США в разделе для профессионалов регулярно обновляется информация об исследовании антинеопластонов (последнее обновление 04.09.2013 г.) (<http://cancer.gov/Templates/drugdictionary.aspx?searchTXT=antineoplaston>).

Начало исследования антинеопластонов, как противоопухолевых агентов, датируется 1967 годом, когда польский врач S. Burzynski заявил об обнаружении им существенной разницы в содержании некоторых пептидов и их производных в сыворотке крови больных раком и здоровых людей. По его мнению, эти вещества, которые он назвал антинеопластами, являются частью системы «биохимического надзора» в организме, которые действуют как «молекулярные переключатели» в процессе дифференцировки клеток. Причиной развития рака S. Burzynski считал недостаток антинеопластонов, ведущий к пролиферации недифференцированных опухолевых клеток. Об этом свидетельствовало, в частности, по его мнению, обнаружение значительных различий в содержании антинеопластонов в ткани перевиваемой опухоли толстой кишки и в нормальных тканях мышей. Уровень антинеопластонов в опухолевой ткани был наименьшим. Исходя из этих соображений, он предположил, что путем экзогенного введения антинеопластонов больным раком, можно добиться дифференцировки опухолевых клеток и, тем самым — излечения от рака. Позже им же антинеопластоны были обнаружены в моче, выделены из нее и подвергнуты экспериментальному изучению, показавшему наличие противоопухолевой активности и низкую токсичность. Существенным отличием антинеопластонов от иммуномодуляторов S. Burzynski полагал отсутствие влияния на нормальные клетки организма [5, 23].

Наиболее активный фрагмент этих пептидов, названный A10, химически представляет собой 3-фенил-ацетил-амино-2,6-пиперидиндион. A10 мало растворим в воде, а при кислотном гидролизе при высокой температуре образуются два

соединения — фенилацетилглутамин и фенилуксусная кислота в соотношении 1:4. Эти же соединения в таком же соотношении образуются при частичном гидролизе A10 в панкреатическом соке [1]. Был разработан метод синтеза A10 и смеси фенилуксусной кислоты и фенилацетилглутамина, названной AS2-1. С 1980 г. эти антинеопластоны синтезируются в Институте исследования рака, основанном S. Burzynski в Хьюстоне (США), и используются для экспериментального и клинического изучения [8, 16, 26].

Следует заметить, что моча больных раком, вероятно, содержит меньше A10, чем моча здоровых людей. При исследовании с помощью тонкослойной хроматографии высокого разрешения мочи 31 больной раком молочной железы и 17 здоровых женщин обнаружено, что количество A10 у больных раком достоверно меньше ($p < 0,001$) [3].

Предполагается, что одним из механизмов противоопухолевого действия A10 может быть интеркалирование этого агента в молекулу ДНК. В результате развивается блок клеточного цикла в фазе G1, нарушается митоз и снижается синтез белков. Следует, однако, заметить, что способность A10 взаимодействовать с ДНК обоснована лишь теоретически на основании расчета 3х-мерной молекулярной модели ДНК и A10 [25]. Исследование с помощью ультрафиолетовой и флюоресцентной спектроскопии показало, что способность интеркалировать ДНК у A10 намного слабее по сравнению с классическими интеркаляторами. Масс-спектрометрически обнаружено, что A10 не образует ковалентных связей с ДНК [22].

Еще одним механизмом считается ингибирование фенилацетилглутамином, образующемся при метаболизме A10 и входящим в состав AS2-1, попадания в клетку глутамина, являющегося критической для роста клетки аминокислотой. Это может быть обусловлено конкуренцией фенилацетилглутамина и глутамина за связывание с переносчиками глутамина через клеточную мембрану, что должно вести к внутриклеточному дефициту глутамина и стимуляции апоптоза, включая снижение экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2, сурвинуина и фосфорилированного Bad [31, 29]. Кроме этого, фенилуксусная кислота, также образующаяся при метаболизме A10 и входящая в состав AS2-1, может в свою очередь блокировать действие Bcl-2, активировать «спящие» гены-супрессоры опухолевого роста и белок p53 (медиатор апоптоза). Эти эффекты обусловлены способностью фенилуксусной кислоты деметилировать промоторные последовательности соответствующих генов, а также ацетилировать ядерные гистоны (в результате ингибирования

гистоновой деацетилазы). Активированный p53 может увеличивать экспрессию белка p21, который является ингибитором ядерного антигена пролиферирующих клеток, что должно вести к ингибированию роста опухолевых клеток. Фенилуксусная кислота активирует гены p53 и p21 также в результате ингибирования метилтрансферазы и фарнелизирования белка RAS [13, 29, 39].

Индукцируемый A10 блок клеточного цикла в фазе G1 может быть обусловлен также снижением экспрессии протеинкиназы С-альфа, что ведет к ингибированию фосфорилирования экстрацеллюлярной MAPK киназы. Результатом этого может быть усиление экспрессии p16 и p21, что ведет к G1 блоку клеточного цикла [18].

В качестве еще одного механизма противоопухолевого действия антинеопластонов рассматривают иммуномодуляторный эффект. В подтверждение этой гипотезы приводят данные экспериментов *in vitro*, в которых инкубация нейтрофилов, выделенных из крови больных раком молочной железы, с A10 достоверно ($p < 0,001$) ингибирует апоптоз нейтрофилов, который у больных раком молочной железы обычно усилен. Между уровнем A10 в моче больных раком молочной железы и интенсивностью апоптоза в нейтрофилах крови этих больных обнаружена обратная корреляция [2].

Экспериментальных исследований, посвященных изучению противоопухолевых свойств антинеопластонов немного, и результаты их, как правило, скорее разочаровывающие, нежели обнадеживающие. Это не смущает S. Burzynski, который заявил, что антинеопластоны — высокоспецифические вещества и проявляют свою активность только в организме человека [26].

В выполненных еще в 1990-х годах опытах *in vitro* с несколькими линиями гепатоцеллюлярного рака человека показано, что A10 и AS2-1 ингибируют рост клеток только в достаточно высоких концентрациях (6-8 мкг/мл). При действии этих доз отмечали ингибирование пролиферации клеток, изменение их морфологии, увеличение доли клеток в G0 и G1 фазах клеточного цикла. В клетках, обработанных AS2-1, наблюдали проявления апоптоза при концентрациях антинеопластона 2-4 мкг/мл. В меньших концентрациях никаких существенных изменений под действием антинеопластонов не регистрировали [36]. Следует отметить, что подобный эффект (подавление роста только в высоких дозах) обычно рассматривается, как указание на отсутствие клинически значимого противоопухолевого эффекта [26].

В более позднем исследовании с использованием других клеточных линий гепатоцеллюлярного рака человека (HepG2 и HLE) также обна-

ружено ингибирование клеточной пролиферации под действием только высоких доз A10 (оценка с помощью тетразолиевого теста и оценки клоногенности); при этом эффективность действия A10 была не очень значительной. Инкубация клеток с A10 в концентрации 10 мкг/мл в течение 120 час. ингибировала рост клеток менее чем на 10 %, при использовании дозы 200 мкг/мл — всего на 34,9 %. Клоногенность клеток снижалась менее чем на 50 % даже при инкубации клеток с A10 в дозе 400 мкг/мл в течение 2 недель. Цитотоксичности (оценка по окраске трепановой синькой) при всех дозах не наблюдали. В то же время, инкубация клеток с A10 в течение 48 час. индуцировала в клетках такие признаки апоптоза, как появление типичной апоптотической морфологии клеток, фрагментации хромосомальной ДНК, а также накопление клеток в G1 фазе [29].

Ингибирование пролиферации клеток гепатоцеллюлярного рака человека (линия KIM-1) наблюдали при применении антинеопластона A10 в дозе 6 мкг/мл в комбинации с цисплатиной в концентрации 0,5 мкг/мл, причем, эффект комбинации был более значительным по сравнению с применением каждого агента в этих дозах по отдельности (аддитивный эффект) [34].

Показано, что применение A10 ведет к подавлению роста клеток рака молочной железы линии SKBR-3, сопровождающемуся накоплением клеток в G1 фазе клеточного цикла [18], а применение AS2-1 ингибирует рост клеток рака молочной железы линий HBL-100 и KiNo1 [10], рака толстой кишки человека линии KM12SM [24].

В опытах *in vivo* с ксенографтами на мышах nude гепатоцеллюлярного рака человека линий HepG2 и HLE зарегистрировано торможение роста опухолей на 20–40% при пероральном применении антинеопластона A10 в дозах 150–600 мг/кг. Применение A10 привело также к достоверному увеличению в клетках этих опухолей экспрессии p53 и снижению экспрессии Bcl-2. Одновременно обнаружено достоверное дозозависимое увеличение в опухолях числа апоптотических клеток — с 5,8 % в контроле до 35 % при применении A10 в дозе 600 мг/кг. Обращает на себя внимание практически полное отсутствие токсических явлений при применении A10 даже в дозе 600 мг/кг [29]. О низкой токсичности антинеопластонов свидетельствует также высокое значение LD50 для мышей, равное 2,83 г/кг при внутрибрюшинном введении AS2-1, и отсутствие токсических явлений при применении в течение года [10].

В аналогичных опытах с гепатоцеллюлярным раком человека линии KIM-1 ежедневное применение A10 в дозе 75 мг в течение 5 нед. не привело к торможению роста опухолей. Однако,

комбинация A10 в этой дозе с еженедельным введением цисплатины в дозе 20 мкг ингибировала рост опухолей, при этом применение одной цисплатины в этой дозе не сопровождалось противоопухолевым эффектом [34].

Пероральное применение A10 (добавление в корм в соотношении 1,25 %) в течение 35 дней привело к достоверному ($p < 0,05$ %) торможению роста ксенографтов рака молочной железы человека линии R-27. Аналогичный эффект наблюдали при ежедневном внутрибрюшинном введении A10 в дозе 70 мг [33].

В опытах с ксенографтами рака толстой кишки человека линии KM12SM показано, что антинеопласты, возможно, способны ингибировать метастазирование. Мышам nude после удаления имплантированной опухоли перорально вводили AS2-1 в течение 5 нед. К концу этого срока зарегистрировано достоверное уменьшение числа легочных метастазов у мышей, получавших AS2-1, по сравнению с контролем. Одновременно в этой группе обнаружено увеличение выживаемости. В легочных метастазах, подвергнутых действию AS2-1, отмечено достоверное увеличение апоптотического индекса [24].

Следует заметить, что в плазме крови человека постоянно присутствует в микромолярных концентрациях фенилацетат (метилловый эфир фенилуксусной кислоты), являющийся природным метаболитом фенилаланина. С накоплением в крови избыточных количеств фенилацетата связывают поражение головного мозга у новорожденных с фенилкетонурией. Полагая, что первичные опухоли мозга во многом имеют сходство с тканью незрелого мозга, предположили, что введение больших (миллимолярных) количеств экзогенного фенилацетата может оказаться эффективным при этих опухолях. В экспериментах *in vitro* с культурой клеток глиобластомы человека показано, что обработка клеток фенилацетатом действительно оказывает на них цистостатический эффект и сопровождается обратным развитием опухолевого фенотипа [30]. В опытах на крысах Fisher 344 с перевитой интрацеребрально глиобластомой 9L введение фенилацетата в дозе 300 мг/кг/день подкожно или внутрибрюшинно, начиная с момента трансплантации опухоли или спустя 7 дней, приводило к достоверному продлению жизни животных. При электронномикроскопическом исследовании опухолей, удаленных после лечения, обнаружены признаки клеточной дифференцировки [28]. Аналогичные результаты получены в экспериментах с клетками рака поджелудочной железы человека [20].

Предполагается, что противоопухолевые свойства фенилацетата обусловлены его способностью ингибировать биосинтез за счет

блокирования активности фермента мевалонат-пирофосфат декарбоксилазы [20, 30]. В то же время, нельзя исключить, что эти эффекты являются следствием образования при гидролизе фенилацетата фенилуксусной кислоты, которая действует по описанным выше механизмам.

Сообщений о клинических испытаниях антинеопластов немного, причем, практически все они принадлежат S.Burzynski и его сотрудникам. Лишь одно независимое исследование, начатое в клинике Мэйо, было не завершено. Эти публикации представляли собой сообщения об отдельных случаях применения антинеопластов и результаты I и II фазы клинического исследования. Рандомизированных контролируемых исследований III фазы не проводилось.

Первое сообщение датировано 1977 годом, в него был включен 21 больной, которые получали антинеопластон А (суммарно все фракции, выделенные из мочи), причем исследовались разные пути введения (перорально, внутривенно, внутримышечно). Отмечено 4 случая полной ремиссии (2 случая рака мочевого пузыря, по одному случаю рака молочной железы и острого лимфолейкоза) и 4 случая частичной ремиссии (хронический лимфолейкоз, аденокарцинома толстой кишки, синовиальная саркома). У 6 пациентов регистрировали стабилизацию. Побочные явления были незначительными и кратковременными. Во время лечения от прогрессирования опухолевого процесса умерли 5 больных [6].

Дальнейшие клинические исследования были посвящены изучению A10 и AS2-1.

В 1986 г. появилось сообщение о клиническом испытании I фазы, в которое включили 18 больных различными опухолями. Больные получали A10 в течение 52-640 дней. Была отмечена одна частичная ремиссия у больного хондросаркомой, минимальная ремиссия в 3 случаях и стабилизация в 8 [7, 26].

В том же 1986 г. было сообщено о результатах I фазы клинического изучения AS2-1, который применили у 20 больных. Полную ремиссию, которую связывают с применением AS2-1, отметили у 6 больных (лимфоцитарная лимфома, миелоцитарный лейкоз, глиома, рак молочной железы, рак шейки матки). Частичную ремиссию регистрировали у 2 больных — у одного была аденокарцинома легкого, у другого хронический миелолейкоз в стадии бластного криза [9, 26].

H.Tsuda с соавт. сообщили, что во время I фазы клинического изучения A10 и AS2-1, во время которого антинеопласты применяли в комбинации с химиолучевым лечением, они регистрировали 3 случая очень быстрого (в течение 2-3 нед.) клинического эффекта у пациентов с множественными метастазами рака легкого, глиомой таламуса и первичным раком

легкого. Авторы объясняют столь быстрый эффект действием антинеопластов [26, 37].

В последующие годы основное внимание было уделено изучению эффективности антинеопластов при опухолях мозга.

В 1995 г. было сообщено о проведении в Японии клинического исследования, в котором 9 больных разными опухолями мозга получали антинеопластон для поддержания ремиссии после стандартного лечения (операция, радиохимиотерапия). Объективный эффект отмечен в 3 случаях (полная регрессия анапластической астроцитомы, частичная регрессия глиомы варолиева моста и множественных метастазов в мозг), причем, следует заметить, что в этих трех случаях оперативного лечения не проводилось. По мнению исследователей, эти результаты свидетельствуют о способности антинеопластона усиливать эффективность лучевой и химиотерапии [32].

В клиническое исследование II фазы, проведенное в отделении онкологии и неврологии клиники Мэйо, было включено 9 больных с разными опухолями мозга (анапластическая олигоастроцитома, анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома) с рецидивом опухоли после предшествующей лучевой терапии. Больные получали терапию A10 и AS2-1 в дозах 1,0 г/кг/день и 0,4 г/кг/день соответственно в течение 6-66 дней. Оценка результатов лечения оказалась возможной у 6 больных, у всех на фоне лечения отмечалось прогрессирование опухоли. Медиана выживаемости этих больных составила 5,2 мес. Следует отметить, что в этом исследовании у 5 из 9 леченых пациентов зарегистрированы неврологические осложнения 2-й и 3-й степени, не отмечаемые в более ранних исследованиях. Они заключались в сонливости, спутанности сознания, учащении фокальных судорог. По мнению исследователей, эти явления не были связаны с наличием распространенной опухоли мозга, поскольку снижение дозы антинеопластов на 25% приводило к их исчезновению. При исследовании фармакокинетики установлена стационарная концентрация в плазме крови фенилуксусной кислоты, равная 177 ± 101 мкг/мл при введении A10 и 302 ± 102 мкг/мл для AS2-1, что соответствовало концентрациям, определяемым при введении одной фенилуксусной кислоты. Обнаружена корреляция между уровнем фенилуксусной кислоты в плазме крови и развитием неврологических побочных явлений [4].

Это исследование было прекращено в связи с трудностями рекрутирования в него пациентов — за 2 года включено всего 9 больных — и поэтому исследователи не дали никакого заключения об эффективности антинеопластов

при опухолях мозга. В разгоревшейся в связи с этим исследованием дискуссии S. Burzynski объяснил отрицательные результаты неправильным подбором больных (слишком распространенные опухоли) и несоблюдением предложенного им режима применения антинеопластонов, которые применяли в недостаточной для опухолей мозга дозах и слишком короткое время. В ответ участники исследования заявили, что дозы и схемы применения антинеопластонов были согласованы с S. Burzynski, критерии включения больных были стандартными для подобных исследований, а лечение прекращали в связи с прогрессированием опухолевого процесса, что также является стандартом для клинических исследований новых препаратов. Кроме того, у исследователей имелись претензии к препарату (условиям производства, контролю качества) и вмешательству S. Burzynski в ход исследования [19].

Свою правоту S. Burzynski с сотр. пытались доказать проведением в клинике собственного аналогичного исследования, в которое включили 12 больных с рецидивами глиобластомы. Лечение проводили внутривенными инфузиями A10 в средней суточной дозе 11,3 г/кг и AS2-1 — в дозе 0,4 г/кг/день в течение 6 мес. Из 10 больных, подлежащих оценке, у 2 авторы регистрировали полную регрессию опухоли, у 3 — частичную, у 3 — стабилизацию. Один пациент прожил более 5 лет, другой более 4 лет после начала лечения [12].

Специальное клиническое исследование II фазы было проведено для оценки эффективности антинеопластонов у детей с опухолями мозга. В исследование включили 12 детей (средний возраст 9 лет), с некурабельными рецидивами первичных опухолей мозга (у 6 были астроцитомы, у 6 — глиомы). Средняя длительность лечения внутривенными инъекциями A10 и AS2-1 составила 16 мес., средняя доза для A10 была 7,95 г/кг/день, для AS2-1 — 0,33 г/кг/день. Внутривенные инъекции прекращали при регистрации полной/частичной ремиссии или стабилизации, после чего переходили на пероральный прием антинеопластонов, который продолжался в среднем 19 мес. Полная ремиссия (по данным МРТ и PET обследования) отмечена у 4 детей, частичная — у 3, стабилизация — у 4. К моменту написания статьи 10 пациентов были живы без признаков прогрессирования в течение 2–14 лет после установления диагноза. Только в одном случае отметили серьезное побочное явление в виде появления шума в ушах, продолжающегося в течение одного дня [14].

В другой публикации S. Burzynski с соавт. сообщили о результатах применения антинеопластонов у детей с медуллобластомой (8 пациен-

тов), бластомой эпифиза (3 больных) и другими нейроэктодермальными опухолями центральной нервной системы (2 пациента). Возраст больных колебался от 1 до 11 лет, у них диагностировался рецидив опухоли после ранее проведенного стандартного лечения (операция у 11, химиотерапия у 6, лучевая терапия у 6) или был высокий риск прогрессирования после этого лечения. Применяли комбинацию A10 (в дозе 10,3 г/кг/день) и AS2-1 (0,38 г/кг/день) внутривенно, длительность лечения составляла в среднем 20 месяцев. Полная ремиссия отмечена у 3 больных, частичная — у 1, стабилизация — у 4. Более 5 лет после начала лечения антинеопластонами прожили 6 больных, из них 5 ранее не получали химиотерапии или облучения. Более 7 лет прожили 3 пациентов [15].

В 2006 г. S. Burzynski с сотр. обобщили результаты лечения 18 больных с опухолями ствола мозга, получавших лечение комбинацией A10 и AS2-1 в рамках четырех исследований II фазы. Рецидивы опухоли после ранее проведенного лечения диагностированы у 12 больных, 6 пациентов ранее не получали химиотерапии или облучения. Средняя длительность применения антинеопластонов составила 5 мес., результаты оценивали с помощью МРТ и PET. Полная ремиссия зарегистрирована в 2 случаях, частичная также у 2 больных, стабилизация — у 7. 2-летняя выживаемость составила 39 %, 5-летняя — 22 %; один больной с анапластической астроцитомой прожил более 17 лет [16].

В 2013 г. S. Burzynski с соавт. сообщили о случае успешного применения антинеобластонов при глиосаркоме у 9-летнего ребенка, у которого спустя 4 года после оперативного, лучевого и химиотерапевтического лечения наступило прогрессирование с диссеминированным поражением мозга и лептоменингеальных оболочек. После лечения A10 и AS2-1, которое продолжалось почти 7 лет, документирована (с помощью МРТ и PET) полная регрессия опухолевых образований в мозге. Ремиссия продолжается более 13 лет [17].

В клиническом исследовании II фазы, также проведенном в институте S. Burzynski, изучалась эффективность сочетания перорального приема AS2-1 в дозах 97–130 мг/кг/день и диэтилстильбэстрола в низких дозах (0,01–0,02 мг/кг/день) при раке предстательной железы. В исследование включили 14 больных с прогрессированием после предшествующего эффективного стандартного лечения (операция, облучение, гормонотерапия). Полная ремиссия зарегистрирована у 2 больных, частичная — у 3, стабилизация — у 7, при этом все больные были живы спустя 2 года после начала лечения AS2-1. О дальнейшей судьбе этих больных не сообщается [11].

В нескольких сообщениях из университета Kurume в Японии говорилось о случаях применения антинеопластонов при гепатоцеллюлярном раке. В 1996 г. появилось первое сообщение, в котором описывался случай успешного (по мнению авторов) применения AS2-1 у больного гепатоцеллюлярным раком после неполной трансартериальной эмболизации опухоли размерами 7х7 см. AS2-1 применяли в течение 15 мес., в течение которых наблюдалась стабилизация процесса, что расценивалось как результат применения антинеопластона [36]. В 1998 г. были описаны 2 случая применения A10 в дополнение к стандартному лечению распространенного гепатоцеллюлярного рака. В одном случае по данным КТ отмечался массивный коагуляционный некроз опухоли после внутриартериальной инфузии A10, в другом рассасывание опухолевого тромбоза воротной вены после системного введения A10. Оба больных умерли во время лечения — один от панкреонекроза, второй от печеночной недостаточности [21].

В небольшом клиническом исследовании, включившем 10 больных гепатоцеллюлярным раком с повторными (35 эпизодов) рецидивами после проводимого стандартного лечения, показано, что применение AS2-1 не предотвращает появление новых рецидивов, но увеличивает продолжительность безрецидивного периода (с $5,1 \pm 2,9$ мес. до применения антинеопластона до $16,2 \pm 16,0$ мес. во время применения AS2-1) ($p < 0,01$) [38].

В 2003 г. было опубликовано сообщение о случае успешного применения антинеопластонов у 72-летнего больного с аденокарциномой восходящей кишки с множественными метастазами в печень. Больному была выполнена правосторонняя гемиколэктомия и микроволновая абляция 6 из 14 метастатических очагов в печени, после чего была начата терапия антинеопластами — вначале внутривенными инъекциями A10, затем пероральным приемом AS2-1. При КТ, выполненных через 1 и 4 года после установления диагноза, обнаружены 2 рецидивных узла в печени (в S4 и S7 соответственно), которые были подвергнуты микроволновой абляции. Больной прожил 8 лет после начала лечения без признаков рака. Авторы рассматривают этот случай как указание на эффективность антинеопластонов при печеночных метастазах колоректального рака [27].

По данным института S. Burzynski, 5-летняя выживаемость больных с печеночными метастазами рака толстой кишки, получавших в клинике этого института антинеопластоны в дополнение к химиотерапии, составила 91%, тогда как 5-летняя выживаемость больных, леченных только химиотерапией, составила 39% [13].

Токсичность антинеопластонов по данным всех исследований незначительна. По данным S. Burzynski с соавт., применение у 20 пациентов с различными опухолями AS2-1 внутривенно каждые 6 часов в течение 38–872 дней (наибольшая доза 160 мг/кг/день) сопровождалось минимальными побочными явлениями (небольшая тошнота и рвота у одного больного, небольшая аллергическая макулопапулярная сыпь в одном случае, лихорадка и повышение артериального давления по одному случаю). Небольшое снижение количества лейкоцитов крови отмечено у одного пациента. Токсичность A10, оцененная у 18 пациентов, оказалась практически идентичной; дополнительно к отмеченным побочным явлениям регистрировали головную боль, головокружение, небольшое увеличение числа тромбоцитов и лейкоцитов в крови [7,9]. Специальное токсикологическое исследование A10 и AS2-1, выполненное в Японии с участием 75 больных с различными распространенными опухолями, также показало, что как пероральное, так и внутривенное применение антинеопластонов сопровождается лишь незначительными побочными явлениями. Среди них фиксировались усиленное газообразование, макулопапулярная сыпь, ригидность пальцев, головная боль, гипертония, уменьшение в крови уровня холестерина и альбумина, увеличение уровня амилазы и щелочной фосфатазы [35].

Завершая анализ имеющейся информации о противоопухолевых свойствах антинеопластонов, можно констатировать, что в разных экспериментальных исследованиях получены определенные данные, указывающие на возможную противоопухолевую активность этих соединений. Имеются также экспериментальные данные о возможных механизмах этих эффектов. Интересно, что некоторые из предлагаемых механизмов действия антинеопластонов совпадают с механизмами действия известных противоопухолевых препаратов. В качестве одного из примеров можно сослаться на способность фенилуксусной кислоты, входящей в состав антинеопластона AS2-1, ингибировать гистоновую деацетилазу, что ведет к ацетилированию ядерных гистонов и активации определенных генов, в частности генов, регулирующих клеточную пролиферацию. Такой же механизм действия имеет группа таргентных препаратов — ингибиторов гистоновой деацетилазы (препараты вориностат, рамидепсин).

Помимо этого, опубликованы многочисленные сообщения о случаях успешного применения антинеопластонов при лечении больных разными опухолями, в том числе полученные в рамках I–II фазы клинических испытаний.

Следует заметить, что подобные сообщения имеют малую доказательную силу (IV–V уровень). Настоящих клинических испытаний антинеопластонов, организованных и проведенных в соответствии с критериями доказательной медицины более высоких уровней, которые могли бы обоснованно подтвердить или отвергнуть клиническую значимость антинеопластонов, не проводилось. В результате антинеопластоны, несмотря на почти 40-летнюю историю, остаются средством альтернативной терапии и в этом качестве продолжают использоваться.

Следует заметить, что такая ситуация характерна для многих средств альтернативной терапии рака. С чем это может быть связано? Прежде всего, следует иметь в виду, что настоящие клинические испытания на современном уровне — это весьма дорогостоящие проекты, осуществление которых под силу только крупным фармацевтическим компаниям, а они, по видимому, не заинтересованы в этом.

Одной из очевидных причин такого отношения, вероятно, служит отсутствие патентного потенциала у средств альтернативной терапии. Кроме того, возможно, что имеющаяся информация считается недостаточно убедительной для перехода к крупным испытаниям с неясным исходом. Хорошо известно, что высокая противоопухолевая активность какого-либо соединения, зарегистрированная в экспериментальных исследованиях, не всегда коррелирует с эффективностью при применении в клинике. В истории противоопухолевой химиотерапии имеется огромное количество случаев, когда синтетические или природные соединения, которые по результатам экспериментальных исследований и начальных клинических испытаний рассматривались как высокоперспективные, после серьезных клинических испытаний по разным причинам признавались клинически незначимыми. Что касается средств альтернативной терапии, то они априори большинством профессионалов признаются неперспективными и поэтому не подвергаются настоящим испытаниям.

Немаловажную роль в таком отношении к средствам альтернативной терапии играют и амбиции их авторов, которые часто выдвигают много серьезных требований к желающим все же организовать такие испытания. Нередко предъявляются чрезмерно высокие финансовые запросы, выдвигаются требования проводить испытания с отклонением от стандартных процедур и пр. Нельзя исключить, что это продиктовано и неуверенностью авторов в своих препаратах и опасениями, что отрицательные результаты настоящих клинических испытаний «подорвут их бизнес». История антинеопластонов, возможно, не является исключением.

В результате отсутствует убедительная аргументация в пользу не только эффективности, но и неэффективности средств альтернативной терапии рака, и ими продолжают пользоваться тысячи пациентов, как правило, вне всякого врачебного контроля, что часто чревато серьезными отрицательными последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asharaf A.Q., Liao M.C., Mohabbat M.O., Burzynski S.R. Preclinical studies on antineoplaston A10 injections // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 37–45.
2. Badria F., Mamed M., El-Awadi V. et al. Immune modulatory potentials of antineoplaston A10 in breast cancer patients // *Cancer Lett.* — 2000. — Vol. 157. — P. 57–63.
3. Badria F., Mamed M., Knafagy W., Abou-Zeid L. Potential utility of antineoplaston A10 level in breast cancer // *Cancer Lett.* — 2000. — Vol. 155. — P. 67–70.
4. Buckner J.C., Malkin M.G., Reed E. et al. Phase II study of antineoplastons A10 (NSC 648539) and AS2-1 (NSC 620261) in patients with recurrent glioma // *Mayo Clin. Proc.* — 1999. — Vol. 74. — P. 137–145.
5. Burzynski S.R., Loo T.L., Ho D.H. et al. Biological active peptides in human urine: III. Inhibitors of the growth of human leukemia, osteosarcoma and Hella cells // *Physiol. Chem. Phys.* — 1976. — Vol. 8. — P. 13–22.
6. Burzynski S.R., Stolzmann Z., Szopa B. et al. Antineoplaston A in cancer therapy (I) // *Physiol. Chem. Phys.* — 1977. — Vol. 9. — P. 485–500.
7. Burzynski S.R., Kubove T. Toxicology studies on antineoplaston A10 injections in cancer patients // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 47–55.
8. Burzynski S.R. Antineoplastons: history of the research (I) // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 1–9.
9. Burzynski S.R., Burzynski B., Mohabba M.O. Toxicology studies on antineoplaston AS2-1 injections in cancer patients // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 25–35.
10. Burzynski S.R., Mohabbat M.O., Lee S.S. Preclinical studies on antineoplaston AS2-1 and antineoplaston AS2-5 // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 11–16.
11. Burzynski S.R., Kubove E., Burzynski B. Treatment of hormonally refractory cancer of the prostate with antineoplaston AS2-1 // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1990. — Vol. 16. — P. 361–369.
12. Burzynski S.R., Lewy R.L., Weaver R.A. et al. Phase II study of antineoplaston A10 and AS2-1 in patients with recurrent diffuse intrinsic brain stem glioma: a preliminary report // *Drugs R.D.* — 2003. — Vol. 4. — P. 91–101.
13. Burzynski S.R. The present state of antineoplaston research (1) // *Integr. Cancer Ther.* — 2004. — Vol. 3. — P. 47–58.
14. Burzynski S.R., Weaver R.A., Lewy R.L. et al. Phase II study of antineoplaston A10 and AS2-1 in children with recurrent and progressive multicentric glioma: a preliminary report // *Drugs R.D.* — 2004. — Vol. 5. — P. 315–326.
15. Burzynski S.R., Weaver R.A., Janicki T. et al. Long-term survival of high-risk pediatric patients with primitive neuroectodermal tumors treated with antineoplaston A10 and AS2-1 // *Integr. Cancer Ther.* — 2005. — Vol. 4. — P. 168–177.

16. Burzynski S.R., Janicki T.J., Weaver R.A., Burzynski B. Targeted therapy with antineoplastons A10 and AS2-1 of high-grade recurrent and progressive brain stem glioma // *Integr. Cancer Ther.* — 2006. — Vol. 5. — P. 40–47.
17. Burzynski S.R., Janicki T.J., Burzynski G.S., Marszalek A. Long-term survival (>13 years) in a child with recurrent diffuse pontine gliosarcoma: a case report // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2013. — (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136026>).
18. Fujii T., Nakamura., Yokoyama G. et al. Antineoplaston induces G1 arrest by PKC α and MAPK pathway in SKBR-3 breast cancer cells // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 14. — P. 489–494.
19. Hamer M.R., Jonas W.B. Managing social conflict in complementary and alternative medicine research: the case of antineoplastons // *Integr. Cancer Ther.* — 2004. — Vol. 3. — P. 59–65.
20. Harrison L.E., Woiciechowicz D.C., Brennan M.E., Paty P.B. Phenylacetate inhibits isoprenoid biosynthesis and suppresses growth of human pancreatic carcinoma // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124. — P. 541–550.
21. Kumabe T., Tsuda H., Ushida M. et al. Antineoplaston treatment for advanced hepatocellular carcinoma // *Oncol. Rep.* — 1998. — Vol. 5. — P. 1363–1367.
22. Lehner A.F., Burzynski S.R., Hedry L.B. 3-phenylacetyl-amino-2,6-piperidinedione; a naturally occurring peptide analogue with apparent antineoplastic activity, may bind to DNA // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1986. — Vol. 12, Suppl.1. — P. 57–72.
23. Liao M.C., Szopa M., Burzynski B., Burzynski S.R. Quantitative assay of plasma and urinary peptides as an aid for evaluation of cancer patients undergoing antineoplaston therapy // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1987. — Vol. 13, Suppl.1. — P. 61–70.
24. Matono K., Ogata Y., Tsuda H. et al. Effects of antineoplaston AS2-1 against post-operative lung metastasis in orthotopically implanted colon cancer in nude rat // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 13. — P. 389–395.
25. Michalska D. Theoretical investigations on the structure and potential binding sites of antineoplaston A10 and experimental findings // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1990. — Vol. 16, Suppl.1. — P. 343–349.
26. NCI Drug dictionary, definitions of antineoplastons A10 and AS2-1 // <http://cancer.gov/Tempates/drugdictionary.aspx?searchTxt=antineoplaston>.
27. Ogata Y., Tsuda H., Matono K. et al. Long-term survival following treatment with antineoplastons for colon cancer with unresectable multiple liver metastases: a report of a case // *Surg. Today.* — 2003. — Vol. 33. — P. 448–453.
28. Ram Z., Samid D., Walbridge S. et al. Growth inhibitor, tumor maturation and extended survival in experimental brain tumors in rats treated with phenylacetate // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 2923–2927.
29. Qu X.J., Cui S.X., Tian Z. et al. Induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by synthetic antineoplaston A10 // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27 — P. 2427–2431.
30. Samid D., Ram Z., Hudgins W.R. et al. Selective activity of phenylacetate against malignant glioma: resemblance to fetal brain damage in phenylketonuria // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 841–849.
31. Soltisiak-Pawluczak D., Burzynski S.R. Cellular accumulation of antineoplaston AS2-1 in human hepatoma cells // *Cancer Lett.* — 1995. — Vol. 88. — P. 107–112.
32. Sugita Y., Tsuda H., Maruiwa H. et al. The effect of antineoplaston, a new anticancer agent on malignant brain tumors // *Kurume Med. J.* — 1995. — Vol. 42. — P. 133–140.
33. Tsuda H. Inhibitory effect of antineoplaston A10 on breast cancer transplanted to athymic mice and human hepatocellular carcinoma cell lines. The members of antineoplaston study group // *Kurume Med. J.* — 1990. — Vol. 37. — P. 97–104.
34. Tsuda H., Sugihara S., Nishiada H. et al. The inhibitory effect of the combination of antineoplaston A10 injections with small dose of cis-diaminedichloro platinum on cell and tumor growth of human hepatocellular carcinoma // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 83. — P. 527–531.
35. Tsuda H., Hara H., Erigushi N. et al. Toxicological study on antineoplastons A10 and AS2-1 in cancer patients // *Kurume Med. J.* — 1995. — Vol. 42. — P. 241–249.
36. Tsuda H., Iemura H., Sata M. et al. Inhibitory effect of antineoplastons A10 and AS2-1 on human hepatocellular carcinoma // *Kurume Med. J.* — 1996. — Vol. 43. — P. 137–147.
37. Tsuda H., Sata M., Kumabe T. et al. Quick response of advanced cancer to chemoradiation therapy with antineoplastons // *Oncol. Rep.* — 1998. — Vol. 5. — P. 597–600.
38. Tsuda H., Sata M., Kumabe T. et al. The preventive effect of antineoplaston AS2-1 on HCC recurrence // *Oncol. Rep.* — 2003. — Vol. 10. — P. 391–397.
39. Ushijima M., Ogata Y., Tsuda H. et al. Demethylation effect of the antineoplaston AS2-1 on genes in colon cancer cells // *Oncol. Rep.* — 2014. — Vol. 31. — P. 19–26.

D.B.Korman

ALTERNATIVE MEANS OF DRUG THERAPY FOR CANCER: ANTINEOPLASTONS — ANTITUMOR PROPERTIES AND MECHANISMS OF ACTION

N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

This review presents data on the antitumor properties of antineoplastons — alternative means of treatment for cancer originally isolated from human blood and urine. It was assumed that antineoplastons (derivatives of peptides and amino acids) are natural regulators of cell differentiation. In experimental studies it was showed that synthetic antineoplastons (A10-3-phenyl-acetyl-amino-2,6-piperidinedione and AS2-1 — a mixture of phenylacetic acid and phenylacetylglutamine) were able to prevent the introduction of glutamine into the cell, to block the action of Bcl-2, to activate p53 and p21, to inhibit histone deacetylase, to induce apoptosis. In experiments in vitro and in vivo in several studies it was registered antitumor activity, mainly on models of hepatocellular carcinoma and glioma. Clinical data are limited by reports of individual clinical cases or series of cases and the results of several clinical trials Phase I-II, indicating a possible antitumor activity.

Key words: antineoplastons, A10, AS2-1

Поступила в редакцию 05.05.2014 г.