



Огляд / Review

Journal of PERIOPERATIVE MEDICINE

Медицина Періопераційна • Периоперационная Медицина

• www.perioperative.org.ua •

Вплив імунологічного харчування на лікування хворих онкологічного профілю

Катриченко М. О., Лісний І. І.

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

В оглядовій статті розглянуто епідеміологічні та лабораторні дані, які підтверджують захисні ефекти біологічно активних нутрієнтів у нашому раціоні при різних захворюваннях. Поряд з різними факторами, такими як алкоголь та куріння, харчування відіграє життєво важливу роль у впливі на імунну реакцію пацієнта, перетворюючи клітини або шляхом запобігання, або прискорення малігнізації. Багато даних свідчать, що імуноактивні нутрієнти контролюють запальні і передракові реакції в імунних клітинах. Імунопрофілактика зазвичай асоціюється з модуляцією імунної відповіді при запаленні, тим самим покращуючи клінічні результати. Різні нутрієнти, в тому числі глютамін, аргінін, вітаміни, мінерали і довголанцюжкові жирні кислоти, є важливими компонентами імунологічного харчування. Клінічні дослідження, пов'язані з цими речовинами, показують різні результати з мінімальним ефектом. Тим не менш, деякі дослідження свідчать, що ці нутрієнти можуть мати імуномодулюючі ефекти, які здатні знизити ризик розвитку раку. Доклінічні дослідження стверджують, що більшість цих нутрієнтів мають позитивний ефект у комплексному лікуванні онкологічних пацієнтів. У даній роботі ми розглянемо вплив вищевказаних нутрієнтів на імунну систему в пацієнтів онкологічного профілю.

Останні дані свідчать про те, що імунологічне харчування відіграє важливу роль у розвитку раку та його прогресії. Дані досліджень, проведених на тваринах, чітко показали, що використання імуномодулюючих нутрієнтів, виділених з продуктів харчування, запускаючи каскад імунологічних реакцій, можуть визначати і ліквідувати пухлину. Хоча технологія розвинулася до такого ступеня, що ми можемо вивчати кожен окремий цитокін або функцію імунної клітини, проте важко продемонструвати потужну роль імунної системи в запобіганні або лікуванні раку через складність пухлинної клітини або неоднорідність у різних популяціях пацієнтів. Однак дослідження проливає світло на взаємодію в імунних реакціях і розвитку раку, профілактику і терапевтичні стратегії, які включають модуляцію через біологічно активні агенти.

Ключові слова: пухлина, харчування, нутрієнти, Т-клітини, НК-клітини, лікування.

Епідеміологічні та лабораторні дані підтверджують захисні ефекти біологічно активних нутрієнтів у нашому раціоні при різних захворюваннях. Поряд з різними факторами, такими як алкоголь та куріння, харчування відіграє життєво важливу роль у впливі на імунну реакцію пацієнта, перетворюючи клітини або шляхом запобігання, або прискорення малігнізації. Багато даних свідчать, що імуноактивні нутрієнти контролюють запальні і передракові реакції в імунних клітинах. Імунопрофілактика зазвичай асоціюється з модуляцією імунної відповіді при запаленні, тим самим покращуючи клінічні результати. Різні нутрієнти, в тому числі глютамін, аргінін, вітаміни, мінерали і довголанцюжкові жирні кислоти, є важливими компонентами імунологічного харчування. Клінічні дослідження, пов'язані з цими речовинами, показують різні результати з мінімальним ефектом. Тим не менш, деякі дослідження свідчать, що ці нутрієнти можуть мати імуномодулюючі ефекти, що здатні знизити ризик розвитку раку. Доклінічні дослідження стверджують, що більшість із цих нутрієнтів мають позитивний ефект у комплексному лікуванні онкологічних пацієнтів. У даній

статті розглянуто епідеміологічні та лабораторні дані, які підтверджують захисні ефекти біологічно активних нутрієнтів у нашому раціоні при різних захворюваннях. Поряд з різними факторами, такими як алкоголь та куріння, харчування відіграє життєво важливу роль у впливі на імунну реакцію пацієнта, перетворюючи клітини або шляхом запобігання, або прискорення малігнізації. Багато даних свідчать, що імуноактивні нутрієнти контролюють запальні і передракові реакції в імунних клітинах. Імунопрофілактика зазвичай асоціюється з модуляцією імунної відповіді при запаленні, тим самим покращуючи клінічні результати. Різні нутрієнти, в тому числі глютамін, аргінін, вітаміни, мінерали і довголанцюжкові жирні кислоти, є важливими компонентами імунологічного харчування. Клінічні дослідження, пов'язані з цими речовинами, показують різні результати з мінімальним ефектом. Тим не менш, деякі дослідження свідчать, що ці нутрієнти можуть мати імуномодулюючі ефекти, що здатні знизити ризик розвитку раку. Доклінічні дослідження стверджують, що більшість із цих нутрієнтів мають позитивний ефект у комплексному лікуванні онкологічних пацієнтів. У даній

роботі ми розглянемо вплив вищевказаних нутрієнтів на імунну систему в пацієнтів онкологічного профілю.

Останні дані свідчать про те, що імунологічне харчування відіграє важливу роль у розвитку раку і його прогресії. Дані досліджень, проведених на тваринах, чітко показали, що використання імуномодулюючих нутрієнтів, виділених з продуктів харчування, запускаючи каскад імунологічних реакцій, можуть визначати і ліквідувати пухлину. Ці висновки підтверджуються клінічними даними. Споживання деяких продуктів харчування приводить до зниження ризику запалення та онкологічного захворювання. Хоча технологія розвинулася до такого ступеня, що ми можемо вивчати кожен окремих цитокін або функцію імунної клітини, однак важко продемонструвати потужну роль імунної системи в запобіганні або лікуванні раку, з огляду на складність пухлинної клітини або неоднорідність в різних популяціях пацієнтів. Проте дослідження проливає світло на взаємодію в імунних реакціях і розвитку раку, профілактику і терапевтичні стратегії, які включають модуляцію через біологічно активні агенти. Багато нутрієнтів відіграють важливу роль в імунних функціях [1–5]. Імунні реакції незамінні для захисних функцій проти антигенів або трансформованих пухлинних клітин. Ріст пухлини залежить від вроджених імунних захисних реакцій пацієнта, спрямованих на тумор-індуковані імунологічні механізми захисту [6]. Яка роль тумор-індукованих імунологічних механізмів захисних реакцій за участю макрофагів, Т-клітин і NK-клітин, а також імунологічно активних нутрієнтів, які впливають на імунну відповідь, зменшуючи захисні механізми пухлинних клітин?

Аргінін

Амінокислота L-аргінін є субстратом двох ферментів: аргінази і синтази азоту, які в кінцевому рахунку виробляють оксид азоту (NO). Катаболізм L-аргініну (Arg) аргіназою експресується в ракових клітинах, перетворюючи його до орнітину. Орнітин, за допомогою орнітиндекарбоксілази, у свою чергу, допомагає у формуванні поліамінів. Поліаміни та аргінін, як відомо, підвищують проліферацію ракових клітин, особливо коли ендогенний синтез аргініну заблокований зниженою експресією аргінінсукцинатсинтази [7–10]. Попередні дослідження показали, що в легенях і товстій кишці карциноми людини, як правило, є позитивний результат на аргінінсукцинатсинтазу [11]. Низькі концентрації аргініну і метаболітів цитруліну в сироватці крові у пацієнтів з колоректальним раком (КРР) і вищі концентрації аргініну і цитруліну в тканинах раку, що вказує на вищий метаболізм аргініну в клітинах пухлини товстої кишки [12]. Також високий рівень аргініну в сироватці чи в пухлинній тканині хворих з різними злоякісними новоутвореннями, включаючи рак шлунка, товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози, нирок і легень [13–16].

Як попередник NO, аргінін відіграє важливу роль у сигнальних механізмах, пов'язаних з патофізіологією раку. Асоційовані з пухлиною макрофаги сприяють росту пухлини і пригнічують імунні функції клітини, виробляючи велику кількість аргінази та індукованої синтази

оксиду азоту, що призводить до збільшення супероксиду і NO-похідних, пригнічуючи реакцію лімфоцитів.

Накопичені дані свідчать про те, що існують дві грані NO: вона може діяти і як промотор пухлини, і як інгібітор пухлинних клітин [17]. Подвійна роль NO в розвитку раку залежить від його концентрації та інших супутніх чинників. Незважаючи на те, що фізіологічно високі концентрації NO пригнічують проліферацію і диференціацію Th1, Th2 і Th17-клітин, фізіологічно низький рівень NO у хворих на рак може викликати імунну відповідь Th17, який в основному виробляється Т-супресорними клітинами або за допомогою IL-1/IL-6/IL-23. Мієлоїдне походження супресорних клітин або цитокінів підтримувало розвиток ROR γ t (RORC) + IL-23R + IL-17 + Th17 клітин у пацієнтів з раком, що свідчить про роль NO в стабілізації та стимулюванні Th17-відповідей [18]. Останнім часом розглянуто імунні модуляторні функції NO в пухлинній прогресії [19].

L-аргінін, як відомо, володіє сильними імуномодулюючими властивостями. Дефіцит аргініну також впливає на імунні функції клітини, в основному на пухлино-інфільтровані лімфоцити, такі як цитотоксичні Т-клітини, макрофаги, природні кілери (NK-клітини) і дендритні клітини (ДК). Через низьку доступність аргініну в пухлинах ці клітини виявляються функціонально нерозвинутими в пухлинних тканинах [15–18]. Ця амінокислота має подвійну роль: як імуномодулятор і бере непряму участь у прогресії пухлини через NO-утворення, про що свідчать дослідження раку товстої кишки та інших видів раку. Це надзвичайно важливо для визначення концентрацій, необхідних для пригнічення росту пухлини.

Глутамін

Глутамін (GLN) є універсальною поживною речовиною, яка бере участь в утворенні енергії, синтезі макромолекул, підтримці окислювально-відновної рівноваги і передачі сигналів у ракових клітинах. Глутамін допомагає росту пухлинних клітин, надаючи свої два атоми азоту для синтезу нуклеотидів, гексозамінів і амінокислот. Мутації в ракових клітинах сприяють метаболізму глутаміну, який підтримує виробництво NADPH. Глутамін перетворюється в глутамат, який стає частиною циклу трикарбонової кислоти (ТКК), як метаболічні проміжні продукти щавлевооцтової кислоти і α -кетоглутарату. У швидкопроліферуючих пухлинних клітинах піруват перетворюється в молочну кислоту і метаболіти, які у свою чергу перетворюються іншими біосинтетичними шляхами в синтез амінокислот і нуклеотидів. Таким чином, щоб прискорити цикл ТКК, для активного поділу пухлинних клітин необхідні альтернативні шляхи надходження глутамату. Глутамін зазвичай перетворюється в глутамат глутаміназою (GLS). Ці ферменти виражені в експериментальних пухлинах у щурів і мишей з високою ферментативною активністю, що корелюють з темпом росту пухлини. Виявлено високу активність GLS в пухлинах підшлункової залози порівняно зі здоровою підшлунковою залозою. Показано, що клітини аденокарциноми підшлункової залози використовують глутамін для підтримки анаболічних процесів, як паливо, для проліферації онкоклітин.

Son та ін. показали, що онкогенні KRAS опосередковано перепрограмують мегаболізм глутаміну для виживання [19]. Позитивна роль Gln була продемонстрована в тихій активності GLS, що призвело до пригнічення росту пухлини [20]. Було показано, що глутамін активує mTOR-шлях, який бере участь у клітинній проліферації [21].

Вагома частина глутаміну концентрується в пухлинних клітинах. Це також призводить до зниженої доступності відновленого глутатіону [22]. Як результат, це призводить до низького вмісту глутатіону в клітинах NK, перешкоджаючи їх здатності виконувати імунний захист, який має вирішальне значення для онкологічних хворих [22, 23]. Онкологічні хворі страждають від негативного азотистого балансу, через високі рівні глутаміну в пухлинах, що призводить до кахексії. Klysz та ін. заявили, що зниження глутаміну призводить до перетворення CD4 T-клітин до Foxp3, експресуючи T-клітини [24], які підвищують ріст онкоклітин. Глутамін покращує цілісність слизової оболонки і захищає епітеліальні щільні з'єднання кишечника, щоб зберегти бар'єрну функцію кишечника, яка може запобігти інфекції та сприяти боротьбі з пухлинною трансформацією [25, 26]. Зниження рівнів глутаміну може призвести до пригнічення T-лімфоцитів і макрофагів [27]. Додавання глутаміну до парентерального харчування хворих з КРР у післяопераційному періоді привело до підвищення рівня T-лімфоцитів, не підвищуючи рівень IL6 і TNF [28]. Тому глутамін необхідний для оптимального функціонування імунної системи.

Триптофан

Ця речовина є однією з незамінних амінокислот, яка необхідна в малих концентраціях [29, 30]. Триптофан бере участь у синтезі білків і є попередником двох метаболічних шляхів: кінуренінового і серотонінового синтезу. Він також бере участь у синтезі ніацину, мелатоніну і синтезі НАД/НАДФ. Таким чином, триптофан відіграє важливу роль у нейротрансмісії, модуляції імунних реакцій та імунної толерантності [31, 32]. Триптофан є відомим потужним медіатором. Триферменти діоксигенази, триптофан-2,3-діоксигеназа, індоламін-2,3-діоксигеназа 1 (IDO1) та індоламін-2,3-діоксигеназа 2 (IDO2), беруть участь у триптофан-кінуреніновому синтезі.

Ці ферменти сприяють імунній толерантності росту пухлин, допомагаючи пухлинній клітині ухилятися від імунної відповіді. IDO2 необхідна для індукції запальних цитокінів, таких як гранулоцити-макрофаги колонієстимулюючого фактора, IFN-гамма, IL-6 [33]. Рівень триптофану відіграє певну роль у складних механізмах передачі імунних сигнальних шляхів, викликаючи толерантність T-клітин [34]. Визначення активності IDO1 є маркером розпізнавання пухлини, проліферації пухлинних клітин і метастазів [35]. Клітини раку підшлункової залози експресують високі рівні IDO1, які призводять до дисфункції NK-клітин через зниження секреції цитокінів [36]. Високі рівні IDO1 в пухлинному епітелії були пов'язані з поганою виживаністю у хворих з КРР [37]. Експресія IDO1 була пов'язана зі збільшенням метастазів у печінці у пацієнтів з КРР [38]. Це одне дослідження показало нижчу якість життя пацієнтів з КРР, у яких виявлено зниження IFN-гамма, що опосередковано пов'язано зі зниженням рівня триптофану [38].

Поліненасичені жирні кислоти, ейкозапентаєнова кислота і докозагексаєнова кислота

До поліненасичених жирних кислот відносять ейкозапентаєнову і докозагексаєнову кислоти, основними харчовими джерелами яких є риба, нерибні морепродукти і льняне масло. Їх розділяють на два основних сімейства – омега-3 і омега-6. Молекули поліненасичених жирних кислот типу омега-3 згинаються біля 3-го атома вуглецю від кінця, омега-6 – біля 6-го атома вуглецю. Поліненасичені жирні кислоти типу омега-3 порівняно з омега-6 довші і більш ненасичені. Найважливіші поліненасичені жирні кислоти: лінолеву (омега-6, C18:2), альфа-ліноленову (омега-3, C18:3) і арахідонову (омега-6, C20:4), називають іноді вітаміном F. Біологічні ефекти поліненасичених жирних кислот типу омега-3 і омега-6 у більшості своїй протилежні, тобто необхідне одночасне надходження в організм поліненасичених жирних кислот того й іншого типу для балансу гормональних, обмінних, клітинних та інших процесів.

В експериментальних моделях було добре продемонстровано протипухлинну роль риб'ячого жиру на КРР, а саме – апоптоз пухлинних клітин, зниження проліферації та антиангіогенез пухлини [39–42]. Останні дані показали, що при вживанні риб'ячого жиру після оперативного втручання з приводу КРР протягом трьох і більше років, ризик рецидивів знижується на 49% [43]. Також було продемонстровано, що EPA та DHA омега-3 жирні кислоти, виявлені в риб'ячому жирі, сприяють регуляції імунних реакцій організму, коли спровоковані стресом, запаленням або травмою [44]. Ці довголанцюжкові жирні кислоти, як правило, включені в клітинні мембрани фосфоліпідів, що впливають на проникність мембран, виробляючи сигнали трансдукції, і функціонують в якості субстратів для інших хімічних медіаторів. Присутність DHA приводить до ретроконверсії EPA, утворюючи менш потужні ейкозаноїди, такі як простагландини 3-ї серії (PGE3s), тромбосани і лейкотрієни 5-ї серії. Причиною меншої активності ейкозаноїдів з EPA і DHA є те, що рецептори для цих посередників мають меншу афінність нескінченності для ейкозаноїдів, отриманих з EPA і DHA, ніж ті, що виробляються з арахідонової кислоти. В результаті з клітинних мембран фосфоліпідів замість арахідонової кислоти (ω -6) буде вивільнятися ЕПК (ω -3), а також будуть синтезуватися медіатори ліпідної природи з різною біологічною активністю. ЕПК метаболізується ферментом циклооксигеназою з утворенням 3-ї серії простагландинів і тромбосанів (PGE3, PGI3, тромбосан A3) і 5-ліпоксигенази до 5-ї серії лейкотрієнів (лейкотрієни B5, C5, D5, E5). Арахідонова кислота метаболізується тими ж ензимами з утворенням 2-ї серії простагландинів і тромбосанів (PGE2, PGI2, тромбосан A2) і 4-ї серії лейкотрієнів. Рандомізовані дослідження, що оцінюють ефективність повного ПП, збагаченого ω -3 ПНЖК, показали, що післяопераційне застосування ω -3 ЖК знижувало частоту інфекційних ускладнень і покращувало відновлення функції печінки після операції. У роботі E.Pscheidl і співавторів показано, що ω -3 ЖК зменшують обсяг пошкодження пе-

чінки внаслідок операції з приводу раку шлунка. Це може бути пов'язано зі здатністю ω -3 ЖК збільшувати перфузію печінки і знижувати кишкову бактеріальну транслокацію, а також мінімізувати вивільнення простагландину E2, лейкотрієну B4 і фактора активації тромбоцитів, що призводять до гальмування інтерлейкінів IL-1 β , IL-2, і експресію TNF- α mRNA, за рахунок чого блокується надмірна запальна реакція для захисту функції життєвих органів. Передопераційна інфузія повного ПП, збагаченого ω -3 ЖК, покращувала післяопераційну реакцію імунної системи у хворих на рак шлунково-кишкового тракту. Отримані результати дають підстави припускати, що ПП з додаванням ω -3 ЖК може бути корисним у загальному відновленні хворих після оперативних втручань на шлунку [1].

Сучасні дані свідчать, що нутритивна підтримка дуже важлива для хворих, які перенесли оперативне втручання, які отримують хіміо- або променеви терапію та інші види протипухлинного лікування, допомагаючи зберегти імунітет. Якісна періопераційна нутритивна підтримка дуже важлива для поліпшення нутритивного статусу, збереження структури і функції органів, зниження частоти хірургічної летальності та післяопераційних ускладнень, поліпшення якості життя хворих. Додавання ЕПА і ДГК до ПП збільшує кількість фосфоліпідів з ω -3 ЖК в клітинних мембранах і знижує синтез запальних ейкозаноїдів за рахунок збільшення вмісту протизапальних ейкозаноїдів, що конкурують за синтез арахідонової кислоти. Вивільнення антитіл і фагоцитарна активність макрофагів значно підвищуються, за допомогою чого відбувається гальмування прозапальних цитокінів IL-1, IL-6 і TNF- α . Застосування ω -3 ЖК також збільшує вивільнення протизапальних цитокінів IL-10, IL-13 і TGB- β , таким чином блокуючи надмірну запальну реакцію організму і знижуючи частоту виникнення синдрому системної запальної реакції та синдрому поліорганної дисфункції. В результаті у хворих з перитонітом і абдомінальним сепсисом, після великих абдомінальних операцій, поліпшується прогноз лікування, знижується смертність [1]. На відміну від ω -3 ЖК, введення тільки ω -6 ЖК підвищує частоту післяопераційних інфекцій у хворих з вищим вмістом лейкоцитів після хірургічного втручання; це дає підставу припускати, що ω -3 ЖК в складі ПП можуть знижувати прозапальну реакцію в післяопераційний період, сприяють зниженню частоти післяопераційних інфекцій і прискоренню відновлення хворих.

Висновки

Деякі харчові нутрієнти беруть участь у метаболічних, фізіологічних і клітинних сигнальних механізмах, які покращують імунні функції і таким чином впливають на ріст пухлини та її прогресію. Дією деяких нутрієнтів було виявлено, що вони володіють властивостями щодо зниження ризику раку. Їх протиракові механізми виникають частково через імуномодулюючі функції. Механізми кожного нутрієнта щодо імуномодулюючої функції в профілактиці раку ще повністю не розкриті. Таким чином, існують великі можливості для вивчення точних механізмів. Краще розуміння механізмів імуномодулюю-

чих ефектів даних нутрієнтів може бути використано для більш ефективної розробки та оптимізації в питаннях профілактики і лікування раку. Ретельно розроблені необхідні рандомізовані контрольовані дослідження, щоб встановити, чи можуть харчові інгредієнти модулювати запальні гени шляхом взаємодії з імунними клітинами.

Література

1. Lisnyy II, Kolesnik EA, Mazanko YV, Katrichenko MO, Kuchin YI. The role of parenteral and enteral clinical nutrition in cancer patients. *Clinical oncology* [Internet]. 2015;1(17):16–23. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/13185/rol-parenteralnogo-i-enternalnogo-klinicheskogo-pitaniya-u-bolnyx-onkologicheskogo-profilya#en>
2. Percival SS. Nutrition and Immunity. *Nutrition Today* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011 Jan;46(1):12–7. Available from: <https://doi.org/10.1097/nt.0b013e3182076fc8>
3. Liu RH. Dietary Bioactive Compounds and Their Health Implications. *Journal of Food Science* [Internet]. Wiley; 2013 Jun;78(s1):A18–A25. Available from: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12101>
4. Manhart N, Stehle P. Nutritive amino acids-effective modulators of the immune response. *Forum Nutr*. 2003;56:151–4.
5. McMurray DN. Cell-mediated immunity in nutritional deficiency. *Prog Food Nutr Sci*. 1984;8(3–4):193–228.
6. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Sep 18;14(10):1014–22. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.2703>
7. Cheng PN-M, Lam T-L, Lam W-M, Tsui S-M, Cheng AW-M, Lo W-H, et al. Pegylated Recombinant Human Arginase (rhArg-peg5,000mw) Inhibits the In vitro and In vivo Proliferation of Human Hepatocellular Carcinoma through Arginine Depletion. *Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2007 Jan 1;67(1):309–17. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1945>
8. Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, Clark MA. Pegylated arginine deiminase (ADI-SS PEG20,000 mw) inhibits human melanomas and hepatocellular carcinomas in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 2002 Oct 1;62(19):5443–50.
9. Kim RH, Coates JM, Bowles TL, McNerney GP, Sutcliffe J, Jung JU, et al. Arginine Deiminase as a Novel Therapy for Prostate Cancer Induces Autophagy and Caspase-Independent Apoptosis. *Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2009 Jan 15;69(2):700–8. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-3157>
10. Yoon C-Y, Shim Y-J, Kim E-H, Lee J-H, Won N-H, Kim J-H, et al. Renal cell carcinoma does not express argininosuccinate synthetase and is highly sensitive to arginine deprivation via arginine deiminase. *International Journal of Cancer* [Internet]. Wiley; 2006 Nov 9;120(4):897–905. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.22322>
11. Dillon BJ, Prieto VG, Curley SA, Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, et al. Incidence and distribution of argininosuccinate synthetase deficiency in human cancers. *Cancer* [Internet]. Wiley; 2004;100(4):826–33. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.20057>
12. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, Prostaglandins, and Myeloid-Derived Suppressor Cells in Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2007 Jan 15;13(2):721s–726s. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-2197>
13. Obermajer N, Wong JL, Edwards RP, Chen K, Scott M, Khader S, et al. Induction and stability of human Th17 cells require endogenous NOS2 and cGMP-dependent NO signaling. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet]. Rockefeller University

- Press; 2013 Jun 24;210(7):1433–45. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20121277>
14. Janakiram NB, Rao CV. iNOS-selective inhibitors for cancer prevention: promise and progress. *Future Medicinal Chemistry* [Internet]. Future Science Ltd; 2012 Nov;4(17):2193–204. Available from: <https://doi.org/10.4155/fmc.12.168>
 15. Lamas B, Vergnaud-Gauchon J, Goncalves-Mendes N, Perche O, Rossary A, Vasson M-P, et al. Altered functions of natural killer cells in response to L-Arginine availability. *Cellular Immunology* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Dec;280(2):182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.11.018>
 16. Norian LA, Rodriguez PC, O'Mara LA, Zabaleta J, Ochoa AC, Cella M, et al. Tumor-Infiltrating Regulatory Dendritic Cells Inhibit CD8+ T Cell Function via L-Arginine Metabolism. *Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2009 Mar 24;69(7):3086–94. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-2826>
 17. Oberlies J, Watzl C, Giese T, Luckner C, Kropf P, Miller I, et al. Regulation of NK Cell Function by Human Granulocyte Arginase. *The Journal of Immunology* [Internet]. The American Association of Immunologists; 2009 Apr 20;182(9):5259–67. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803523>
 18. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood* [Internet]. American Society of Hematology; 2007 Feb 15;109(4):1568–73. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-031856>
 19. Son J, Lyssiatis CA, Ying H, Wang X, Hua S, Ligorio M, Perera RM, Ferrone CR, Mullarky E, Shyh-Chang N, Kang YA. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature*. 2013 Apr;496(7443):101.
 20. Wang J-B, Erickson JW, Fuji R, Ramachandran S, Gao P, Dinavahi R, et al. Targeting Mitochondrial Glutaminase Activity Inhibits Oncogenic Transformation. *Cancer Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Sep;18(3):207–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.08.009>
 21. Nicklin P, Bergman P, Zhang B, Triantafellow E, Wang H, Nyfeler B, et al. Bidirectional Transport of Amino Acids Regulates mTOR and Autophagy. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Feb;136(3):521–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.044>
 22. Klimberg VS. Is Glutamine Effective in Enhancing Host Immune Response to Tumors? *The Journal of Nutrition* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2005 Dec 1;135(12):2920S–2920S. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/135.12.2920s>
 23. Viora M, Quaranta MG, Straface E, Vari R, Masella R, Malorni W. Redox imbalance and immune functions: opposite effects of oxidized low-density lipoproteins and N-acetylcysteine. *Immunology* [Internet]. Wiley; 2001 Dec;104(4):431–8. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2001.01334.x>
 24. Klysz D, Tai X, Robert PA, Craveiro M, Cretenet G, Oburoglu L, et al. Glutamine-dependent -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Science Signaling* [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2015 Sep 29;8(396):ra97–ra97. Available from: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aab2610>
 25. Quan Z-F. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. Baishideng Publishing Group Inc.; 2004;10(13):1992. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i13.1992>
 26. Krishna Rao R. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *Journal of Epithelial Biology and Pharmacology* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2012 Jan 16;5(1):47–54. Available from: <https://doi.org/10.2174/1875044301205010047>
 27. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Critical Care* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Dec;25(4):661.e1–661.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.03.011>
 28. O Riordain MG, Fearon KCH, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DCC, et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition Enhances T-Lymphocyte Response in Surgical Patients Undergoing Colorectal Resection. *Annals of Surgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1994 Aug;220(2):212–21. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000658-199408000-00014>
 29. Hopkins FG, Cole SW. A contribution to the chemistry of proteids. *The Journal of Physiology* [Internet]. Wiley; 1901 Dec 23;27(4-5):418–28. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1901.sp000880>
 30. Sainio E-L, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1996;10(1):21–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf00806091>
 31. Fallarino F, Grohmann U, You S, McGrath BC, Cavener DR, Vacca C, et al. Tryptophan catabolism generates autoimmune-preventive regulatory T cells. *Transplant Immunology* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Dec;17(1):58–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.09.017>
 32. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:115-24.
 33. Metz R, Smith C, DuHadaway JB, Chandler P, Baban B, Merlo LMF, et al. IDO2 is critical for IDO1-mediated T-cell regulation and exerts a non-redundant function in inflammation. *International Immunology* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2014 Jan 13;26(7):357–67. Available from: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt073>
 34. Manlapat AK, Kahler DJ, Chandler PR, Munn DH, Mellor AL. Cell-autonomous control of interferon type I expression by indoleamine 2,3-dioxygenase in regulatory CD19+ dendritic cells. *European Journal of Immunology* [Internet]. Wiley; 2007 Apr;37(4):1064–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.200636690>
 35. Prendergast GC. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* [Internet]. Springer Nature; 2008 Mar 3;27(28):3889–900. Available from: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.35>
 36. Peng Y-P, Zhang J-J, Liang W, Tu M, Lu Z-P, Wei J-S, et al. Elevation of MMP-9 and IDO induced by pancreatic cancer cells mediates natural killer cell dysfunction. *BMC Cancer* [Internet]. Springer Nature; 2014 Oct 2;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-738>
 37. Ferdinande L, Decaestecker C, Verset L, Mathieu A, Moles Lopez X, Negulescu A-M, et al. Clinicopathological significance of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression in colorectal cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. Springer Nature; 2011 Nov 22;106(1):141–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.513>
 38. Brandacher G. Prognostic Value of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expression in Colorectal Cancer: Effect on Tumor-Infiltrating T Cells. *Clinical Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2006 Feb 15;12(4):1144–51. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1966>
 39. Calviello G, Di Nicuolo F, Gragnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, et al. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE 2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 induction pathway. *Carcinogenesis* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004 Dec;25(12):2303–10. Available from: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh265>
 40. Clarke RG, Lund EK, Latham P, Pinder AC, Johnson IT. Effect of eicosapentaenoic acid on the proliferation and incidence of apoptosis in the colorectal cell line HT29. *Lipids* [Internet]. Wiley; 1999 Dec;34(12):1287–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0480-7>

41. Courtney ED, Matthews S, Finlayson C, Di Pierro D, Belluzzi A, Roda E, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *International Journal of Colorectal Disease* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 Jan 10;22(7):765–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0240-4>
42. Latham P, Lund EK, Johnson IT. Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 1999 Apr;20(4):645–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/carcin/20.4.645>
43. Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Vaughan TL, White E. Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk of Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer* [Internet]. Informa UK Limited; 2013 Sep 20;66(4):716–27. Available from: <https://doi.org/10.1080/1635581.2013.804101>
44. Calder PC. n 3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic. *Lipids* [Internet]. Wiley; 2003 Apr;38(4):343–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11745-003-1068-y>

Влияние иммунологического питания на лечение больных онкологического профиля

Катриченко Н. А., Лесной И. И.

Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

В обзорной статье рассмотрены эпидемиологические и лабораторные данные, которые подтверждают защитные эффекты биологически активных нутриентов в нашем рационе при различных заболеваниях. Наряду с различными факторами, такими как алкоголь и курение, питание играет жизненно важную роль в воздействии на иммунную реакцию пациента, превращая клетки либо путем предотвращения, либо ускорения малигнизации. Многие данные свидетельствуют, что иммуноактивные нутриенты контролируют воспалительные и предраковые реакции в иммунных клетках. Иммунопрофилактика обычно ассоциируется с модуляцией иммунного ответа при воспалении, тем самым улучшая клинические результаты. Различные нутриенты, в том числе глутамин, аргинин, витамины, минералы и длинноцепочечные жирные кислоты, являются важными компонентами иммунологического питания. Клинические исследования, связанные с этими веществами, показывают разные результаты с минимальным эффектом. Тем не менее, некоторые исследования свидетельствуют, что эти нутриенты могут иметь иммуномодулирующие эффекты, которые способны снизить риск развития рака. Доклинические исследования утверждают, что большинство из этих нутриентов имеют положительный эффект в комплексном лечении онкологических пациентов. В данной работе мы рассмотрим влияние вышеуказанных нутриентов на иммунную систему у пациентов онкологического профиля.

Последние данные свидетельствуют о том, что иммунологическое питание играет важную роль в развитии рака и его прогрессии. Данные исследований, проведенных на животных, четко показали, что использование иммуномодулирующих нутриентов, выделенных из продуктов питания, запуская каскад иммунологических реакций, может определять и ликвидировать опухоль. Хотя технология развилась до такой степени, что мы можем изучать каждый отдельный цитокин или функцию иммунной клетки, но трудно продемонстрировать мощную роль иммунной системы в предотвращении или лечении рака, из-за сложности опухолевой клетки или неоднородности в различных популяциях пациентов. Однако исследование проливает свет на взаимодействие в иммунных реакциях и развитии рака, профилактику и терапевтические стратегии, включающие модуляцию через биологически активные агенты.

Ключевые слова: опухоль, питание, нутриенты, T-клетки, NK-клетки, лечение.

Influence of immunological nutrition on treatment of patients with oncological profile

Katrichenko M. O., Lisnyi I. I.

National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Abstract. *In the reviewed article, we consider epidemiological and laboratory data that confirm the protective effects of biologically active nutrients in our diet for various diseases. Along with various factors such as alcohol, smoking, nutrition plays a vital role in influencing the patient's immune response by transforming cells or by preventing, or acceleration of malignancy. Many data suggest that immunoactive nutrients control inflammatory and precancerous reactions in immune cells. Immunoprophylaxis is usually associated with modulation of the immune response when inflamed, thereby improving clinical outcomes. Different nutrients, including glutamine, arginine, vitamins, minerals and long-chain fatty acids, are important components of immunological nutrition. Clinical studies associated with these substances show different results with minimal effect. However, some studies have shown that these nutrients may have immunomodulatory effects that can reduce the risk of developing cancer. Pre-clinical studies claim that most of these nutrients have a positive effect in the complex treatment of cancer patients. In this article, we will consider the effect of the above nutrients on the immune system in patients of oncological profile.*

Recent evidences suggest that immunological nutrition plays an important role in the development of cancer and its progression. Data from animal studies have clearly shown that the use of immunomodulatory nutrients isolated from food, by launching a cascade of immunological reactions, can detect and eliminate the tumor. Although the technology has evolved to such an extent that we can study each individual cytokine or function of the immune cell, it is difficult to demonstrate the powerful role of the immune system in preventing or treating cancer due to the complexity of the tumor cell or heterogeneity in different patients' populations. However, the study sheds light on interactions in immune responses and cancer development, prevention and therapeutic strategies that involve modulation through biologically active agents.

Key words: tumor, nutrition, nutrients, T-cells, NK-cells, treatment.