

УДК 618.19:616-006.66

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Гареев Д.А., Александрова Д.А., Талипова Х.М.,
Халилова Ю.И., Шарифьянова Э.А.***Научный руководитель: Князева О.А., проф., д.б.н.**ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, e-mail: bashgmu@gmail.com*

Белок C3 системы компонента комплемента в структуре альфа-цепи имеет тиоэфирную связь, благодаря которой он присоединяется к акцепторным молекулам, происходит перестройка молекулы и образуется ее конформационная форма C3(H₂O). В свою очередь, она запускает активацию комплемента по альтернативному пути. При раке молочной железы (РМЖ) белок C3 претерпевает модификационные перестройки, вызванные появлением большего количества нуклеофилов, способствующих образованию C3(H₂O). Исследование было проведено при участии 22 пациенток отделения маммологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы в возрасте от 50 до 70 лет, а также 12 практически здоровых женщин, принятых за контрольную группу. Определение уровня C3(H₂O) проводили в процессе инкубации сыворотки венозной крови. В результате исследования выявлено, что уровень C3(H₂O) в сыворотке крови у больных РМЖ через 3, 5, 7, 9 часов практически не отличался от того же показателя у здоровых женщин, и только через 11 часов инкубации в 1,5 раза превышал контроль, что может быть дополнительным критерием не только в диагностике РМЖ, но и в оценке риска его развития. Также выявлены корреляционные зависимости между гемоглобином, скоростью оседания эритроцитов и содержанием тромбоцитов. Проведен анализ литературы, связанной с диагностикой и лечением заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, терапия, C3 системы компонента комплемента.

MOLECULAR ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BREAST CANCER**Gareev D.A., Alexandrova D.A., Talipova H.M., Halilova U.I., Sharifyanova E.A.***Scientific Advisor: Knyazeva O.A., prof., Grand Ph. D. Biol. Sci.**Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bashgmu@gmail.com*

The C3 protein of the complement system in the structure of the alpha chain has a thioether bond, due to which it joins the acceptor molecules, the molecule is rearranged and its conformational form C3 (H₂O) is formed. In turn, it starts the activation of complement on the alternative path. In breast cancer, the C3 protein undergoes modification changes caused by the appearance of a larger number of nucleophiles that promote the formation of C3 (H₂O). The study was conducted with the participation of 22 patients from the department of mammology of the Republican Clinical Oncology Center in Ufa at the age of 50 to 70 years, as well as 12 practically healthy women taken for a control group. The determination of the level of C3 (H₂O) was carried out during the incubation of serum of venous blood. As a result of the study, it was found that the level of C3 (H₂O) in the serum in patients with breast cancer at 3, 5, 7, 9 hours practically did not differ from the same index in healthy women, and only after 11 hours of incubation was in 1.5 times more than control. This may be an additional criterion not only in the diagnosis of breast cancer, but also in assessing the risk of its development. As a result of the study, correlations between hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate and platelet count were revealed. We analyzed the literature related to the diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, therapy, C3 complement system.

На сегодняшний день онкологические заболевания являются вторыми после сердечно-сосудистых среди причин смертности в мире. Стрессы, неблагоприятная экологическая обстановка, чрезмерное питание или, напротив, недоедание – все это является катализаторами развития опухолевых болезней, а в некоторых случаях выступает и их причинами.

Самый распространенный рак среди женщин – рак молочной железы. Ежегодно в мире регистрируют от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев заболеваний раком груди (диаграмма 1).

Материалы исследования и методы

В связи с распространенностью данного заболевания, мы решили изучить рак молочной железы и провести исследование среди 22 пациенток отделения маммологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы в возрасте от 50 до 70 лет. Изучались данные из истории болезни, а также исследовались биохимические показатели крови, например, такой, как содержания конформационной формы белка C3 компонента комплемента C3(H₂O).

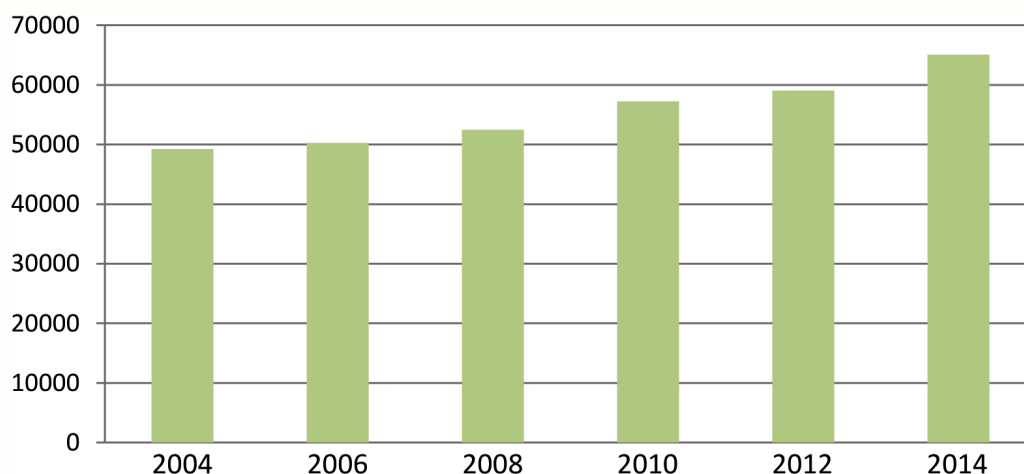


Диаграмма 1. Абсолютное число зарегистрированных больных с диагнозом РМЖ в 2004-2014гг. в России*

Примечание: *по данным ВОЗ на 2014 год

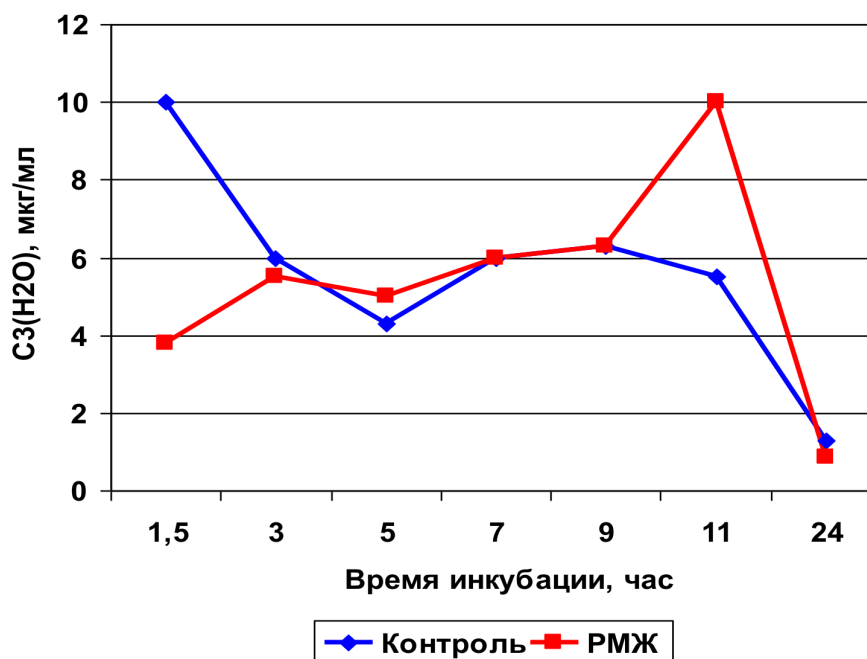


Диаграмма 2. Корреляция уровня $C3(H_2O)$ компонента комплемента у больных РМЖ и практически здоровых женщин в зависимости от времени

Белок С3 – центральный компонент системы комплемента. Его особенностью является наличие внутримолекулярной тиоэфирной связи в α -цепи, благодаря которой он способен ковалентно присоединяться к акцепторным молекулам. В результате происходит перестройка молекулы и образуется ее конформационная форма – $C3(H_2O)$, инициирующая активацию комплемента по альтернативному пути.

При неопластических процессах белок С3 претерпевает модификационные изменения, вызванные появлением большего (по сравнению со здоровыми донорами) количества различных нуклеофилов, способствующих его конформационному переходу и образованию производной формы – $C3(H_2O)$.

Определение уровня $C3(H_2O)$ проводили в процессе инкубации сыворотки венозной крови больных: РМЖ (n=22)

и 12 практически здоровых женщин, принятых за контроль. Каждую пробу крови брали на 0,1 М раствор ЭДТА (рН 7,4) в соотношении 4:1. Затем плазму отделяли центрифугированием при 300g, инкубировали при 37°C в течение 1,5; 3; 5; 7; 9; 11; 24 часов, замораживали и хранили при -70°C. Размораживание проб производили одновременно, непосредственно перед постановкой эксперимента. Уровень $C3(H_2O)$ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью специфических моноклональных антител (МКА). В качестве нижних антител использовали мышинные анти $C3$ МКА – H11C3, верхних – G10, взаимодействующие с антигенной детерминантой, экспонированной только на $C3(H_2O)$. Антитела были получены в ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург.

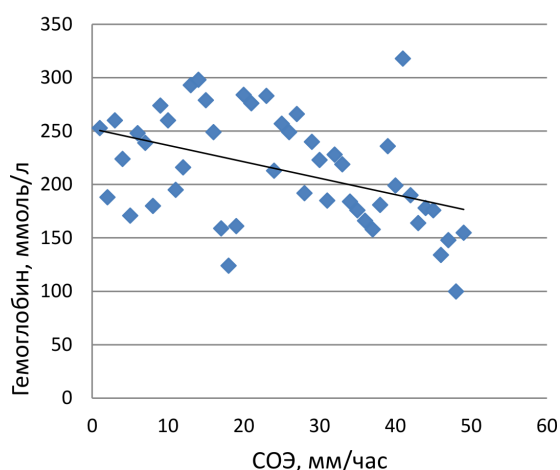


Диаграмма 3. Корреляционная зависимость между количеством тромбоцитов и СОЭ у больных РМЖ

Результаты и обсуждение

При РМЖ через 3, 5, 7, 9 и 11 часов инкубации уровень $C3(H_2O)$ практически не отличался от контрольного и только к 11 часам примерно в 1,5 раза превышал контроль ($p < 0,001$) (диаграмма 2).

Помимо этого, мы изучили корреляционные зависимости между собой таких показателей, как гемоглобин крови, скорость оседания эритроцитов и содержание тромбоцитов (диаграмма 3, диаграмма 4). Выявленные корреляции соответствуют физиологическим параметрам, но также, в свою очередь, могут быть показательными для диагностики рака молочной железы.

Также мы провели небольшой литературный обзор по молекулярно-биологическим и биохимическим основам возникновения и развития рака молочной железы, а также по диагностике данного заболевания.

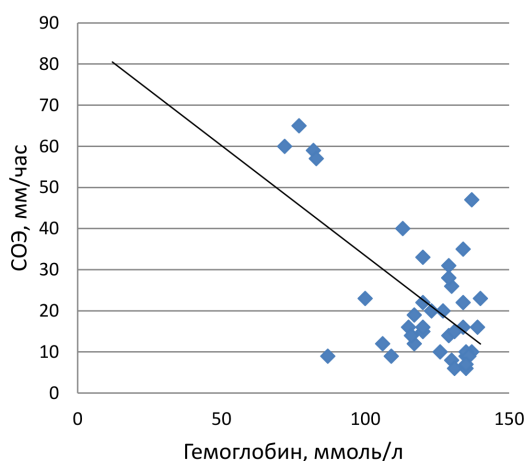


Диаграмма 4. Корреляционная зависимость между СОЭ и уровнем гемоглобина крови у больных РМЖ

Рак молочной железы на 20% генетически детерминированный признак. Генетическими факторами предрасположенности к данному заболеванию считают гены BRCA1 и BRCA2.

Белок P-21 активированная киназа (PAK4) является стимулятором трансформации эпителиальных клеток и образования опухолей в молочной железе, то есть является онкогенным белком при карциноме груди. Высокая экспрессия PAK4 связана с более крупным размером опухоли, метастазами в лимфатических узлах и раком продвинутой стадии. Более того, она

связана с низкой выживаемостью. В связи с этим, в качестве препаратов для лечения рака молочной железы могут использоваться ингибиторы PAK4, что приводит в конечном счете к прекращению роста и развития опухоли.

Изучено и действие производных хинолина на РМЖ путем изменения целостности клеточных мембран опухолевых клеток, ингибирования клеточного цикла и стимуляции их апоптоза, что указывает на его потенциальное применение в терапии рака.

CD73, известный как экто-5'-нуклеотидаза, играет критическую роль

в развитии рака, включая метастазы. Сверхэкспрессия CD73 способствует росту и метастазированию карциномы груди. Тиамулин, являющийся ингибитором CD73, также, как выяснилось, может успешно применяться для лечения рака молочной железы.

Помимо прочего, для больных, у которых опухоль экспрессирует специфический ген HER2, предназначена таргентная терапия. Применяют препарат трастузумаб, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, относящиеся к IgG₁, производные ДНК подкласса, блокирующие активность гена HER2 в клетках опухоли молочной железы и замедляющий канцерогенез [3].

Показано также, что при хранении сыворотки крови РМЖ происходит аномальное изменение профиля гидролиза С3 компонента комплемента [1, 4], коррекция которого возможна при использовании в качестве вспомогательных средств иммуномодуляторов, таких как эфирные масла и глюконаты биогенных металлов [2].

Вывод

Диагностика рака молочной железы может основываться не только на анатомиче-

ских данных, связанных с изменениями на данных маммографии, а также выявленных патологических изменений в процессе пальпации, но также и на биохимических показателях сыворотки крови, на таких, как конформационная форма С3 компонента комплемента. В определенной степени на основании этого можно не только диагностировать рак молочной железы, но также и оценивать риски его развития.

Ознакомившись с научной литературой, мы также пришли к выводу, что карцинома груди имеет большой спектр различных механизмов терапевтического лечения.

Список литературы

1. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска». Вятский медицинский вестник. 2007, №4. С. 54-56.
2. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия. Академическое издательство «Lap Lambert». 2011, 284 с.
3. Информация о раке. Бетезда: Национальный институт рака. США. 2017.
4. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Тиготин И.В. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при хранении крови больных лимфогранулематозом и здоровых людей. Вопросы онкологии. 2000, Т. 46, № 1. С. 58-60.