

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ

№1(3)-2018

ОНКОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Современный взгляд

*на диагностику и лечение неходжкинских
лимфом с первичным поражением
абдоминальных лимфоузлов
у детей*

СТР. 62

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Наш опыт

*лечения злокачественных опухолей
печени у детей*

СТР. 70

НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Результаты

*эндопротезирования крупных
суставов при опухолях
трубчатых костей*

СТР. 27

НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Анализ факторов

*влияющих на
рецидивирование
рака шейки матки*

СТР. 15

СОДЕРЖАНИЕ	
Колонка редактора	3
НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ	
Усманов Б.Б., Юсупбеков А.А., Хайрулдинов Р.В., Расулов А.Э. Хирургическое лечение легочных метастазов злокачественных опухолей.....	5
Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Рахманов А.Х. Экспериментальная терапия базальноподобного рака молочной железы	10
Мансурова Г. Б., Саидова К.А., Разаков А.Р., Талыбова С.А., Агзамов О.А., Чен Е.Е., Исраилов Б.С., Алимов Ж.М. Анализ факторов влияющих на рецидивирование рака шейки матки	15
Каримова М.Н., Орипова М.Р., Ортикова Х.У., Туғизова Д.И., Шаханова Ш.Ш. Факторы прогноза рака шейки матки у больных пожилого и старческого возраста	19
Исмаилова Ж.А., Юсупбеков А.А., Нишанов Д.А. Цитоморфологическая картина слизистой оболочки желудка при предраковых заболеваниях	23
Гафур-Ахунов М.А., Полатова Д.Ш., Абдикаримов Х.Г., Исламов У.Ф., Урунбоев Ж.Д., Давлетов Р.Р., Султонов Б.Б., Насиров С.К., Абдуқодиров Х.У., Умедов М.С. Результаты эндопротезирования крупных суставов при опухолях трубчатых костей	27
Камышов С.В., Пулатов Д.А., Ахмедов О.М., Юсупова Н.Б., Ниёзова Ш.Х., Алимова С.С. Цитокины иммунной системы у больных раком яичников на фоне иммунотерапии	33
Абдужаппаров С.Б., Исламов Х.Д., Нишонов Д.А., Бобокулов Х.Б., Матниязова Ш.Я., Тен Я.В., Корходжаев Б.Ш., Зияев Я.Ф. Клинико-морфологическое обоснование сфинктеросохраняющих операций при раке прямой кишки	41
Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Алиева Д.А. Изменения иммунологических характеристик при раке прямой кишки, связанных с различными видами оперативного вмешательства	49
Наримова Г.Дж., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Курбаниязова Г.А. Оценка фертильной функции у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза в Республике Узбекистан.....	54
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Гильдиева М.С., Нигманова Н.А., Мусаева Ш.Н., Абдувалиев А.А. Биокоррекция канцерогенеза	58
Хайитов Ф.Э., Мустафаев Т.К., Каримова Н.М., Нуриддинов К.Р., Шукуруллаев А.Т., Искандаров К.З., Бобоев М.М., Хайитова А.Т. Современный взгляд на диагностику и лечение неходжкинских лимфом с первичным поражением абдоминальных лимфоузлов у детей.....	62
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Мустафаев Т.К., Джураев М.Д., Хайитов Ф.Э. Наш опыт лечения злокачественных опухолей печени у детей	70
Худайкулов Т.К., Пулатов Д.А., Эгамов И.М., Сапарбаев А.И. Липома желудка.....	75
Правила оформления статей для журнала «Клиническая и экспериментальная онкология»	78

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абдувалиев А.А.¹, Гильдиева М.С.², Рахманов А.Х.¹

(¹ТМА, ²РСНПМЦОиР)

Было проведено определение цитотоксической активности препаратов Экдистен и Эриксин в отношении опухолевой ткани рака молочной железы с негативным фенотипом экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER(-)/PgR(-)).

Препараты Экдистен и Эриксин обладают значительной цитотоксической активностью в отношении эстроген-негативных клеток рака молочной железы, при этом при совместном использовании препаратов их эффективность возрастает. Механизм такой высокой цитотоксической активности препаратов лежит в возможностях регуляции активности фермента ароматазы в раковых клетках.

Ключевые слова: рак молочной железы, базально подобный, люминальный, Экдистен, Эриксин, ингибиторы ароматазы.

БАЗАЛ ХУЖАЙРАГА ЎХШАШ СУТ БЕЗИ САРАТОННИ ТАЖРИБАВИЙ ДАВОЛАШ

Эстроген ва прогестерон (ER(-)/PgR(-)) рецепторлар экспрессиясига негатив фенотиплар билан сут беши саратон тўқималарида Экдистен ва Эриксин препаратларининг цитотоксик фаолиги аниқланди.

Экдистен ва Эриксин препаратлари сут беши саратони хужайраларига эстроген-негатив муносабатида юқори цитотоксик фаолликка эга, уларни биргаликда қўлланганда уларнинг самарали таъсири ортади. Дори воситаларининг юқори цитотоксик фаоллигининг механизми, унинг ўсма хужайраларидаги ароматаза ферментларининг фаол тартибга солиш имконияти-дадир.

Калит сўзлар: сут беши саратони, базалга ўхшаш, люминал, Экдистен, Эриксин, ароматаза ингибиторлари.

THE EXPERIMENTAL THERAPY OF BASAL-LIKE SUBTYPE OF BREAST CANCER

The cytotoxic activity of the drugs Ekdisten and Eryxin was determined in relation to tumor tissue of breast cancer with a negative phenotype of receptor expression for estrogens and progesterone (ER(-)/PgR(-)).

Drugs Ekdisten and Eryxin have significant cytotoxic activity against estrogen-negative breast cancer cells, while their effectiveness increases with the simultaneous use of drugs. The mechanism of such high cytotoxic activity of drugs lies in the possibilities of regulating the activity of the aromatase enzyme in cancer cells.

Key words: breast cancer, basallike, luminal, Ecdystene, Eryxin, aromatase inhibitors.

Гистогенетически базальноподобный рак молочной железы (РМЖ) связан с базальным эпителием, который в ткани здоровой молочной железы составляет наружный, прилежащий к базальной мембране слой, выстилающий протоки и дольки. Это морфологически и иммунофенотипически гетерогенная популяция, имеющая черты эпителиальных и гладкомышечных клеток, что нашло отражение в их названии - миоэпителиальные. Для этих клеток, помимо прочих маркеров, характерна экспрессия высокомолекулярных базальных цитокератинов (СК5/6, СК14, СК17), EGFR (HER1), p-кадгерина, CAV1 и CAV2. В клетках базальноподобного РМЖ также опре-

деляется экспрессия генов, характерных для базальных/миоэпителиальных клеток. Многие продукты этих генов выполняют структурную роль, участвуют в пролиферации клеток, угнетении апоптоза, миграции и/или инвазии, т.е. в процессах, свойственных раку [8]. Вместе с тем экспрессия ER, ER-зависимых и других генов, характерных для люминальных эпителиальных клеток нормальной ткани молочной железы, а также генов ампликона HER-2 в базальноподобных опухолях минимальна. Таким образом, в основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит соответствующий генотип, свидетельствующий о происхождении из наименее дифференци-

Таблица 1
Цитотоксическая активность препаратов Экдистен и Эриксин в отношении клеток рака молочной железы с фенотипом (ЭР-/ПР-)

Группа	Погибшие, %	живые, %	апоптоз, %
ЭКДИСТЕН			
группа 1 200 мкг/106	54,0±4,98	37,0±4,82	9,0±2,86
группа 2 100 мкг/106	19,0±3,92	67,0±4,70	14,0±3,46
группа 3 50 мкг/106	24,0±4,27	60,0±4,89	16,0±3,66
группа 4 25 мкг/106	40,0±4,89	62,0±4,85	8,0±2,71
группа 5 контроль	18,0±3,84	82,0±3,84	0
ЭРИКСИН			
группа 6 4 мг/106	37,0±4,82	53,0±4,99	10,0±3,0
группа 7 2 мг/106	12,0±3,24	74,0±4,38	14,0±3,46
группа 8 800 мкг/106	28,0±4,48	71,0±4,53	1,0±0,99
группа 9 400 мкг/106	27,0±4,43	71,0±4,53	2,0±1,4

рованных (возможно даже, стволовых) клеток [1, 2].

Эндокринная терапия показана большинству больных раком молочной железы (РМЖ) с рецептор-положительными опухолями (ЭР+/ПР+) [3].

Овариальная продукция стероидов снижается с возрастом и выработка эстрогенов в постменопаузе происходит в основном в периферических тканях, таких как жировая ткань и надпочечники, где кортикостероидный андростендион конвертируется (превращается) сначала в эстрон, а затем в эстрадиол [4, 5]. Эта периферическая конверсия происходит с помощью ароматазы (ферментного комплекса, состоящего из цитохрома P450 и флавопротеинов), которая является катализатором перехода андрогенов в эстрогены [6].

Лечение базальноподобного РМЖ с негативным фенотипом экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER(-)/PgR(-)) в настоящее время является актуальной проблемой в онкологии.

В качестве природных ингибиторов ароматазы нами предлагается использовать 2 препарата, получаемых из природного сырья Узбекистана: Экдистен и Эриксин.

Нами было проведено определение цитотоксической активности препаратов Экдистен и Эриксин в отношении опухолевой ткани рака молочной железы с негативным фенотипом экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER(-)/PgR(-)).

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования были отобраны образцы опухолевой ткани рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу лечения данного заболевания в Республиканском онкологическом научном центре города Ташкента (Узбекистан). Критериями отбора были верифицированный диагноз рака молочной железы и оперативное вмешательство по этому поводу.

Все больные подвергались рутинным кли-

ническим исследованиям (биохимический статус, клиническая характеристика опухоли, гистологическое, ультразвуковое, рентгенографическое исследование, компьютерная томография).

Определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону проводили с помощью коммерческих наборов для иммуногистохимического исследования фирмы DAKO.

Определение цитотоксической активности проводили согласно методике [7].

Результаты исследования. Нами была проведена оценка цитотоксических эффектов препаратов Экдистен и Эриксин в отношении двух типов рака молочной железы – люминального и базальноподобного, т.е. с позитивным фенотипом экспрессии рецепторов к гормонам эстрогенов и прогестерону (ЭР+/ПР+) и с негативным фенотипом по данному представителю рецепторов (ЭР-/ПР-).

Образцы опухолевых клеток рака молочной железы с фенотипом ЭР-/ПР- были разбиты на группы: группа 1 – воздействие препаратом Экдистен в дозе 200,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут; группа 2 – воздействие препаратом Экдистен в дозе 100,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут; группа 3 – воздействие препаратом Экдистен в дозе 50,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут; группа 4 – воздействие препаратом Экдистен в дозе 25,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут; группа 5 – клетки без воздействия (контроль); группа 6 – воздействие препаратом Эриксин в дозе 4,0 мг/106 клеток в течение 60 минут; группа 7 – воздействие препаратом Эриксин в дозе 2,0 мг/106 клеток в течение 60 минут; группа 8 – воздействие препаратом Эриксин в дозе 800,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут; группа 9 – воздействие препаратом Эриксин в дозе 400,0 мкг/106 клеток в течение 60 минут.

Исследование цитотоксической активности препаратов Экдистен и Эриксин в отношении эстроген-негативных клеток рака молочной железы показало, что в дозе 200 мкг/106 кле-

Таблица 2

Цитотоксическая активность препаратов Экдистен и Эриксин в отношении клеток рака молочной железы с фенотипом (ЭР+/ПР+)

Группа	погибшие, %	живые, %	апоптоз, %
ЭКДИСТЕН			
группа 1 200 мкг/106	51,0±4,99	49,0±4,99	0
группа 2 100 мкг/106	49,0±4,99	50,0±5,0	1,0±0,99
группа 3 50 мкг/106	41,0±4,91	59,0±4,91	0
группа 4 25 мкг/106	32,0±4,66	67,0±4,70	1,0±0,99
группа 5 контроль	13,0±3,36	87,0±3,36	0
ЭРИКСИН			
группа 6 4 мг/106	59,0±4,91	41,0±4,91	0
группа 7 2 мг/106	64,0±4,8	36,0±4,8	0
группа 8 800 мкг/106	31,0±4,62	68,0±4,66	1,0±0,99
группа 9 400 мкг/106	30,0±4,58	70,0±4,58	0

ток Экдистен подавляет жизнеспособность раковых клеток на 63,0% (54,0±4,98% составила некротическая и 9,0±2,86% апоптотическая гибель клеток) (табл. 1). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при действии данным препаратом. Наиболее высокая доля апоптотической гибели раковых клеток при воздействии Экдистеном наблюдалась в дозе 50 мкг/106 клеток - 16,0±3,66%, однако при этом доля погибших клеток по типу некроза была относительно небольшой - 24,0±4,27%.

В дозах 4,0 мг/106 клеток Эриксин индуцирует гибель 47,0% раковых клеток (37,0±4,82% составила некротическая и 10,0±3,0% апоптотическая гибель клеток). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при действии данным препаратом. Наиболее высокая доля апоптотической гибели раковых клеток при воздействии Эриксином наблюдалась в дозе 2 мг/106 клеток - 14,0±3,46%, однако при этом доля погибших клеток по типу некроза была относительно небольшой - 12,0±3,24%.

Исследование цитотоксической активности препаратов Экдистен и Эриксин в отношении эстроген-позитивных клеток рака молочной железы показало, что в дозе 200 мкг/106 клеток Экдистен подавляет жизнеспособность раковых клеток на 51,0% (51,0±4,99% составила некротическая и 0% апоптотическая гибель клеток) (табл. 2). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при воздействии данным препаратом на фенотип опухолевых клеток (ЭР+/ПР+). Наиболее высокая доля апоптотической гибели раковых клеток при воздействии Экдистеном наблюдалась в дозе 100 мкг/106 клеток и составила всего 1,0±0,99%, а доля погибших клеток по типу некроза при этом была относительно небольшой - 49,0±4,99%.

В дозах 2,0 мг/106 клеток Эриксин индуцирует гибель 64,0% раковых клеток (64,0±4,8% составила некротическая и 0% апоптотическая гибель клеток). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при действии данным препаратом. Наиболее высокая доля

апоптотической гибели раковых клеток при воздействии Эриксином наблюдалась в дозе 800 мкг/106 клеток и также, как и в случае с Экдистеном, составила всего 1,0±0,99%, при этом доля погибших клеток по типу некроза была относительно небольшой - 31,0±4,62%.

Исследование цитотоксической активности при совместном использовании препаратов Экдистен и Эриксин в отношении эстроген-негативных клеток рака молочной железы показало, что в группе 1 (фенотип опухолевых клеток (ЭР-/ПР-)) подавление жизнеспособности раковых клеток составило 71,0% (71,0±4,53% составила некротическая и 0% апоптотическая гибель клеток) (табл. 3). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при совместном действии данными препаратами. Наиболее высокая доля апоптотической гибели раковых клеток наблюдалась в группе 2 - 7,0±2,55%, однако при этом доля погибших клеток по типу некроза была относительно небольшой - 52,0±4,99%.

Исследование цитотоксической активности при совместном использовании препаратов Экдистен и Эриксин в отношении эстроген-позитивных клеток рака молочной железы показало, что в группе 1 (фенотип опухолевых клеток (ЭР+/ПР+)) подавление жизнеспособности раковых клеток составило 64,0% (64,0±4,8% составила некротическая и 0% апоптотическая гибель клеток) (табл. 3). Это наиболее высокий показатель гибели опухолевых клеток при совместном действии данными препаратами. Наиболее высокая доля апоптотической гибели раковых клеток наблюдалась в группе 3 - 3,0±1,70%, однако при этом доля погибших клеток по типу некроза была относительно небольшой - 36,0±4,8%.

Обсуждение. Следует отметить, что на уровне организма понимание цитотоксичности усложняется, поскольку конечный эффект цитотоксического действия агента на клетки может зависеть от процессов его транспорта в крови или лимфе, трансмембранного переноса, особенностей организации тканей и ор-

Таблица 3
Цитотоксическая активность совместного действия препаратов Экдистен и Эриксин в отношении клеток рака молочной железы с фенотипом (ЭР+/ПР+) и (ЭР-/ПР-)

Группа	погибшие, %	живые, %	апоптоз, %
Клетки рака молочной железы с фенотипом (ЭР-/ПР-)			
группа 1 200 мкг/106 + 4 мг/106	71,0±4,53	29,0±4,53	0
группа 2 100 мкг/106 + 2 мг/106	52,0±4,99	41,0±4,91	7,0±2,55
группа 3 50 мкг/106 + 800 мкг/106	33,0±4,70	61,0±4,87	6,0±2,37
группа 4 25 мкг/106 + 800 мкг/106	28,0±4,48	68,0±4,66	4,0±1,95
группа 5 контроль	18,0±3,84	82,0±3,84	0
Клетки рака молочной железы с фенотипом (ЭР+/ПР+)			
группа 1 200 мкг/106 + 4 мг/106	64,0±4,8	46,0±4,98	0
группа 2 100 мкг/106 + 2 мг/106	44,0±4,96	54,0±4,98	2,0±1,4
группа 3 50 мкг/106 + 800 мкг/106	36,0±4,8	61,0±4,87	3,0±1,70
группа 4 25 мкг/106 + 800 мкг/106	26,0±4,38	74,0±4,38	0
группа 5 контроль	18,0±3,84	82,0±3,84	0

ганов, характера рецепторного и неспецифического связывания с молекулами-мишенями, степени адекватности систем защиты клетки (антиоксидантной, репаративного синтеза ДНК, эффективности лизосомального аппарата, активности белков теплового шока – шаперонов и пр.) [8]. Так, например, в иммунных механизмах гепатотоксичности учитывают иммуноаллергическую гепатотоксичность, действие цитотоксических лимфоцитов, активность цитокинов, функционирование системы комплемента, роль клеточных коопераций печени, активацию механизмов апоптоза [9].

Оценка цитотоксичности потенциальных фармацевтических субстанций является необходимым этапом исследования их на доклиническом этапе в рамках системы GLP [10]. В последние годы все чаще обосновываются предложения о разумном сочетании экспериментов *in vivo*, *in vitro* и *in silico* (компьютерное моделирование) для оптимизации оценки цитотоксичности лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Исследования цитотоксичности фармацевтических субстанций с использованием систем *in vivo* осложняются наличием структурной и функциональной гетерогенности клеток и не могут быть использованы для раскрытия точных молекулярных механизмов действия лекарственных препаратов. Интерес к исследованиям *in vitro* постоянно повышается с этической точки зрения, так как это позволяет уменьшить количество используемых животных для биологического тестирования. Наиболее простыми и доступными системами являются монослой-

ные клеточные культуры [11-13], которые мы и использовали в данных исследованиях.

Проведение исследований по определению цитотоксической активности препаратов Экдистен и Эриксин в отношении как эстроген-негативных, так и эстроген-позитивных клеток рака молочной железы показало, что препараты обладают высокой цитотоксической активностью. При этом, ингибирующие эффекты препаратов на жизнедеятельность раковых клеток складываются из двух составляющих: гибель опухолевых клеток по типу некроза и индуцирование апоптоза в злокачественно трансформированных клетках.

Селективное распределение исследований по типу выявленного фенотипа в клетках рака молочной железы (фенотип (ЭР+/ПР+), относящийся к люминальному типу рака молочной железы и фенотип (ЭР-/ПР-) – к базальноподобному) позволило установить, что исследуемые препараты в большей степени ингибируют жизнедеятельность опухолевых клеток с отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (фенотип (ЭР-/ПР)). Это позволяет предположить наличие ароматазо-ингибирующей активности у этих препаратов.

Заключение. Препараты Экдистен и Эриксин обладают значительной цитотоксической активностью в отношении эстроген-негативных клеток рака молочной железы, при этом при совместном использовании препаратов их эффективность возрастает. Механизм такой высокой цитотоксической активности препаратов лежит в возможностях регуляции активности фермента ароматазы в раковых клетках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn S.G., Kim S.J., Kim C., Jeong J. Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. // J Breast Cancer. – 2016. - 19(3). - 223-230.

2. Xu J., Footman A., Qin Y. et al. BRCA1 Mutation Leads to Deregulated Ubc9 Levels which Triggers Proliferation and Migration of Patient-Derived High Grade Serous Ovarian Cancer and Triple Negative Breast Cancer Cells. // *Int J Chronic Dis Ther.* - 2016. - 2(3). - 31-38.
3. Hou J.P., Emad A., Puleo G.J., Ma J., Milenkovic O. A new correlation clustering method for cancer mutation analysis. // *Bioinformatics.* - 2016. - 32(24). - 3717-3728.
4. Bhattacharya R., Banerjee K., Mukherjee N. et al. From molecular insight to therapeutic strategy: The holistic approach for treating triple negative breast cancer. // *Pathol Res Pract.* - 2017. - 213(3). - 177-182.
5. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. // *Lancet.* - 2016. - pii: S0140-6736(16)32454-0, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
6. Borrie A.E., Kim R.B. Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* - 2016. - 20. - 1-8.
7. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С. Дифференциальное окрашивание опухолевых клеток трипановым синим для определения апоптоза. // *Клиническая лабораторная диагностика (Москва).* - 2006. - №2. - С. 36-38.
8. Северин С.Е., Родина А.В. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии. // *Успехи биологической химии.* - 2016. - 46. - 43-64.
9. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S., Gretch D.R. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. // I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clinical Chemistry.* - 2010. - 46. - 2027-2049
10. Tweedale A.C. Uses of «Good Laboratory Practices» by regulated industry and agencies, and the safety of bisphenol A. // *J. Epidemiol. Community Health.* - 2015. - 65(6). - 475-476
11. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. - СПб.: Морсар АВ, 2013. - 239 с.
12. Дроздов Ф.В., Мехтиев А.Р., Морозевич Г.Е., Тимофеев В.П., Мишарин А.Ю. Цитотоксичные производные (22R, 23R)-дигидроксистигмастана. // *Биоорган. химия.* - 2017. - 33. - 349-356.
13. Романова С.Г., Серебренникова Г.А., Штиль А.А. Синтез, изучение цитотоксических свойств и гемолитической активности катионных глицеролипидов алкильного типа. // *Вестник МИТХТ.* - 2016. - №5(3). - 101-105.

**БИОКОРЕКЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**Гильдиева М.С.¹, Нигманова Н.А.¹, Мусаева Ш.Н.¹, Абдувалиев А.А.²

(1РСНПМЦиР, 2ТМА)

Современные методы онкологической терапии, позволяя проводить эффективное лечение онкологических больных, в то же время нарушают регуляцию основных звеньев иммунитета, приводят к вторичному иммунодефициту. Нарушения состояния лимфоцитарного звена иммунитета отмечены у 74 % онкологических больных, а нарушения состояния окислительно-антиокислительной системы – у 80 % больных.

Необходимы дальнейшие исследования по применению более эффективных методов лечения онкологических заболеваний, направленных на изменение иммунобиологических и метаболических взаимодействий новообразования и организма.

В настоящей статье представлен обзор современных методов противоопухолевой терапии. Представляет значительный интерес разработка комбинаций, которые могут обеспечить терапевтическую пользу при гормонозависимом раке молочной железы (РМЖ) без неблагоприятных рисков и эффектов.

В практической онкологии все большее значение придается терапии, направленной на коррекцию активности иммунной системы, пролиферации и гибели опухолевых клеток. В связи с этим разрабатываются дополнительные или альтернативные способы лечения опухолей с использованием природных биологических активных соединений, которые наряду с противоопухолевым действием, были бы способны активизировать иммунный статус организма.

Ключевые слова: иммунный ответ, рак молочной железы, онкомаркеры, биорегуляторы, апоптоз.

**ХАВФЛИ ЁСМАЛАРНИНГ БИОКОРРЕКЦИЯСИ
(АДАБИЁТ ТАХЛИЛИ)**

Хавфли ёсмаларни даволашни замонавий усуллари онкологик беморларни самарали даволаш билан биргаликда, иммунитетни асосий боққичларини тўғри қилинишни бузилишига, иккиламчи иммунодефицитга олиб келади. Иммунитетни лимфоцитлар тизимини бузилиши 74 % беморларда, оксидлаш ва оксидлашга қарши тизимни бузилиши 80% беморларда аниқланган.

Организмни ва хавфли ёсмаларни ўзаро иммунобиологик ва метаболик алоқаларини ўзгартиришга йўналтирилган самарали даволаш усуллари қўллаш бўйича келгусида изланишларни олиб бориш зарур.

Ушбу мақолада ёсмаларга қарши даволашнинг замонавий усуллари тахрири келтирилган. Гормон сезувчан сут беги саратонида ишлатиладиган воситаларни терапевтик самарадорлигини ошириш билан бир вақтда, шу воситаларни салбий таъсирини камайтирувчи изланишларни олиб борилиши зарур.

Онкологик амалиётда иммун тизимини фаоллигини оширувчи, шу билан бир вақтда хавфли ёсма хужайраларни нобуд бўлишини тезлаштирувчи воситаларни ишлаб чиқаришга аҳамият қилинмоқда. Шу борада, ёсмаларни альтернатив усуллар билан даволайдиган ва бир вақтни ўзида иммун тизимни фаоллаштирадиган биологик фаол воситалар устида ишлар олиб бориламоқда.

Калит сўзлар: сут беги саратони, онкомаркерлар, биорегуляторлар, апоптоз, иммун жавоб.

**BIOCORRECTION OF CARCINOGENESIS
(REVIEW)**

In spite of the fact that modern methods of cancer therapy allow to conduct effective treatment of patients, they disrupt the regulation of the main links of immunity and lead to secondary immunodeficiency. According to the research, disturbances in the state of the lymphocyte immunity were noted among 74% of cancer patients, while disturbances in the state of the oxidation-antioxidant system were observed among 80% of patients.

Further research and application of more effective treatment methods of cancer are required in order to change the immunobiological and metabolic interaction of the neoplasm and organism.

In the connection, the development of combinations that can provide therapeutic benefit in the hormone-dependent breast cancer without adverse risks and effects presents a considerable interest.

In practical oncology, great importance is attached to the therapy aimed at correcting the activity of

the immune system, proliferation and death of tumor cells. In that regard, additional and alternative methods of tumor treatment with the use of natural biologically active compounds are being developed. These methods would be able to activate the immune status of the organism along with the antitumor effect.

Keywords: immune answer, breast cancer, oncomarkers, bioregulators, apoptosis.

Онкологическая практика последних десятилетий обогатилась, принципиально новыми, противоопухолевыми препаратами. Благодаря новым технологиям расширены возможности лучевого, комбинированного и комплексного лечения онкологических больных. Однако агрессивная специфическая противоопухолевая терапия вызывает нарушения основных звеньев иммунитета, общих ресурсов гомеостаза, снижает сопротивляемость организма, приводит к вторичному иммунодефициту и другим воздействиям. Так, нарушения состояния лимфоцитарного звена иммунитета отмечены у 74 % онкологических больных, а нарушения состояния окислительно-антиокислительной системы – у 80 % больных [1]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований и разработок более эффективных средств и методов лечения онкологических заболеваний, направленных на изменение иммунобиологических и метаболических взаимодействий новообразования и организма.

Для исследования клинического значения иммунного ответа к эпителиальному гликопротеину муцину (MUC-1) были изучены циркулирующие иммунные комплексы, содержащие кодированный полиморфный эпителиальный муцин (ПЭМ). Предварительные результаты показали, что гуморальный ответ на ПЭМ защищает от прогрессирования заболевания, поэтому предлагается использование синтетических пептидов или гликопептидов, содержащих иммуногенную основу муцина как противораковую вакцину. Расположение опухоли и экстрацеллюлярная доступность муцина MUC-1 делает этот маркер подходящей мишенью для диагностики опухоли и терапии.

Радиоиммунотерапия является многообещающим подходом при лечении метастатического РМЖ. Клинические испытания по использованию радиоиммуноконъюгатов показали противоопухолевый эффект у трудно леченных до этого больных с минимальной токсичностью. Антитела поражают особые эпитопы эпителиального гликопротеинового муцина (MUC-1) на поверхности клеток РМЖ [2]. В этих исследованиях миелосупрессия имела доза-зависимую токсичность. Однако эта токсичность была успешно преодолена использованием трансплантации аутологичных стволовых клеток периферической крови.

Использование тамоксифена для системного лечения больных РМЖ осуществляется более 30 лет. Успех лечения в первую очередь

зависит от наличия эстрогеновых рецепторов в опухолевых клетках молочной железы. Функция тамоксифена состоит в ингибировании эстрогеновых рецепторов и в индукции апоптоза, а также в остановке клеточного цикла на стадии G1 [3].

Установлено, что тамоксифен значительно снижает риск возникновения РМЖ у женщин с атипичической гиперплазией или карциномой "insitu". Farczadi E. et al. [3] изучали краткосрочное (7 дней) влияние тамоксифена на апоптоз, митотический индекс, экспрессию p53, bcl-2, HER-2/neu при инвазивном протоковом РМЖ. После лечения экспрессия HER-2 и p53 уменьшилась, но bcl-2 оставалась неизменной. Митотическая активность уменьшалась незначительно, апоптотическая активность увеличивалась в 6 из 10 случаев по сравнению с образцами, взятыми до лечения.

Хотя первичным механизмом действия тамоксифена считают ингибирование эстрогеновых рецепторов, но исследования Mandlkar S. et al. [4] показали существование дополнительных, не связанных с эстрогеновыми рецепторами механизмов. Для гормонотерапии РМЖ используется так же ралоксифен, который действует как антагонист. При исследовании *in vitro* с использованием линии клеток РМЖ T47D показано увеличение экспрессии гена p53 и индукция апоптоза при введении прогестерона.

Установлено, что 2-метоксиэстрадиол ингибирует пролиферацию и ангиогенез, но индуцирует апоптоз, независимо от эстрогеновых рецепторов A и B. Высокие дозы эстрогенов могут вызвать регрессию опухоли у постменопаузальных женщин с гормонозависимым РМЖ.

Таким образом, антиэстрогеновая терапия с антагонистами E2 имеет важное значение для больных РМЖ. Поэтому, представляет значительный интерес разработка комбинаций, которые могут обеспечить терапевтическую пользу при гормонозависимом РМЖ без неблагоприятных рисков и эффектов. В исследовании Rahman K. M. et al. [5] обсуждаются клинические показания, риск, польза и механизмы действия модуляторов эстрогенных рецепторов и связанных структур, в частности, индол-3-карбоната, которые могут открыть новые пути для предотвращения и/или лечения РМЖ.

Наиболее важными приоритетами химиопрофилактики рака являются:

разработка новых препаратов с малым числом побочных эффектов, эффективностью

при резистентных предраковых тканях и совместимых с гормональной терапией;

разработка клинической стратегии, включающей прогностические и предсказывающие морфологические и молекулярные маркеры.

Улучшение результатов противоопухолевого лечения требует новых, комплексных подходов, включая поиск средств коррегирующей терапии – модификаторов биологических процессов. Такими средствами могут являться биорегуляторы (ПБР) с различным механизмом действия на организм – опухоленосителей [6,7]. В настоящее время изучены биологические свойства целого ряда биорегуляторов, которые сочетают противоопухолевую активность с другими позитивными фармакологическими эффектами, основанными на их антиоксидантной, детоксицирующей, иммуномодулирующей или противовоспалительной способности (“лапрот”, “антиоксифит”, “гераном”, “каскатол”, “баксин”, “инсол”, “мелатонин”, “вилон”, “эпиталон” и др.) [8, 9, 10,7]. Особое место среди природных биологически активных веществ, в плане модуляции терапевтического действия противоопухолевых средств, занимают биорегуляторы пептидной природы. Установлено, что ряд пептидных биорегуляторов обладает иммунокоррегирующим действием (интерлейкины, интерфероны, гексапептид МП-2) и способностью стабилизировать процесс канцерогенеза в определенной стадии, а также уменьшать гиперплазию и частоту образования опухолей (вилон, эпитоламин, эпитолон) [9,11].

Анализ данных литературы и собственные предварительные исследования [12, 13] позволяют нам предположить, что природными биорегуляторами, способными проявлять противоопухолевые свойства, усиливать терапевтический эффект противоопухолевого лечения, а также регулировать иммунные реакции опухоленосителя, неспецифически повышая сопротивляемость организма, могут являться белки, выделенные из плодов бобовых растений. Белковые ингибиторы протеаз, выделенные из соевых бобов и гороха, в несколько раз снижают частоту возникновения опухолей при воздействии канцерогенных агентов, усиливают регрессию опухоли и замедляют инвазию и метастазирование [13].

В практической онкологии все большее значение придается терапии, направленной на коррекцию активности иммунной системы, пролиферации и гибели опухолевых клеток. В связи с этим разрабатываются дополнительные или альтернативные способы лечения опухолей с использованием природных биологически активных соединений, которые наряду с противоопухолевым действием, были бы способны активизировать иммунный статус организма [14].

Решением проблемы успешной активации апоптоза и пролиферации патологических

клеток может служить модифицирование известных или создание новых биологически активных соединений, обладающих специфическим сродством к мембранным рецепторам клеток или направленным генотоксическим эффектом.

Отсутствие токсического действия у экидистероидов при очень сильно выраженной фармакологической активности послужило толчком для поиска растений, продуцирующих эти вещества. Фитоэкидистероиды проявляют широкий спектр действия, например, анаболическую, адаптогенную, радиопротекторную, гемореологическую активности. Они оказывают выраженный иммуностимулирующий эффект влияя как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет, стимулируя специфические и неспецифические его звенья [15]. Позитивный эффект, оказываемый фитоэкидистероидами на организм животных и человека, обосновал возможность использования их в клинической практике [16, 17]. Нами было проведено введение экспериментальным животным с опухолевым процессом в течение 30 дней экотоксикантов с экидистероном. Полученные данные показали, что терапия экидистероном позволяет снизить негативное воздействие экотоксикантов в отношении клеток иммунной системы, а анализ цитогенетических изменений в клетках костного мозга экспериментальных животных показал снижение геномных и структурных нарушений хромосом в среднем в 1,5 раза по сравнению с контролем [18]. Следовательно, применение в противоопухолевой и генотерапии экидистероидов может быть перспективным и экономически выгодным. Иммуно- и генокоррекция при адьювантной и неoadьювантной терапии использованием экидистерона позволит повысить эффективность традиционного химио- и лучевого лечения, так как фитоадаптогены уменьшают токсическое действие химиопрепаратов и улучшают их толерантность. Действие фитоадаптогенов осуществляется за счет активизации защитных свойств организма, в частности, активизируются макрофаги, естественные киллерные клетки, антигензависимые Т-лимфоциты. Активность фитоадаптогенов способствует усилению дифференцировки ткани, улучшению межклеточной адгезии, снижению метастазирования. Адаптационные способности организма зависят от того, насколько быстро организм сможет перераспределить свои энергетические возможности.

Несмотря на относительно короткую историю применения методов биотерапии солидных опухолей, достигнутые на сегодняшний день успехи позволяют надеяться, что в недалеком будущем иммунотерапевтические подходы займут достойное место в общей системе лечения злокачественных новообразований человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патофизиол.эксперим. терапия. 2007. №3. С.2-18.
2. Mohammadnejad J., Raseae M.J., Babaei M.H., et al. Radioimmunotherapy of MCF7 breast cancer cell line with 131I-PR81 monoclonal antibody against MUC1: comparison of direct and indirect radioiodination methods // Hum. Antibodies. 2010; 19(1): 15-25.
3. Farzadi E., Kaszas J., Bald M., Szende B. Changes in apoptosis, mitosis, HER-2, p53 and Bcl-2 expression in breast carcinomas after short-term tamoxifen treatment // Neoplasma. 2002. 49.2:101-103.
4. Mandlekar S., Kong A.N. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis // Apoptosis. 2001. 6. V.6. P. 469-477.
5. Rahman K.M., Sarkar F.H. Steroid hormone mimics: molecular mechanisms of cell growth and apoptosis in normal and malignant mammary epithelial cells // Journal of Steroid Biochemical and Molecular Biology. 2002. 80. V.2. P.191-201.
6. Вершинина С.Ф., Потеева Е.В. Применение природных биорегуляторов в онкологии // Вопр. онкол. 2003. Т. 49. №2. С. 145-151.
7. Mukherjee S., Roy M., Bhattacharya R.K., Dey S. A mechanistic approach for modulation of arsenic toxicity in human lymphocytes by curcumin, an active constituent of medicinal herb curcuma Longa Linn // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2007. V.41. №1. – P.32-42.
8. Дурнев А.Д., Сиднева Е.С., Жанатаев А.К. и соав. Защитное действие витаминов при индуцированном мутагенезе // Вестн. РАМН. 2007. №7. С.6-13.
9. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Андреева К.Л. и др. Профилактика злокачественных новообразований в эксперименте при помощи средств природного происхождения // Российский онкологический журнал. 2002. №3. С. 30-34.
10. Mothersill C, Seymour C. Eco-systems biology from the gene to the stream // Mutat Res. 2010. V.687(1-2). P.63-66.
11. Плисс Г.Б., Мельников А.С., Малинин В.В., Хавинсон В.Х. Влияние вилона и эпителина на возникновение и развитие индуцированных опухолей мочевого пузыря у крыс // Вопр. онкол. 2001. Т. 47. №5. С. 601-607.
12. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Ибрагимов Ф.А., Береснева Ю.В., Jin-Rong Zhou. Влияние соевого белка Sp-2 на экспрессию протеина Bcl-2 в клетках рака молочной железы // XI Российский онкологический Конгресс: Тез. док. 2007. С. 148-149.
13. Крутяков В.М. Биотерапия рака и ингибиторы протеаз // Вопр. онкол. 2001. Т.47. №1. С. 106-108.
14. Барышников А.Ю. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы // Маммология. 2007. №1. С. 13-16.
15. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Влияние фитоэксдистероидов и бемитила на функциональные, метаболические и иммунобиологические показатели работоспособности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. №5.-С.40-43.
16. Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Цитотоксическая активность препарата Тестестрол в отношении клеток рака молочной железы в эксперименте. «Петровские чтения – 2012. 8 конференция по фундаментальной онкологии» 2012. С.53-54.
17. Раскоша О.В., Башлыкова Л.А., Ермакова О.В. Биологические эффекты фитоэксдистероидов и ионизирующего излучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т.50. №4.-С.434-442.
18. Наврузов С.Н., Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А., Нигманова Н.А. Влияние экотоксикантов на канцерогенез, возможные механизмы его ингибирования и фармакокоррекция. Ташкент. 2016. 172 с.