



А. Ю. Біла,
М. В. Красносельський,
С. М. Граматюк

ДУ «Інститут медичної
радіології ім. С. П. Григор'єва
НАМН України», м. Харків

© Колектив авторів

СТАН СИСТЕМИ АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Прогресія раку молочної залози супроводжується порушення окислювально-відновлювальних процесів на фоні полівітамінної недостатності. У результаті дослідження стану антиоксидантного захисту, шляхом визначення показників жиरो- та водорозчинних вітамінів встановлено, що сироватковий рівень піридоксальфосфату і рівень метіоніну мають зворотню сильну кореляцію з ризиком розвитку захворювання, особливо у жінок в постменопаузі. Так, виявлено лінійне співвідношення, яке свідчить, що ризик розвитку раку молочної залози знижується на 27,5 % ($p < 0,01$) на кожні 5,7 мкг/л збільшення рівня піридоксальфосфата. Низькі рівні фолієвої кислоти можуть вказувати на початкові стадії раку молочної залози, що слід розглядати як передраковий метаболічний стан, який поєднаний з кофакторною дисфункцією. Корекція метаболічного стану хворих на рак молочної залози повинна бути спрямована на підвищення активності антирадикального захисту та кофакторну підтримку.

Ключові слова: рак молочної залози, ретинол, аскорбінова кислота, вітаміни групи В.

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) займає провідне місце в структурі онкопатології у жіночого населення Сполучених Штатів Америки, Австралії, Європи та України [1, 2, 3, 6, 7]. Висока чутливість РМЗ до більшості сучасних цитостатиків обумовлює широке застосування різних режимів хіміотерапії при даній патології. Для першої лінії поліхіміотерапії пухлин молочної залози найчастіше використовується комбінація циклофосфана, доксорубіцину і 5 фторурацилу (схеми CaF, FAC), що обумовлено достатньою ефективністю (60-64 %) і економічною доцільністю застосування зазначеної схеми в широкій клінічній практиці [1, 2].

Онкологічний процес має системний вплив на організм і характеризується підвищеним споживанням вітамінів і нутрієнтів. Мутації, що викликають специфічні ізоферментні зрушення, забезпечують клітинам пухлини високу конкурентну перевагу над нормальними тканинами щодо споживання різних поживних речовин [3, 7-9]. Останнім часом отримані цікаві наукові дані щодо вітамінів групи В, безпека застосування яких при онкологічних захворюваннях тривалий час дискутувалась в науковому співтоваристві. Як відомо, вітаміни групи В, зокрема В₁, В₆, В₁₂, необхідні для забезпечення багатьох ключових метаболічних реакцій як в нормальних, так і в пухлинних клітинах. Саме останнє ствердження викликала у вчених побоювання, щодо безпеки терапевтичного застосування вітамінів зазначеної групи у онкологічних хворих [4-7].

У той же час у ряді досліджень було продемонстровано можливість профілактичної ролі підвищеного споживання вітамінів даної групи щодо виникнення раку [10-13, 15]. Наприклад, взаємини між терапевтичним застосуванням вітамінів і різними видами онкологічної патології були в центрі уваги дослідження, проведеного American Medical Research Foundation (2011). Зокрема, визначалася здатність вітамінів групи В впливати на ризик розвитку раку. Проведені вченими генетичні дослідження допомогли виявити ряд факторів, що є сполучною ланкою між тіаміном (В₁) і пухлинними клітинами, включаючи гени, що кодують білок транспортер фолатів (SLC190) і фермент полі (АДФ-рибоза) полімераза 1 α , також транскетолази, транскрипційні фактор р53 і редуцированную форму НАДФ. У дослідженні показано суттєвий зв'язок між пухлинним ростом і низьким рівнем тіаміну в сироватці крові. Проте всі ці питання залишаються суперечливими і потребують подальшого дослідження.

Мета роботи

Дослідити стан антиоксидантного захисту, шляхом визначення показників жиरो- та водорозчинних вітамінів.

Матеріали та методи досліджень

У клінічному дослідженні приймали участь 127 пацієнтів хворих на рак молочної залози у віці від 21 до 73 років, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут медичної радіології

ім. С. П. Григор'єва НАМН України». Лабораторно-інструментальними та гістоморфологічними методами у 9 пацієнтів діагностовано стадія T-is, у 42 пацієнтів перша стадія і у 76 – друга стадія захворювання. У 62 пацієнток гістологічне дослідження встановило лобулярний рак молочної залози і у 55 – протоковий. Групу порівняння було представлено пацієнтами, що не мають онкологічної патології у віці від 25 до 65 років.

Збір матеріалу і дослідження проводили в першу добу після госпіталізації, до оперативного втручання та патогенетичної терапії.

Вміст α -токоферолу, ретинолу та сечової кислоти визначали за допомогою діагностичних наборів фірми «Sigma» (США) флуориметричним методом. Визначення аскорбінової кислоти у плазмі крові – методом візуального титрування, використовуючи окисно-відновлювальну реакцію з 2,6-дихлорфеноліндофенолом натрію (реактивом Тильманса) [6], забезпеченість організму тіаміном (B_1) оцінювали за ТДФ-ефектом [1], рибофлавіном (B_2) – за ФАД-ефектом [6], вітаміном РР (B_3) і фолієвою кислотою (B_9) – мікробіологічними методами [8], піридоксином (B_6) – спектрофотометричним методом [6].

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою дисперсійного аналізу, з використанням коефіцієнта Стьюдента, кореляції та регресії [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження ретинолу сечової кислоти та α -токоферолу у пацієнтів з раком молочної залози, як неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту виявили зниження у сироватці хворих усіх вище зазначених показників (табл. 1).

Таблиця 1

Показники антиоксидантної системи у сироватці крові хворих на рак молочної залози

Група спостереження, стадія (M \pm m)	Показники		
	Ретинол (мкмоль/л)	α -Токоферол (мкмоль/л)	Сечова кислота (мкмоль/мл)
Умовно-здорова (n=20)	1,86 \pm 0,10	27,3 \pm 1,2	172,5 \pm 3,7
T-is стадія (n=9)	1,54 \pm 0,12*	24,2 \pm 0,91*	202,3 \pm 7,5*
I стадія (n=42)	1,39 \pm 0,10*	19,3 \pm 1,1*	210,5 \pm 9,3 *
II стадія (n=76)	1,21 \pm 0,08*	15,4 \pm 0,93*	237,8 \pm 8,8 *

Примітка.* різниця вірогідна $p < 0,05$ по відношенню до умовно-здорових пацієнтів

За результатами дослідження було встановлено, що у сироватці крові хворих на рак молочної залози рівень ретинолу знижувався вже при стадії T-is та становить (1,54 \pm 0,12) мкмоль/л, що має достовірно нижчі значення при порівнянні з групою умовно-

здорових. В інших групах показник ретинолу має схожу динаміку та становить (1,39 \pm 0,10) та (1,21 \pm 0,08) мкмоль/л, відповідно при I і II стадіях розвитку пухлини. Токоферол, це жиророзчинний вітамін, що має властивості антиоксиданту, у нашому дослідженні він достовірно ($p \leq 0,05$) зменшувався у сироватці крові у всіх групах спостереження. Сечова кислота в сироватці крові при T-is та I стадіях раку молочної залози не мали достовірної різниці між групами, однак були вірогідно вищі за показники групи умовно-здорових пацієнтів. Так показники пацієнтів з вище зазначеними стадіями становили (202,3 \pm 7,5) та (210,5 \pm 9,3) мкмоль/мл, відповідно при T-is та I стадіях раку молочної залози. У хворих з II стадією вона підвищувалась відповідно до (237,8 \pm 8,8) мкмоль/мл. У всіх групах пригнічення антирадикального захисту було більш вираженим при II стадії захворювання, однак велике значення має наявність змін при T-is та I стадіях розвитку пухлини, що може бути використано для ранньої діагностики онкопатології.

Вітаміни мають властивості антиоксидантного захисту, за рахунок регуляторної та коферментної функції, це ствердження відноситься як до жиророзчинних так і до водорозчинних вітамінів. Результати дослідження показали суттєве зниження в організмі хворих на рак молочної залози водорозчинних вітамінів, у всіх групах спостереження. Аналіз показників встановив, що у хворих на рак молочної залози вже при T-is стадії розвитку пухлинного процесу, водорозчинні вітаміни в усіх випадках були достовірно ($p \leq 0,05$) знижені. Така динаміка показників, дає підстави стверджувати, що формування раку молочної залози протікає на тлі вітамінної недостатності, та як наслідок метаболічної дисфункції.

Як ми бачимо з табл. 2 у пацієнтів на рак молочної залози рівні тіаміну знижувались майже в 2 рази і становили для II стадії (0,16 \pm 0,12) мкг/100мл, тоді як в групі умовно здорових цей показник склав (0,32 \pm 0,11) мкг/100мл. Показники вітамінів B2 та РР мали схожу динаміку, та знижувались з зростанням стадії захворювання, від (26,3 \pm 1,2) при стадії T-is до (15,2 \pm 0,9) нмоль/л та від (5,5 \pm 0,42) до (3,7 \pm 0,22) мг/л, відповідно.

Фолієва кислота мала найбільш виразні зміни у пацієнтів на рак молочної залози. Так, за нашими даними вже при стадії T-is цей показник дорівнював (8,2 \pm 0,37) нг/мл при контрольних значеннях (14,4 \pm 1,1) нг/мл.

Цікаві дані отримано в результаті нашого дослідження, в результаті якого вивчався зв'язок між сироватковими рівнями вітамінів B₆ і B₁₂ (метіоніну) і ризиком розвитку раку



грудної залози у жінок. Вивчався комбінований відносний ризик (95 % довірчий інтервал) захворюваності на рак молочної залози залежно від сироваткових рівнів вітамінів і метіоніну. У підсумку встановлено, що сироватковий рівень піридоксальфосфату і рівень метіоніну мають зворотну сильну кореляцію з ризиком розвитку захворювання, особливо у жінок в постменопаузі. Так, виявлено лінійне співвідношення, яке свідчить, що ризик розвитку раку молочної залози знижується на 27,5 % ($p < 0,01$) на кожні 5,7 мкг/л збільшення рівня піридоксальфосфата. Такі отримані нами дані узгоджуються з результатами, що отримали у своєму дослідженні W. Wu, S. Kang, D. Zhang, 2013. Результати дослідження свідчать, що канцерогенез розвивається на фоні полівітамінної недостатності та як наслідок пригнічення системи антирадикального захисту. Дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, Е) може бути поєднаний з порушеннями процесів проліферації, диференціювання швидко оновлюючихся тканин і клітин що діляться.

Таблиця 2

Динаміка показників водорозчинних вітамінів у плазмі крові хворих на рак молочної залози

Показники	Група спостереження, стадія (M±m)			
	Умовно-здорові (n=20)	T-іс стадія (n=9)	I стадія (n=42)	II стадія (n=76)
Аскорбінова кислота Віт. С (мкмоль/л)	47,3±2,7	38,5±1,6*	32,4±1,3*	27,5±1,2*
Тіамін Віт. В1 (мкг/100мл)	0,32±0,11	0,27±0,10*	0,22±0,09*	0,16±0,12*
Рибофлавін Віт. В2 (нмоль/л)	30,5±2,2	26,3±1,2*	19,8±1,0*	15,2±0,9*
Вітамін РР (мг/л)	6,8±0,5	5,5±0,42*	4,6±0,38*	3,7±0,22*
Піридоксин Віт. В6 (мкг/л)	64,1±3,7	52,5±1,7*	46,2±1,5*	35,5±1,3*
Фолієва кислота Віт. В9 (нг/мл)	14,4±1,1	8,2±0,37*	6,7±0,32*	5,9±0,27*
Метіонін Віт. В12 (пг/мл)	329±10,4	279±6,5	264±7,1	257±5,8

Примітка. * різниця вірогідна $p < 0,05$ по відношенню до умовно-здорових пацієнтів

Вітаміни А, Е та С сприяють нормалізації метаболізму і гормонального дисбалансу, мають антиоксидантну дію, стабілізують діяльність периферичної та центральної нервової систем, зміцнюють імунну систему організму. Тому на нашу думку доцільно

застосування антиоксидантного комплексу жиророзчинних вітамінів А, Е, С в терапії хворих на рак молочної залози. Вітамін С впливає на регуляцію окисно-відновних процесів, вуглеводного обміну, є однією з основних структур в утворенні стероїдів. Зниження рівня вітаміну С у хворих на рак молочної залози буде сприяти не тільки порушенням в антиоксидантному захисті організму, але і в прогресії даного захворювання та метастазуванню пухлини.

Вітамін В₁ бере участь у регуляції метаболізму естрогенів, а також має лютеїнезуючий ефект, визначення його разом з гормональним статусом має велике значення. Вітамін В₆ бере участь в обміні амінокислот, регулює гонадотропну функцію гіпофіза, знижує рівень пролактину шляхом регуляції обміну моноамінів, що також необхідно при лікуванні хворих на рак молочної залози. Фолієва кислота посилює дію естрогенів, однак за даними літератури роль фолату в розвитку і прогресуванні раку молочної залози є досить суперечливою. Хоча деякі дослідження показали, що ця речовина може захистити від даного типу раку. Однак недавні дослідження припустили, що прийом харчових добавок, що містять В₉ у великій кількості, навпаки, може спровокувати його розвиток [9-11]. Коферментна форма фолієвої кислоти – тетрагідрофолієва кислота приймає участь у переносі одновуглецевих фрагментів, вона відіграє виключно важливу роль у біосинтезі білків і нуклеїнових кислот [3].

Висновки

1. Прогресія раку молочної залози супроводжується порушення окислювально-відновлювальних процесів на фоні полівітамінної недостатності.

2. Низькі рівні фолієвої кислоти можуть вказувати на початкові стадії раку молочної залози, що слід розглядати як передраковий метаболічний стан, який поєднаний з кофакторною дисфункцією.

3. Корекція метаболічного стану хворих на рак молочної залози повинна бути спрямована на підвищення активності антирадикального захисту та кофакторну підтримку.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій роботі ми плануємо дослідження гормонального стану пацієнтів з раком молочної залози.



ЛІТЕРАТУРА

1. Алефиров А.Н. Мастопатия. Доброкачественные опухоли молочной железы. – СПб : Весть, 2003. – 90 с.
2. Бурдина Л. М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом / Л. М. Бурдина // Лечащий врач. – 1999. – № 8. – С. 13-15.
3. Заридзе Д. Е. Эпидемиология и профилактика рака / Д. Е. Заридзе // Вести РАМН. – 2001. – № 9. – С. 6-14.
4. Плещитый К. Д. Витамины и иммунитет / К. Д. Плещитый // Вопросы питания. – 1997. – № 4. – С. 9-11.
5. Спиричев Е. С. Методы оценки витаминной обеспеченности населения / Е. С. Спиричев, В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская. – М. : 2001. – 68 с.
6. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Г. Стентон; [пер. с англ.] – М. : Практика, 1998. – 459 с.
7. Черняускене Р. Ч. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Вашкявичене, П. С. Грибаускас // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.
8. Block G. Vitamin C status and cancer. Epidemiologic evidence of reduced risk. / G. Block, M. Caraballoso, M. Sacristan // Ann. N. Y. Acad Sci. – 199. – Vol. 669. – P. 280-290.
9. Fujiwara M. Allitiamine: a newly found derivative of vitamin B1/ M. Fujiwara / J. Biochem. – 1954. – Vol. 2. – P. 273-285.
10. Harper C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! / C. Harper / Eur J. Neurol. – 2006. – Vol.13 (10). – P. 1078-1082.
11. Hvas A. M. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update / A. M. Hvas, E. Nexø // Haematologica. – 2006. – Vol. 91(11). – P. 1506-1512.
12. Kang H. T. Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells. / H. T. Kang, H. I. Lee, E. S. Hwang // Aging Cell. – 2006. – № 5 (5). – P. 423-436.
13. Kirsh V. A. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk./ V. A. Kirsh, R. B. Hayes, S. T. Mayne // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 15, № 98 (4). – P. 245-254.
14. Lajous M. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women / M. Lajous, I. Romieu, S. Sabia // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17 (9). – P. 1209-1213.
15. Wu K. L. Phase II multicenter study of arsenic trioxide, ascorbic acid and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. / K. L. Wu, M. Beksac, J. van Droogenbroeck, S. Amadori // Haematologica. – 2006. – Vol. 91 (12). – P. 1722-1723.



СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ
АНТИРАДИКАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

*А. Ю. Белая,
Н. В. Красносельский,
С. Н. Граматюк*

Резюме. Прогрессия рака молочной железы сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов на фоне поливитаминой недостаточности. В результате исследования состояния антиоксидантной защиты, путем определения показателей жирорастворимых и водорастворимых витаминов установлено, что сывороточный уровень пиридоксальфосфата и уровень метионина имеют обратную сильную корреляцию с риском развития заболевания, особенно у женщин в постменопаузе. Так, выявлено линейное соотношение, которое свидетельствует, что риск развития рака молочной железы снижается на 27,5 % ($p < 0,01$) на каждые 5,7 мкг/л увеличения уровня пиридоксальфосфата. Низкие уровни фолиевой кислоты могут указывать на начальные стадии рака молочной железы, следует рассматривать как предраковое метаболическое состояние, совмещенный с кофакторной дисфункцией. Коррекция метаболического состояния больных раком молочной железы должна быть направлена на повышение активности антирадикальной защиты и кофакторную поддержку.

Ключевые слова: рак молочной железы, ретинол, аскорбиновая кислота, витамины группы В.

THE STATE OF
ANTIRADICAL PROTECTION
IN PATIENTS WITH BREAST
CANCER

*A. Ju. Bila,
N. V. Krasnoselskey,
S. N. Gramatiuk*

Summary. The progression of breast cancer is accompanied by violation of redox processes on the background of multi-vitamin deficiency. It is established that serum levels of pyridoxal phosphate and methionine have strong inverse correlation with the risk of disease, especially in postmenopausal women. Thus, it revealed a linear relationship, which indicates that the risk of breast cancer is reduced by 27.5% ($p < 0.01$) for every 5.7 mg/l increase the pyridoxal phosphate. Low levels of folic acid may indicate the early stages of breast cancer, should be considered as precancerous metabolic conditions, and combined with the cofactor dysfunction. Correction of metabolic status of patients with breast cancer should be aimed at increasing the activity of the anti-radical protection and support of the cofactor.

Key words: breast cancer, retinol, ascorbic acid, B vitamins.