

ОНКОМЕРЫ В ОНКОЛОГИИ: БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИЙ ЛЕЧЕНИЯ, РАЗРАБОТКИ ИНОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Рашидова Д.А.,

Хасанова М.Т.

Кафедры медицинской и биологической химии, медицинской биология, общей
генетики

Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, Узбекистан, г.
Ташкент.

АННОТАЦИЯ

Данная обзорная статья исследует важность онкомаркеров в онкологии, выявляя их роль как ключевых инструментов для понимания биологии рака, разработки стратегий лечения и инновационных методов диагностики. В статье освещаются метаболические особенности опухолевых клеток и опухолевой ткани, биохимия канцерогенеза, основные типы онкомаркеров, их значимость для диагностики и мониторинга раковых заболеваний, а также перспективы их применения в клинической практике.

Ключевые слова: история онкологии, биохимия канцерогенеза, опухолевые клетки, онкомаркеры.

ABSTRACT

This review article explores the importance of tumor markers in oncology, highlighting their role as key tools for understanding cancer biology, developing treatment strategies and innovative diagnostic methods. The article highlights the metabolic features of tumor cells and tumor tissue, the biochemistry of carcinogenesis, the main types of tumor markers, their significance for the diagnosis and monitoring of cancer, as well as the prospects for their use in clinical practice.

Key words: history of oncology, biochemistry of carcinogenesis, tumor cells, tumor markers.

ВВЕДЕНИЕ

Статистика онкологии в мире отражает значительные масштабы проблемы рака как одной из основных причин смертности. В 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев рака и 9,7 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. Приблизительно у каждого пятого человека в течение жизни развивается какое-либо онкологическое заболевание; примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирают от рака. Самым распространенным

онкологическим заболеванием в мире является рак легких, на долю которого приходится 12,4% от общего числа новых случаев рака (2,5 млн). На втором месте рак женской груди (2,3 млн случаев, 11,6%), за которым следуют колоректальный рак (1,9 млн случаев, 9,6%), рак простаты (1,5 млн случаев, 7,3%) и рак желудка (970 000 случаев, 4,9%). Главной причиной смерти от онкологических заболеваний в 2022 г. был рак легких (1,8 млн случаев, 18,7% от общего числа смертей от рака), за ним в этом списке следуют колоректальный рак (900 000 случаев смерти, 9,3%), рак печени (760 000 случаев смерти, 7,8%), рак молочной железы (670 000 случаев смерти, 6,9%) и рак желудка (660 000 случаев смерти, 6,8%). Онкологические заболевания наблюдаются во всех странах мира. Топ-10 стран, по случаям заболеваемости на 100 тысяч населения возглавляют наиболее развитые страны мира, такие как Норвегия, Дания, США, Канада и т.д. Но в рейтинге смертности по онкологии в основном находятся встречаются страны Африки, Азии, и Восточный Европы. Это потому, что в развивающихся странах своевременная диагностика, ранние выявления заболевания держит уровень смертности в стабильном состоянии. Но распространённость разных видов рака в разных странах варьируется. Так же ежегодно, в мире это грозное заболевание диагностируется у 400 тысячи детей. Несмотря на устрашающие цифры все еще эта проблема остается не решенным, так как вопрос диагностики, патогенеза и лечение требует дальнейших исследований в этом направлении.

История онкологии. Онкология имеет свое прошлое, настоящее и будущее. Как и многие заболевания, опухоли человека известны с давних времен. Исследования показали, что опухоли наблюдались у людей, живших 5000 лет назад (2715 г. до н. э.). При изучении останков древних египтян в Некрополе, расположенном вблизи Гизы, на берегу Нила, недалеко от Каира были обнаружены признаки костных сарком (остеосаркомы, или опухоли Юинга), столь часто встречающиеся у детей и подростков. О том, что в Древнем Египте еще в 1500 г. до н. э. знали об опухолях, известно из папирусов Эберса. Первые публикации об опухолях («ядрах» на шее) у детей встречаются у Гиппократов (400 лет до нашей эры). Возможность глубже заглянуть в суть происходящих явлений при онкологических заболеваниях появилась после изобретения микроскопа. Развитию знаний в области онкологии способствовали также эксперименты на животных. Родоначальником экспериментальной онкологии является ветеринарный врач М. А. Новинский, который в 1876 г. впервые в мире осуществил перевивку злокачественных опухолей от взрослых собак щенкам. Во всех

современных руководствах и учебниках по онкологии приводятся наблюдения английского хирурга П. Потта, который в 1775 г. описал случай профессионального рака. Это наблюдение легло в основу начала исследований по канцерогенезу. Им был описан рак кожи мошонки у трубочистов, который явился результатом длительного загрязнения продуктами перегонки каменного угля, сажей. В 1932 г. А. Лакассань доказал, что некоторые опухоли могут быть экспериментально вызваны большими количествами эстрогенных гормонов. Также важным этапом в развитии онкологии явилось открытие Раусом (1910-1911) вирусной природы некоторых сарком кур. Эти работы легли в основу вирусной теории рака, а многочисленные опыты на животных показали, что канцерогенным действием могут обладать также рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, радий и радиоактивные вещества. Кроме этого, открытие радиации для лечения рака Эмануэлем Варнье в начале XX века (1903 год), химиотерапии для лечения рака Сидни Фарбером в середине XX века (1940-е годы), раковых генов и молекулярных механизмов развития опухолей Гарольдом Варденом и Питером Дэвисом (1980-е годы), принципов иммунотерапии и их приложение в лечении рака Джеймсом Эллисоном и Тасуку Хондзо (2010-е годы) играли ключевую роль в прогрессе онкологии на протяжении последних столетий.

Причины онкологии в наши дни, химический канцерогенез. Благодаря высокоспецифичным диагностическим процедурам и мультимодальной стратегии лечения в последние десятилетия достигнут значительный рост вероятности излечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Несмотря на это, злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смерти людей в развитых странах, оставаясь большой проблемой как с точки зрения системы онкологической помощи и здравоохранения в целом, так и для самих пациентов. Мутации в генах и изменение их функций, приводящие к онкологическим заболеваниям, могут происходить по различным причинам. Ведущими факторами риска развития рака являются особенности питания и курение. Некоторые компоненты питания определяют развитие ряда злокачественных опухолей. С продуктами питания в организм поступают как вещества, способствующие канцерогенезу так и тормозящие его.

Агенты, стимулирующие возникновение опухолей (канцерогены), можно разделить на три большие группы:

1. Излучения
2. Химические соединения
3. Вирусы.

Установлено, что УФО, х- и у-лучи оказывают мутагенное и канцерогенное действие. Они повреждают ДНК несколькими способами. Под воздействием излучений из полинуклеотидных цепей могут удаляться азотистые основания и образовываться апурицинизированные или апирицинизированные участки, могут появляться одно- и двухцепочечные разрывы или сшивки.

Канцерогенным действием обладает огромное количество различных по химическому строению веществ. Для примера можно указать следующие вещества:

Покаанцерогены, находящиеся в печени — соединения не взаимодействующее с генетическим аппаратом клеток, после дополнительной метаболической модификации превращаются в канцерогены, способные реагировать с молекулами нуклеиновых кислот и белков, нарушать работу регуляторных механизмов клеток и вызывать рост опухолей.

Ароматические амины. К ароматическим аминам относят вещества, используемые в производстве анилиновых красителей и резиновой промышленности. Контакт с ними приводит к развитию у рабочих, занятых в указанных производствах, рака мочевого пузыря. Одним из представителей этой группы является 2-нафтиламин, химическая модификация которого происходит главным образом в печени. Канцероген 2-амино-1-нафтол образуется в ходе гидроксилирования 2-нафтиламина. Однако в печени он быстро взаимодействует с ФАФС, превращаясь в нейтральный продукт, который выводится с мочой. В мочевом пузыре часть конъюгатов расщепляется гидролазами, присутствующими в незначительных количествах в моче. Вновь образуется 2-амино-1-нафтол - канцероген, который при повторяющихся контактах человека с нафтиламином вызывает развитие рака мочевого пузыря.

Нитрозамины. Метаболизм нитрозаминов микросомальной системой окисления приводит к образованию иона метилдиазония, который способен метилировать ДНК клеток, индуцируя возникновение злокачественных опухолей лёгких, желудка, пищевода, печени и почек.

Вирусы. Вирусный канцерогенез первоначально был описан только у птиц и животных, но в последнее время получены данные об участии вирусов в развитии некоторых опухолей у человека. Так, ДНК-содержащий вирус Эпштейна-Барр вызывает развитие лимфомы Бёркитта, ДНК вируса папилломы - развитие рака кожи и гениталий, РНК-содержащий вирус иммунодефицита человека — возникновение сарком. ДНК-содержащие вирусы частично, а иногда полностью встраиваются в клеточный геном человека, экспрессируют

вирусные гены, в результате чего образующиеся в ядре белки нарушают регуляцию клеточного цикла. КДНК-содержащим онковирусам, помимо упомянутых выше, относят вирус герпеса, адено-вирус, папова-вирус, вирус ветряной оспы. РНК-содержащие вирусы, попадая в клетки человека, синтезируют ДНК с помощью обратной транскриптазы и частично или полностью включают её в геном эукариотов в виде провируса (латентного вируса).

Особенности метаболизма и строения опухолевых клеток. Дифференцированные клетки соблюдают границы ткани и не вторгаются в сопредельные территории, подчиняясь правилу контактного торможения. При трансформации это свойство утрачивается. Клетки опухолей, как правило, имеют округлую или звёздчатую форму и крупнее, чем нормальные. В них изменено ядерно-цитоплазматическое соотношение, имеет место полиплоидия (состояние, при котором ядро содержит 3 и большее число гаплоидных наборов хромосом) или анеуплоидия, когда число хромосом изменяется и становится не кратным гаплоидному набору. Они могут расти, не прикрепляясь к поверхности из-за сниженной способности к адгезии, и образовывать мультислой. В опухолевой клетке происходит изменение обменных процессов, которые затрагивают все пути метаболизма. Метаболизм углеводов в опухолях характеризуется рядом особенностей:

- активацией транспорта в клетки опухоли глюкозы и утилизации ее бластомой (феномен «опухоль – ловушка углеводов»);
- уменьшением относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ. Если в норме тканевое дыхание обеспечивает этот процесс на 80–85%, то в опухолях – лишь на 10–50%;
- интенсификацией процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.

При этом выявляются три важных закономерности метаболизма глюкозы в опухолевых клетках:

- 1) возрастание в несколько раз включения глюкозы в реакции гликолиза;
- 2) устранение феномена торможения гликолитического окисления глюкозы в аэробных условиях (отрицательный эффект Пастера), что обусловлено снижением активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы при одновременной существенной активации лактатдегидрогеназы. В связи с этим в опухолевых клетках интенсивно накапливается молочная кислота;
- 3) отсутствие феномена активации потребления глюкозы в процессе

тканевого дыхания при оксигенации опухолевых клеток, что свойственно нормальным клеткам.

Такие изменения обеспечивают раковую клетку чрезвычайно высоким сродством к глюкозе и способностью ассимилировать её даже при очень низких концентрациях в крови. Аналогичные сдвиги в спектре изоферментов наблюдаются и в других обменах. Это позволяет опухолевым клеткам успешно конкурировать с окружающими тканями за жизненно важные метаболиты.

Первые попытки биохимического изучения рака заключались в химическом анализе опухолевой клетки в сравнении с нормальной, а также в поисках особенностей в химических компонентах организма опухоленосителя. Выяснено, что спектр биохимических характеристик каждой из опухолей неповторим и включает разные комбинации отклонений от нормы. Всякая опухоль в той или иной мере сохраняет биохимические черты ткани, из которой она произошла. Поэтому в результате биохимического анализа можно сформировать данные об изменениях на молекулярном и субклеточном уровнях, возникающих при развитии опухолевого процесса, влиянии опухоли на обменные процессы целостного организма и молекулярных основах диагностики и методов лечения злокачественных опухолей.

Роль онкомаркеров в своевременной диагностике онкологических заболеваний. Современная медицина стремится к более точной диагностике и эффективному лечению рака. Поэтому в эпоху быстрого развития медицинской науки и технологий, стремясь к преодолению раковых заболеваний, внимание специалистов все больше привлекает ключевой инструмент – онкомаркеры. Опухолевыми маркерами (Tumor markers) называют соединения (белки, биологически активные пептиды, гормоны, ферменты и метаболиты), которые синтезируются раковыми клетками, либо клетками нормальных тканей в ответ на развитие рака. Они должны синтезироваться в организме опухоленосителя и отсутствовать в нормальных клетках, так как являются продуктами аномальной экспрессии генома раковой клетки. Онкомаркеры, как правило, обнаруживают в крови или других биологических жидкостях организма. Сейчас известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Существует несколько принципов классификации онкомаркеров. Наиболее часто их группируют по химической структуре или по биологической функции, которую они выполняют в организме. С химической точки зрения их можно разделить на гликопротеины, полипептиды, углеводные детерминанты гликопротеинов, гликолипиды, белки, полиамины,

иммуноглобулины и др. По биологической функции их делят на онкофетальные антигены, энзимы, гормоны, рецепторы и соединения, роль которых до конца не выяснена.

Классификация онкомаркеров по биологической функции:

Онкофетальные антигены. В клинической практике наиболее часто используют определение белков, которые обнаруживаются в эмбриональных тканях человека и крови в период внутриутробного развития. Они исчезают полностью либо остаются в следовых количествах после рождения. В ходе опухолевой прогрессии они начинают синтезироваться снова и секретируются в кровь. К ним относятся:

- Раково-эмбриональный антиген (РЭА)
- Альфа-1-фетопротеин (АФП)
- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)
- а-Фетопротеин (а-ФП)
- Карциноэмбриональный антиген (КЭА)

Опухолевые маркеры. Вторая по распространенности группа онкомаркеров, которая обладает ферментативной активностью. Данную группу можно подразделить на две подгруппы.

Первую образуют ферменты:

- Кислая фосфатаза простаты
- Нейронспецифическая енолаза
- Тимидинкиназа
- Серийная протеаза
- Катепсин D

Вторая подгруппа - это ферменты с установленной биологической функцией во взрослом организме, например, лактатдегидрогеназа, кислая фосфатаза простаты. Некоторые ферменты и белки используют для диагностики и контроля за эффективностью терапии. Так, при различных морфологических вариантах рака лёгкого наиболее перспективным является определение нейронспецифической енолазы и растворимого фрагмента цитокератина - структурного компонента цитоскелета эпителия бронхов.

Гормоны и их рецепторы (эстрогены и андрогены, паратгормон, кальцитонин, гормон роста, инсулин, глюкагон, АКТГ, катехоламины, серотонин) являются онкомаркерами гормонпродуцирующих органов. Их значение широко используют в клинической практике. Определение

рецепторов гормонов в качестве опухолевых маркеров оказалось важным тестом в выявлении пациентов, у которых после хирургического вмешательства велика вероятность рецидивов заболевания и которым необходима химиотерапия. Так, для больных раком молочной железы важнейшим фактором прогноза дальнейшего течения болезни является определение рецепторов эстрогенов и прогестерона. Рецепторы гормона АКТГ определяет рак легкого, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы. Катехоламины определяют феохромоцитому, инсулин инсулиному и кальцитонин кальциному, также медуллярный рак щитовидной железы.

Присутствие рецепторов позволяет в большом проценте случаев (50-75%) получить положительные результаты при лечении антиэстрогеном тамоксифеном и увеличивает выживаемость.

К онкомаркерам, появляющимся в организме больного в ответ на развитие опухолевого процесса, относят белки острой фазы воспаления: ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин,

С-реактивный белок, изоформы ЛДГ и креатинкиназы.

Главные онкомаркеры, применяемые в международной клинической практике:

- Простат-специфический антиген (ПСА) — наиболее важный опухолевый маркер рака предстательной железы. Однако и у него есть диагностические пределы. Например, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы также повышается уровень ПСА, что даёт при исследовании ложноположительные результаты. А у некоторых мужчин с позже диагностированным раком предстательной железы ПСА в сыворотке крови демонстрирует ложноотрицательный результат. Высокую чувствительность маркер проявляет при мониторинге пациента после терапии рака. При всём этом информативность теста на уровень ПСА — одна из самых высоких среди опухолевых маркеров. Потому его активно назначают и используют в диагностировании, лечении. Для проведения теста используют кровь из вены. Результаты готовы обычно через 24 часа или ранее.

- СА 125 — опухолевый маркер, который всегда обнаруживается в эндометрии, брюшине, яичках, перикарде, плевре. Высокая концентрация маркера — сигнал к срочному подробному обследованию на наличие онкологии яичников (в большинстве случаев), а также поджелудочной железы, молочных желёз, лёгких, толстой кишки, эндометрия.

- Опухолевый маркер СА 15-3 вырабатывают здоровые клетки молочных желёз. Повышение уровня антигена — свидетельство определённых процессов

в организме. Так, СА 15-3 повышается примерно у 10 % женщин с онкологией молочной железы на ранней стадии. Потому для скрининга рака тест на СА 15-3 используют лишь в сочетании с другими исследованиями.

Определение уровня онкомаркеров в современной медицинской практике используется для решения следующих диагностических задач:

— Мониторинг эффективности лечения опухоли. Это означает, что, в первую очередь, концентрация онкомаркеров позволяет оценить эффективность проводимой терапии опухолей.

— Отслеживание рецидивов и метастазирования ранее пролеченной опухоли. В этом случае определение онкомаркеров позволяет начать лечение на ранних этапах, не дожидаясь, пока опухоль снова вырастет до больших размеров, при которых ее можно будет выявить другими методами диагностики.

— Решение вопроса о необходимости применения радио-, химио- и гормональной терапии опухоли.

— Прогноз по здоровью и жизни. Определение уровня онкомаркеров позволяет оценить полноту ремиссии, а также скорость опухолевой прогрессии, и на основании этих данных спрогнозировать вероятную продолжительность жизни человека.

— Ранняя диагностика злокачественных новообразований (только в совокупности с другими методами обследования).

ВЫВОДЫ.

В конечном итоге, успешное применение онкомаркеров в клинической практике требует комплексного подхода, включая сочетание нескольких маркеров, а также интеграцию с другими методами диагностики, такими как лучевые диагностические методики, биопсии, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и тд. Несмотря на вызовы, стоящие перед их использованием, онкомаркеры остаются перспективным направлением в борьбе с раком, и дальнейшие исследования в этой области могут привести к новым методам ранней диагностики, индивидуализированному лечению и улучшению результатов для пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES):

1. Спирина, Л.В. Медицинская биохимия: биохимия злокачественного роста. Избранные лекции Л.В. Спирина, Н.В. Юнусова; под ред. В.Ю. Сереброва. Изд-во СибГМУ, 2021.
2. Онкология: Учебник для студентов медицинских вузов. Ганцев Ш.Х. 2006.

3. Детская онкология. Национальное руководство/ Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. 2012
4. Онкомаркеры и их клиническое значение. Текст научной статьи по специальности «Прочие медицинские науки» Заздравная А.В.
5. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. — 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР- Медиа, 2019.
6. Давыдов М . И ., Вельшер Л .З., Поляков Б . И ., Ганиев Ж . Х ., Петерсон С. Б. Онкология: модульный практикум : учебное пособие. - ГЭОТАР-Медиа , 2008.
7. Биохимия злокачественного роста. Абрамова З.И, Ионова Н.Э, 30.05.01.
8. Chu ТМ. Biochemical markers for human cancer, In Morphological Tumors Markers, general aspects and diagnostic relevance. Seifert G (ed.) Springer Verlag 1987.
9. Лабораторная диагностика/ под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. - М.: изд. «Реафарм», 2005.