

КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПЕРИОДА МЕНОПАУЗЫ С ДИАГНОЗОМ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»: РОЛЬ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ И ПРОТАТРАНОВ

И.В. Качанов, зав. отд. Астраханского областного клинического онкологического диспансера, канд. мед. наук, *kachanov1@rambler.ru*

И.А. Кузнецов, проф. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», доцент, канд. мед. наук, *kuzen7171@mail.ru*

В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *v_m_gukasov@mail.ru*

Л.Л. Мякинкова, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *llm@extech.ru*

И.В. Жигачева, д-р биол. наук, вед. научн. сотр. ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», *zhigacheva@mail.ru*

Т.Я. Магун, доцент Липецкого государственного педагогического университета им. П.П. Семенова-Тян-Шанского, канд. пед. наук, *magun@mail.ru*

М.М. Расулов, нач. отд., ГНЦ РФ АО «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», д-р мед. наук, проф., *rasulovmaksud@gmail.com*

Рецензент: Т.И. Турко, дир. центра ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *ttamara16@extech.ru*

В статье представлены результаты исследования концентрации железосодержащих белков и трекрезана у женщин периода менопаузы с диагнозом «рак молочной железы» и их роли в иммунных процессах организма. Установлено, что в основной группе применение трекрезана в дополнение к базисной химиотерапии вызывало более раннее (на 7–10 дней) повышение концентрации ЛФ (с $396,32 \pm 24,82$ до $4069,32 \pm 114,06$ нг/мл) и Ф (с $26,2 \pm 1,8$ до $439,47 \pm 16,3$ нг/мл) в сравнении с группой контроля: $1335,41 \pm 39,71$ и $279,47 \pm 14,3$ нг/мл соответственно. Показано, что трекрезан может быть рекомендован для коррекции иммунного статуса женщин периода менопаузы с диагнозом «рак молочной железы» под контролем определения концентрации ЛФ и Ф в сыворотке крови.

Ключевые слова: женщины периода менопаузы, рак молочной железы, лактоферрин, ферритин, трекрезан, иммунный статус.

IMMUNIC STATUS OF MENOPAUSAL WOMEN DIAGNOSED WITH BREAST CANCER: ROLE OF IRON-CONTAINING PROTEINS AND PROTARTRANS

I.V. Kachanov, Head of Department, Astrakhan Regional Clinical Oncological Dispensary, Doctor of Medicine *kachanov1@rambler.ru*

I.A. Kuznetsov, Professor, FSBEI HE Astrakhan State Technical University, Doctor of Medicine, Associate Professor, *kuzen7171@mail.ru*

V.M. Gukasov, Chief Researcher, FSBI SRI FRCEC, Ph. D., *v_m_gukasov@mail.ru*

L.L. Myakinkova, Head of Department, SRI FRCEC, Doctor of Biology, *llm@extech.ru*

I.V. Zhigacheva, Leading Researcher, FGBUN «Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel RAS, Ph. D., *zhigacheva@mail.ru*

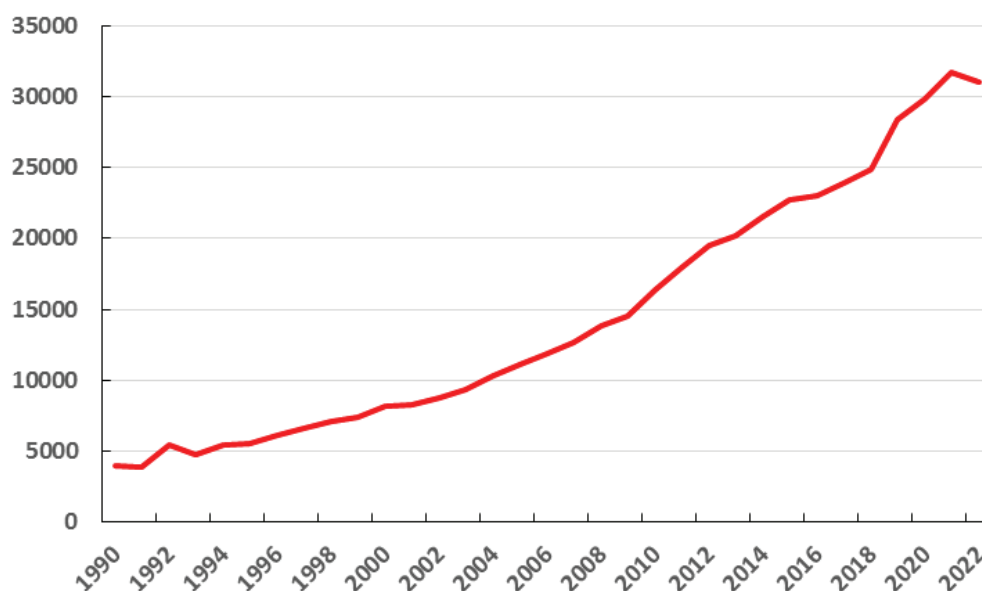
T.Y. Magun, Associate Professor, Lipetsk State Pedagogical University named after P.P. Semyonov-Tyan-Shansky, Doctor of Pedagogy, *magun@mail.ru*

M.M. Rasulov, Head of Department, State Scientific Center of the Russian Federation JSC «State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds», Professor, Ph. D., rasulovmaksud@gmail.com

The article presents the results of a study of the concentration of iron-containing proteins and trecrezan in menopausal women diagnosed with breast cancer and determine their role in the immune processes of the body. It is established, that in the main group, trekrezan application in addition to basic chemotherapy, caused earlier (for 7–10 days) increase in concentration of LF (from 396.32 ± 24.82 to 4069.32 ± 114.06 ng/ml) and F (from 26.2 ± 1.8 ng/ml to 439.47 ± 16.3 ng/ml), in comparison with group of control: 1335.41 ± 39.71 and 279.47 ± 14.3 ng/ml respectively. It has been shown that Trekrezan can be recommended to correct the immune status of menopausal women diagnosed with breast cancer under the control of determination the concentration of LF and F in blood serum.

Keywords: menopausal women, breast cancer, lactoferrin, ferritin, trekrezan, immune status.

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака у женщин: в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 млн случаев этого заболевания [URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения: 12.07.2023)]. Актуальность исследований различных аспектов его развития и лечения, как показывают результаты поиска в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, неуклонно возрастает (рис).



Динамика публикационной активности в библиометрической базе PubMed по ключевым словам breast cancer за период 1990–2023 гг. (апрель 2023 г.)

Значительные перестройки в иммунной и эндокринной системах у женщин периода менопаузы оказывают большое влияние на течение заболевания.

Анализ научных публикаций по исследованию роли железосодержащих протеинов – лактоферрин (ЛФ) и ферритин (Ф) в формировании иммунитета показал их прямое или опосредованное участие в иммунных процессах: чем ниже концентрация ЛФ и Ф, тем ниже

«иммунные силы организма» [2–4, 9, 10]. Отмечены такие функции лактоферрина и ферритина, как влияние на гомеостаз железа, дифференциацию и рост клеток различного типа, антимикробную защиту, а также противовоспалительные и противоопухолевые свойства [4, 6]. Иммунные свойства лактоферрина и ферритина изучаются и при раке молочной железы.

С этих позиций целесообразно изучение уровня лактоферрина и ферритина сыворотки крови у женщин, больных раком молочной железы, особенно при химиотерапии, так как идет мощный прессинг иммунитета.

Поэтому, немаловажное значение имеет контроль канцерогенеза с помощью иммунокомпетентных проб. В этом плане отметим, что ранее нами [9, 10] была показана перспективность использования тестов на лактоферрин и ферритин для контроля эффективности химиотерапии при лечении больных туберкулезом лёгких.

Для уменьшения таких негативных проявлений угнетения иммунитета целесообразно также использование препаратов с иммуномодулирующими свойствами (в частности протатранов), под лабораторным контролем концентрации лактоферрина и ферритина.

Протатраны – соли биологически активных кислот триэтаноламмония с общей формулой $X^-N^+H(CH_2CH_2OH)_3$, привлекают в последние годы все большее внимание исследователей [5]. Среди них особое значение имеет первый представитель этого нового, перспективного поколения фармакологических средств – трекрезан. Известно, что трекрезан повышает уровень лактоферрина и ферритина в организме человека [2, 3]. Кроме того, на разных уровнях биологической организации показано, что трекрезан стимулирует репаративные процессы [1, 7, 8, 11]. Однако трекрезан в иммунокоррекции изучаемой нами категории пациентов ранее не применялся, что в известной мере, предопределяет новизну любого исследования и прикладное значение такого рода работ.

Необходимо отметить: если при поиске по ключевым словам *breast cancer* за период 1990–2022 гг. найдено 482 480 публикаций, то при сочетании *breast cancer, ferritin* – 234, *breast cancer, lactoferrin* – 126 результатов за указанный период.

При сочетании ключевых слов «*breast cancer, lactoferrin, ferritin*» – только 4 публикации в 2017, 1989, 1984 и 1977 гг. Еще меньше, три статьи, найдены по ключевому слову «*protatrans*»: в 2021, 2019 и 2011 г. При поиске по ключевому слову «*trekrezan*» в библиометрической базе PubMed была найдена 21 публикация, за период с 1985 по 2023 год, в которых приводились данные по исследованию его иммуномодулирующих свойств. При этом, последняя статья была опубликована в 2010 г.

Это значит, что в настоящем исследовании могут быть получены новые данные, позволяющие лучше понять патогенетические механизмы рака молочной железы, дающие основание для определения новых возможностей применения отечественного препарата при развитии данной патологии.

Вместе с тем, необходимость и способы улучшения функционального состояния и предупреждение прогрессирования болезни, повышение физической и умственной работоспособности, снятия утомления и повышение адаптационных возможностей обусловила выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования – изучить изменения концентрации железосодержащих протеинов у женщин периода менопаузы с диагнозом рак молочной железы и определить их роль в развитии иммунных процессов в организме, в том числе, и при коррекции их трекрезаном.

Материал и методы исследования

Для изучения концентрации сывороточного ЛФ и Ф при раке молочной железы (РМЖ) вначале была определена их концентрация в сыворотке крови у 109 практически здоровых женщин (доноры) в возрасте 45–55 лет, т. е. в периоде менопаузы. Все доноры на день обследования имели заключение врача: «практически здоровые» (выписка). Для количественного определения концентрации ЛФ и Ф в сыворотках крови использовали наборы реаген-

тов «Лактоферрин-Ифа-Бест» и «Ферритин-Ифа-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Средняя концентрация сывороточного лактоферрина составила $978 \pm 27,1$ нг/мл, сывороточного ферритина – $275 \pm 1,9$ нг/мл. Для изучения концентрации сывороточного ЛФ и Ф при раке молочной железы объектом исследования явились пациентки такого же возраста – 45–55 лет (средний возраст: $50,7 \pm 2,6$ года). При поступлении в стационар, перед курсом химиотерапии, у всех пациенток определяли концентрацию ЛФ и Ф (для эксперимента выбрали пациенток с концентрацией ЛФ и Ф значительно ниже общепринятой нормы, т.е. с низким уровнем иммунитета. Всего было отобрано 94 человека. Пациентки были разделены на 2 группы изучения: основная (49 человек) и группа контроля (45 человек). Основная группа принимала базисную химиотерапию и курс трекрезана в дозе 600 мг/сут. в течение первых 4 нед. лечения, за 15–30 мин. до еды. Группа контроля получала только химиотерапию. Одновременно у всех групп пациентов до и после курса химиотерапии определяли концентрацию общего белка, мочевины, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов крови.

Для статистической обработки полученных данных были использованы программы на PC: Statistics 6, SPSS V 10.0.5., STATLAND, ExCel-2001, Basic Statistic. Достоверность различий определяли с помощью критерия *t* Стьюдента. Между отдельными величинами вычисляли коэффициенты парной корреляции (*r*), а также использовали метод математического выравнивания.

Результаты

После отбора необходимой категории пациентов у них определили концентрацию ЛФ и Ф. В основной группе она была на уровне: ЛФ – $396,32 \pm 24,82$ нг/мл, Ф – $26,2 \pm 1,8$ нг/мл. В группе контроля концентрация сывороточного ЛФ составила $337,81 \pm 28,89$ нг/мл, сывороточного Ф – $33,2 \pm 1,4$ нг/мл.

Далее при определении концентрации сывороточного лактоферрина и ферритина было установлено, что в основной группе применение трекрезана в дополнение к базисной химиотерапии вызывало более раннее (на 7–10 дней) повышение концентрации сывороточного лактоферрина (с $396,32 \pm 24,82$ до $4069,32 \pm 114,06$ нг/мл) и сывороточного ферритина (с $26,2 \pm 1,8$ до $439,47 \pm 16,3$ нг/мл) в сравнении с группой контроля: $1335,41 \pm 39,71$ и $279,47 \pm 14,3$ нг/мл соответственно (таблица).

Показатели крови женщин с раком молочной железы

Лабораторные показатели крови	Изучаемые группы пациентов				Референсные значения
	Контрольная группа, нг/мл		Основная группа, нг/мл		
	до химиотерапии	после химиотерапии	до химиотерапии	после химиотерапии + трекрезан	
ЛФ	$337,81 \pm 28,89$	$1335,41 \pm 39,71$	$396,32 \pm 24,82$	$4069,32 \pm 114,06^*$	до 1000 нг/мл
Ф	$33,2 \pm 1,4$	$279,47 \pm 14,3$	$26,2 \pm 1,8$	$439,47 \pm 16,3^*$	до 350 нг/мл
Общий белок	$58 \pm 1,4$	$60 \pm 1,3$	$59 \pm 2,6$	$74 \pm 1,4^*$	65–85 г/л
Мочевина	$1,8 \pm 0,4$	$2,4 \pm 1,1$	$2,0 \pm 0,9$	$6,6 \pm 1,5^*$	2,5–8,3 ммоль/л
Гемоглобин	$100 \pm 5,2$	$105 \pm 3,5$	$99 \pm 3,0$	$120 \pm 4,5^*$	110–165 г/л
Эритроциты	$3,5 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,5$	$4,5 \pm 1,0^*$	3,8–5,8 млн
Лейкоциты	$8,2 \pm 1,2$	$7,5 \pm 1,3$	$9,3 \pm 1,2$	$6,5 \pm 2,1^*$	3,5–10,0 тыс/мм
Лимфоциты	$48 \pm 2,0$	$40 \pm 1,6$	$46 \pm 2,8$	$28 \pm 1,3^*$	30 %

* $p < 0,05$

Одновременно с повышением уровня ЛФ и Ф у пациентов основной группы отмечалось более ранняя нормализация основных биохимических показателей крови, что отражалось на улучшении общего самочувствия пациенток, улучшалась переносимость цитостатической терапии, минимизировались часто возникающие осложнения после проведения неоадьювантной химиотерапии.

Заключение

Исследования показали, что уровень сывороточного ЛФ и Ф позволяет оценить состояние иммунитета у этой категории пациентов: чем выше концентрация ЛФ и Ф в начале заболевания, тем выше «иммунные силы» организма. При снижении иммунитета развивается состояние дезадаптации, которое приводит к ослаблению защитных (иммунных) сил организма. На таком этапе заболевание начинает усиленно прогрессировать, пациенты сильно слабеют, и базисная терапия, к сожалению, становится менее эффективной. Именно в этот период возникает явная потребность в повышении иммунных сил и уровня адаптации у данной категории пациентов. Результаты представленных исследований доказывают, что трекрезан как иммуномодулятор с адаптогенными свойствами активизирует защитные механизмы, восполняет эти недостающие лечебные эффекты.

Статья выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания 2023 г. № 075-01590-23-04.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Воронков М.Г., Дьяков В.М., Расулов М.М., Тимофеев В.В., Ивунин А.Н., Стамова Л.Г. Применение адаптогена трекрезана для повышения устойчивости к экстремальным температурам // Паллиативная медицина и реабилитация. 2003. № 3. С. 18–19.
2. Кузнецов И.А., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Логинов С.В., Намаканов Б.А. Средство, повышающее уровень лактоферрина в организме / Патент на изобретение RU № 2486894 от 11.05.2012. Б.И. № 19.
3. Кузнецов И.А., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Логинов С.В., Намаканов Б.А. Средство, модулирующее концентрацию ферритина в сыворотке крови. Патент на изобретение RU № 2486895 от 11.05.2012. Б.И. № 19.
4. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль ферритина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27102> (дата обращения: 12.07.2023).
5. Максимов М.Л., Аляутдин Р.Н. Эффективность и безопасность трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами // Терапия. 2017. № 2 (12).
6. Николаев А.А., Сухарев А.Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015. № 6. С. 25–30.
7. Нурбеков М.К., Расулов М.М., Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Беликова О.А. Трис-2(гидроксизтил) аммоний-2-метилфеноксисацетат – активатор синтеза мРНК аминоксил-тРНК-синтетазы // Доклады Академии наук. 2011. Т. 438. № 4. С. 559–561.
8. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Беликова О.А., Кизликов И.Г., Соколова А.В. Средство, стимулирующее экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы / Патент на изобретение RU 2429836 С1, 27.09.2011. Заявка № 2010112635/15 от 01.04.2010.
9. Расулов М.М., Стороженко П.А., Кузнецов И.А. Новые подходы к диагностике и лечению бронхолегочных заболеваний: монография // Lambert Academic Publishing, REHA GMBH, 66111, Saarbrücken, 2013, 166 с.
10. Kuznetsov I.A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Demanova I.F., Grigoryeva M.A., Kuraleva O.O., Lobanov O.Yu. Lactoferrin and ferritin in a laboratory control of a toxicity level of anti-tuberculosis drugs //

Journal of Global Pharma Technology Available Online at www.jgpt.co.in ISSN 0975-8542. 2016; 08(8):12-17. India.

11. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Bobkova S.N., Belikova O.A., Voronkov M.G. Tris-2(hydroxyethyl) ammonium 2-methylphenoxyacetate activates the synthesis of mRNA aminoacyl-tRNA synthetase // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2011. T. 438. № 1. C. 131–133.

References

1. Voronkov M.G., Dyakov V.M., Rasulov M.M., Timofeev V.V., Ivorin A.N., Stamova L.G. (2003) *Primenenie adaptogena trekrezana dlya povysheniya ustoychivosti k ekstremal'nym temperaturam* [The use of the adaptogen trecrezan to increase resistance to extreme temperatures] *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* [Palliative medicine and rehabilitation]. No. 3. P. 18–19.

2. Kuznetsov I.A., Storozhenko P.A., Voronkov M.G., Loginov S.V., Namakanov B.A. (2012) *Sredstvo, povyshayushchee uroven' laktoferrina v organizme* [A drug that increases the level of lactoferrin in the body] *Patent na izobretenie* [Patent for invention RU No. 2486894 of 11.05.2012]. B.I. No. 19.

3. Kuznetsov I.A., Storozhenko P.A., Voronkov M.G., Loginov S.V., Namakanov B.A. (2012) *Sredstvo, moduliruyushchee kontsentratsiyu ferritina v syvorotke krovi* [A drug modulating the concentration of ferritin in blood serum] *Patent na izobretenie* [Patent for invention RU No. 2486895 of 11.05.2012]. B.I. No. 19.

4. Kuznetsov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V., Kuraleva O.O. (2017) *Rol' ferritina v biologicheskikh sredakh cheloveka* [The role of ferritin in human biological environments] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. No. 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27102> (date of application: 12.07.2023).

5. Maksimov M.L., Alyautdin R.N. (2017) *Effektivnost' i bezopasnost' trekrezana. Immunomodulyator s adaptogennymi svoystvami* [The effectiveness and safety of trecrezan. Immunomodulator with adaptogenic properties] *Terapiya* [Therapy]. № 2 (12).

6. Nikolaev A.A., Sukharev A.E. (2015) *Laktoferrin i ego rol' v reproduksii (obzor literatury)* [Lactoferrin and its role in reproduction (literature review)] *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction]. No. 6. P. 25–30.

7. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A. (2011) *Tris-2(gidroksietil) ammoniy-2-metilfenoksiatsetat – aktivator sinteza mRNK aminoatsil-tRNK-sintetazy* [Tris-2(hydroxyethyl)ammonium-2-methylphenoxyacetate – activator of mRNA synthesis of aminoacyl-tRNA synthetase] *Doklady Akademii nauk* [Reports of the Academy of Sciences]. Vol. 438. No. 4. P. 559–561.

8. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A., Kizlikov I.G., Sokolova A.V. (2011) *Sredstvo, stimuliruyushchee ekspressiyu matrichnoy RNK triptofanil-tRNK-sintetazy* [Agent stimulating the expression of matrix RNA tryptophanyl-tRNA synthetase] *Patent na izobretenie* [Patent for invention RU 2429836 C1, 27.09.2011]. Application no. 2010112635/15 dated 01.04.2010.

9. Rasulov M.M., Storozhenko P.A., Kuznetsov I.A. (2013) *Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu bronkholegochnykh zabolevaniy: monografiya* [New approaches to the diagnosis and treatment of bronchopulmonary diseases: monograph] *Lambert Academic Publishing* [Lambert Academic Publishing, REHA GMBH, 66111, Saarbrücken]. P. 166.

10. Kuznetsov I.A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Demanova I.F., Grigoryeva M.A., Kuraleva O.O., Lobanov O.Yu. (2016) Lactoferrin and ferritin in a laboratory control of a toxicity level of anti-tuberculosis drugs. *Journal of Global Pharma Technology Available Online at www.jgpt.co.in ISSN 0975-8542. 2016; 08(8):12–17. India.*

11. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Bobkova S.N., Belikova O.A., Voronkov M.G. (2011) Tris-2(hydroxyethyl)ammonium 2-methylphenoxyacetate activates the synthesis of mRNA aminoacyl-tRNA synthetase. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. T. 438. № 1. C. 131–133.