

АКТИВНОСТЬ МАРГАНЕЦСОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Саптарова Л.М.¹, Бикметова Э.Р.¹, Байбурина Г.А.¹, Имельбаева Э.А.¹, Байбурина Д.Э.¹, Тухбатова А.В.¹, Бикметов К.А.¹, Галимов Ш.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Аннотация. В статье предоставлены данные изучения изменений активности марганецсодержащей супероксиддисмутазы в сыворотке крови 60 больных раком молочной железы 1–4-й стадии и 15 здоровых женщин. У пациенток с раком молочной железы 1–2-й стадии медиана активности фермента была сопоставима с нижней границей референсных значений показателя, а в сравнении с данными контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению: при этом у больных с раком молочной железы 3–4-й стадии активность фермента превышала как верхнюю границу референсных значений, так и показатели контрольной группы. Ранжирование данных пациентов внутри групп по степени активности фермента показало, что более чем у 70% пациентов с 1–2-й стадией заболевания отмечалась низкая активность супероксиддисмутазы 2-го типа, составляющая 86% от нижней границы референсных значений. На ранних стадиях рака молочной железы параллельно с индукцией окислительного стресса происходит мобилизация антиоксидантной защиты, что сопровождается снижением емкости этой системы. В группе пациентов с раком молочной железы 3–4-й стадии у большей части (54,2% наблюдений) отмечалась активность фермента, в 1,7 раза превышающая верхнюю границу референсных значений. Выявленные различия в активности фермента при раке молочной железы могут быть полезны при установлении стадии опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, супероксиддисмутазы, антиоксидант.

ACTIVITY OF MANGANESE-CONTAINING SUPEROXIDE DISMUTASE IN BREAST CANCER

Saptarova L.M.¹, Bikmetova E.R.¹, Bayburina G.A.¹, Imelbaeva E.A.¹, Bayburina D.E.¹, Tukhbatova A.V.¹, Bikmetov K.A.¹, Galimov Sh.N.¹

¹Bashkir State Medical University Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Annotation. The article provides data on the study of changes in the activity of copper-containing superoxide dismutase in the blood serum of 60 patients with stage 1–4 breast cancer and 15 healthy women. In patients with stage 1–2 breast cancer, the median enzyme activity was comparable to the lower limit of the reference values of the indicator, and in comparison with the data of the control group, there was a downward trend: at the same time, in patients with stage 3–4 breast cancer, the enzyme activity exceeded both the upper limit of the reference values and the indicators of the control group. Ranking of these patients within groups according to the degree of enzyme activity showed that more than 70% of patients with stage 1–2 of the disease had low activity of type 2 superoxide dismutase, amounting to 86% of the lower limit of the reference values. In the early stages of breast cancer, in parallel with the induction of oxidative stress, the mobilization of antioxidant protection occurs, which is accompanied by a decrease in the capacity of this system. In the group of patients with stage 3–4 breast cancer, the majority (54.2% of cases) had enzyme activity 1.7 times higher than the upper limit of the reference values. The revealed differences in enzyme activity in breast cancer may be useful in determining the stage of the tumor process.

Keywords: breast cancer, Superoxide dismutase, antioxidant.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в мире среди злокачественных новообразований, диагностируемых у женщин. Разработка биомаркеров, которые могли бы решить проблему прогнозирования прогрессии опухоли, представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной онкологии и лабораторной диагностики. Рост и развитие рака молочной железы сопровождаются увеличением

концентрации продуктов перекисного окисления липидов, и содержание продуктов его окисления зависит от степени дифференцировки опухоли. Одним из клинически важных биомаркеров инвазивного прогрессирования опухоли является антиоксидантный фермент марганецсодержащая супероксиддисмутаза [1, 2].

Супероксиддисмутаза (СОД) – один из ключевых антиоксидантных ферментов, которые присутствуют во всех клетках организма человека. В зависимости от металла, содержащегося в активном центре фермента, существует несколько изоформ фермента – цинк-, медь-, марганец-, железо-, никельсодержащие супероксиддисмутазы. В организме человека и млекопитающих встречаются 3 типа супероксиддисмутазы: тип СОД1 (ZnСОД) – он является димером, находится в цитоплазме, содержит цинк как структурный компонент и медь в активном центре; СОД2 (MnСОД) – тетрамерный фермент, находится в митохондриях, содержит марганец Mn(II) или Mn(III) в активном центре; СОД3 (CuСОД) – внеклеточный тетрамерный фермент, в активном центре находится медь.

В организме здорового человека всегда соблюдаются окислительный баланс, динамическое равновесие между уровнем продукции свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы защиты, что необходимо для нормального функционирования клетки и обеспечивает ее безопасность в целом [2, 3].

СОД в окислительно-восстановительной реакции защищает клетку от чрезвычайно активного окислителя супероксидного анион-радикала (O_2^-), катализируя химическую реакцию его диспропорционирования в кислород и пероксид водорода (H_2O_2), и таким путем способствует ингибированию воспалительного процесса и окислительной модификации белков [3, 4].

Однако значительное увеличение активности MnСОД приводит к атаке тиоловых и аминогрупп, к избыточной продукции активных форм кислорода, запуску циклической цепной реакции инициации и развитию цепи перекисного окисления липидов (ПОЛ). Повышение его уровня приводит к снижению главных ферментов детоксикации перекиси водорода, каталазы, глутатионпероксидазы, миелопероксидазы, пероксиредоксина и других высокоактивных антиоксидантных систем и вызывает образование высокотоксичных продуктов ПОЛ (альдегидов, кетонов, спиртов), значительное накопление которых приводит к повреждению целостности мембран [5, 6, 7]. Перечисленные ферменты детоксикации перекиси водорода контролируют уровень цитокин-индуцированных пероксидов, участвующих в передаче клеточных сигналов, и истощение их пула приводит к развитию клеточной дисфункции [5]. Так, например, MnСОД в опухолевых клетках превращает супероксид в перекись водорода, которая активирует сигнальный путь ERK1/2, способствуя

миграции опухолевых клеток, и тирозинкиназу FAK (киназу фокальной адгезии), чтобы способствовать адгезии опухолевых клеток [6, 7].

Окислительный стресс наблюдается на всех этапах реализации опухолевой генетической программы и вызывает повреждение мембран клеток и митохондрий, липидов, белков, приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза, нуклеотидной последовательности дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), сопровождается вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки. Активные формы кислорода нарушают клеточную рецепцию и позволяют опухолевым клеткам уклоняться от распознавания иммунной системой, однако высокий уровень окислительного стресса избирательно оказывает токсическое действие на раковые клетки [5, 8, 9].

Цель исследования: изучить активность ключевого фермента антиоксидантной защиты марганецсодержащей супероксиддисмутазы при раке молочной железы.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 60 женщин в возрасте от 35 до 83 лет. Контрольную 1-ю группу составили 15 здоровых женщин. Онкобольные, поступившие на лечение в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) г. Уфы с октября 2021 года по ноябрь 2023 года, были разделены на две опытные группы: пациентки с РМЖ 1–2-й стадии (n=21) – 2-я группа, пациентки с РМЖ 3–4-й стадии (n=24) – 3-я группа. Все обследуемые лица дали информированное согласие на проведение исследования.

Для исследования активности MnСОД использовали венозную кровь, полученную утром натощак. После ретракции сгустка пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку отбирали в микрокуветы. Исследования проводили «сэндвич»-вариантом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Для анализа полученных данных использовали стандартный пакет программ Statistica 8.0. Описательная статистика данных представлена в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75%). Статистическую значимость различий определяли, используя непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и множественное сравнение средних рангов для всех групп. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что у пациенток с РМЖ 1–2-й стадии медиана активности MnСОД сопоставима с нижней границей референсных значений показателя, а в сравнении с данными контрольной группы наблюдается тенденция к снижению. У больных с РМЖ 3–4-й стадии активность фермента превышала как верхнюю

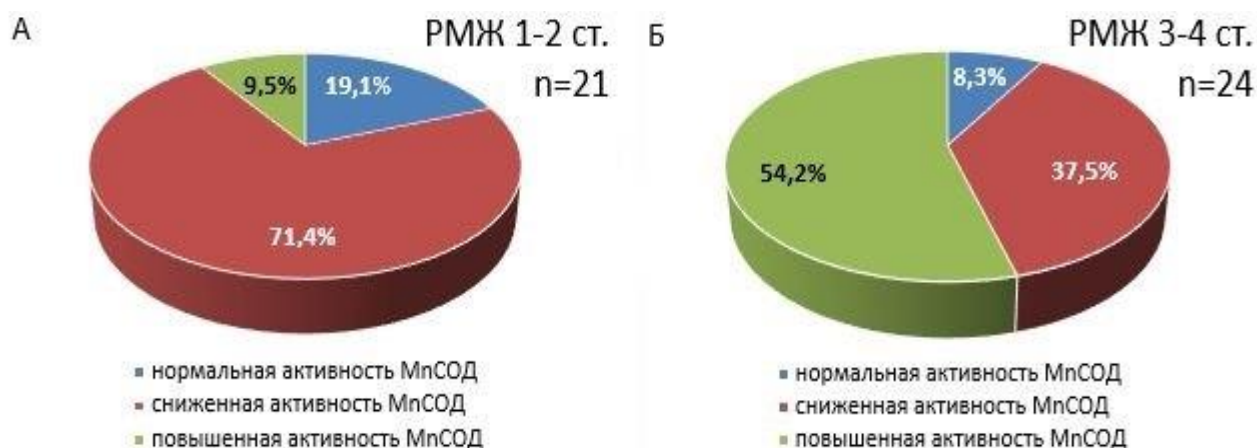
границу референсных значений, так и показатели контрольной группы (с разницей 54%, $p=0,041$).

Таблица 1

Активность MnСОД у пациенток с раком молочной железы

Референсные значения	Группы пациенток			p
	1-я группа контрольная, n=15	2-я группа РМЖ 1–2-й стадии, n=20	3-я группа РМЖ 3–4-й стадии, n=24	
1190–1990 Ед/л	1503,1 (1455,9–1567,1)	1068,3 (1005,8–1358,2)	2326,8 (886,1–3388,0)	$p_{1-2}=0,139$ $p_{1-3}=0,895$ $p_{2-3}=0,041$
Примечание: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между соответствующими группами, критерий Краскела–Уоллиса, множественное сравнение средних рангов для всех групп				

Для более детального анализа данные пациентов с РМЖ 1–2-й и 3–4-й стадий внутри групп были ранжированы по степени активности MnСОД. В каждой группе, таким образом, были выделены по 3 подгруппы: с нормальной, сниженной и повышенной активностью фермента (относительно референсных значений). Показатели сгруппировались следующим образом (рисунок).



Доля пациентов с РМЖ 1–2-й стадии (А) и 3–4-й стадии (Б) с разной степенью активности фермента MnСОД, в % по отношению к общему числу пациенток в группах

Доля пациентов с активностью MnСОД, соответствующей референсным значениям, была в обеих опытных группах сопоставима друг с другом (рис. А, Б), а медианы активности фермента статистически значимых различий не имели (табл. 2).

Почти у $\frac{3}{4}$ пациентов (71,4%) с 1–2-й стадией заболевания отмечалась низкая активность фермента (рис. А), составляющая 86% от нижней границы референсных значений, что имело статистически значимые различия как с подгруппой больных с нормальным уровнем активности MnСОД ($p=0,019$), так и с повышенным ($p=0,022$) (табл. 2). Такое снижение, вероятнее всего, связано со снижением емкости этой системы, вызванной

напряжением защитных антиоксидантных механизмов. Незначительное повышение активности марганецсодержащей супероксиддисмутазы, отмеченное у небольшой части пациентов с РМЖ 1–2-й степени, по данным литературы, активирует иммунную систему, защищает клетку от повреждения супероксид-анионами за счет уменьшения клеточной пролиферации: MnСОД ингибирует опухолевые клетки, оказывает подавляющее действие на андроген-позитивные клетки рака молочной железы человека [10].

В группе пациентов с РМЖ 3–4-й стадии в 54,2% наблюдений фиксировалась самая высокая активность фермента: медиана показателя достигла 3388,0 (3280,0–3475,6) Ед/л и в 1,7 раза превысила верхнюю границу референсных значений (табл. 2, рис. Б). В этой же группе больных фиксировалась и самая низкая медиана активности MnСОД: 855,4 (855,4–915,9) Ед/л. Доля пациентов с такими показателями была значительна и составила 37,5%. Статистическая значимость различий между группами и подгруппами приведена в таблице 2.

Таблица 2

Степень активности MnСОД в зависимости от стадии рака молочной железы

Группа пациенток	Активность MnСОД, Ед/л		
	1 – нормальная	2 – пониженная	3 – повышенная
РМЖ 1–2-й стадии, n=21	n=4	n=15	n=2
	1809,2 (1561,5–1854,7)	1023,7 (879,2–1068,3)	2270,8 (2181,7–2360,0)
		p₁₋₂=0,019	p ₁₋₃ =1,0 p₂₋₃=0,022
РМЖ 3–4-й стадии, n=24	n=2	n=9	n=13
	1606,4 (1456,3–1756,5)	855,4 (855,4–915,9)	3388,0 (3280,0–3475,6)
	p _{м-у} =0,355	p_{м-у}=0,007 p₁₋₂=0,048	p_{м-у}=0,027 p₁₋₃=0,040 p₂₋₃<0,001
Примечание: p _{м-у} – статистическая значимость различий между показателями пациентов в опытных группах с РМЖ 1–2-й и РМЖ 3–4-й стадий, критерий Манна–Уитни; p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ – статистическая значимость различий между показателями в подгруппах пациентов с разной степенью активности фермента, критерий Краскела–Уоллиса, множественное сравнение средних рангов для всех групп			

На поздних стадиях РМЖ наблюдается экспрессия активности MnСОД, что может свидетельствовать о наличии метастатического процесса и прогрессировании заболевания. Увеличение фермента антиоксидантной защиты MnСОД указывает на увеличение активных форм кислорода, которые активируют множество сигнальных путей, участвующих в росте новообразований молочной железы [5, 6, 7]. Так, в ходе реакции диспропорционирования супероксида происходит увеличение внутриклеточной концентрации H₂O₂, что усиливает окислительное повреждение ткани, поскольку в присутствии активаторов (металлов) пероксид водорода мгновенно превращается в гидроксильный радикал (•ОН), обладающий наивысшей реакционной способностью и являющийся самым токсическим и опасным веществом среди

всех активных форм кислорода [5]. Повышение активности MnСОД у онкологических больных может быть связано с проводимой интенсивной химиотерапией, сопровождающейся повышением уровня оксида азота, который проявляет цитотоксическое действие, приводящее к различным токсическим эффектам, возникающим как в поздних стадиях заболевания, так и в ходе химиотерапии [11].

Значительное снижение активности фермента MnСОД, наблюдаемое у части больных, указывает на истощение антиоксидантных защитных механизмов и возможное прогрессирование онкозаболевания с развитием метастазов и уменьшением выживаемости больных с раком молочной железы.

Заключение

Выявленные различия в активности фермента MnСОД при раке молочной железы могут быть полезны при установлении стадии опухолевого процесса.

Список литературы

1. Муравлёва Л.Е., Сирота В.Б., Жумакаева С.С., Понамарева О.А., Кабилдина Н.А., Ключев Д.А. Окислительный стресс при раке молочной железы // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28590> (дата обращения: 21.02.2024).
2. Саптарова Л.М., Имельбаева Э.А., Тухбатова А.В., Галимов Ш.Н., Муфазалова Н.А. Содержание цитокинов в крови у пациенток при различных стадиях рака молочной железы // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103. №4. С. 947–954.
3. Герасименко М.Н., Титова Н.М., Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Перетока Е.С. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы в эритроцитах больных раком почки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154. №12. С 692-694.
4. Oka S., Hirai J., Yasukawa T., Nakahara Y., Inoue Y.H. A correlation of reactive oxygen species accumulation by depletion of superoxide dismutases with age-dependent impairment in the nervous system and muscles of *Drosophila* adults // Biogerontology. 2015. Vol. 16, Is. 4. P. 485-501. DOI: 10.1007/s10522-015-9570-3.
5. Шлапакова Т. И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии // Биоорганическая химия. 2020. Т. 46, № 5. С. 466-485. DOI: 10.31857/S013234232005022X.
6. Ma S., Fu A., Lim S., Chiew G.G.Y., Luo K.Q. MnSOD mediates shear stress-promoted tumor cell migration and adhesion // Free Radical Biology and Medicine. 2018. Is. 129. P. 46-58. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.004.

7. Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. 2020. Т. 162. № 4. С. 507-528. DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.
8. Абдуразакова Х. Н., Магомедов М. Г., Омарова С. О., Гасанова З. М. Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы) // Лечащий врач. 2022. Т. 1. № 25. С. 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007.
9. Баштанова А.А. Влияние активных форм кислорода на канцерогенез // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5-3. С. 23-26. URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=2185> (дата обращения: 21.02.2024).
10. Зикиряходжаев А.Д., Феденко А.А., Старкова М.В., Суркова В.С., Седова М.В. Возможности лекарственной терапии андроген-позитивного рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20. №1. С. 123–132. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132.
11. Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Сытов А.В. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у онкологических больных // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66. № 7. С 401-406. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406.