УДК 618.19-616-006: 577.118-122.3

Тарханов А.А., Дорофеев А.В., Ковальчук Л.А.

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ОБМЕНА И СПЕКТРА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН

ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург, Россия;

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

ГОУ Институт экологии РиЖ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Всемирная организация здравоохранения констатирует неуклонный рост числа женщин, больных различными формами мастопатии. Обнаруженные у больных женщин дисбаланс микро- и макроэлементного обмена и нарушения в формировании внутриклеточного фонда аминокислот в сыворотке крови указывают на их прямое или косвенное участие в развитии фиброаденомы молочной железы, что даёт основание использования их в лечении, в диагностике и патогенетической терапии доброкачественных и злокачественных новообразований.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, аминокислоты, доброкачественные заболевания молочных желёз.

Введение

Последние десятилетия проблемой клинической маммологии (и хирургии) является диагностика и лечение больных с новообразованиями молочных желёз, что связано с высокими темпами роста распространённости данного заболевания. Внимание онкологов к этой патологии определяется тем, что она зачастую является фоном для последующего возникновения рака молочной железы (РМЖ) [1, 2, 4, 8, 11, 19]. Риск развития рака у женщин с мастопатией в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. Первое место в мире среди новообразований у женщин занимает рак молочной желёзы [2, 8, 11, 18]. Именно злокачественные опухоли молочной железы (17,2 %) являются главной причиной женской смертности от онкологических заболеваний в России.

В период с 2000 по 2010 годы уровни заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний в Свердловской области превышали таковые по стране в целом, в связи с чем эта проблема входит в ранге приоритетной, тем более, что рак молочной железы занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения (11,8 %) [22]. На медико-демографическую ситуацию в регионе оказывают влияние санитарно-гигиенические факторы: химическая и радиационная нагрузки, уровень социального благополучия, социальная напряженность, экономическое и промышленное развитие территории [6, 17]. В структуре причин смертности населения от злокачественных новообразований рак молочной железы занимает третье место 8,5 %. [7]. Именно поэтому охрана здоровья женщин в условиях экологически неблагополучного Уральского региона стала чрезвычайной проблемой своевременной диагностики и профилактики новообразований.

Функционирование молочной железы регулируется множеством эндокринных и метаболических процессов. Поиск специфических веществ, направленных на активацию и инактивацию ключевых биохимических компонентов опухолевой трансформации, а также и на поддержание метаболического гомеостаза организма, в том числе и эффекторов врождённого противоопухолевого иммунитета, обращает нас к исследованию аминокислот и микроэлементов. Сегодня востребован поиск принципиально новых подходов, так как экстенсивное наращивание мощности молекулярно-эпидемиологических исследований в последние годы, к сожалению, не принесло ожидаемых результатов, поэтому идентификация неизвестных ранее звеньев патогенеза этой болезни является важнейшим направлением медицины и фармакологии.

Роль макро- и микроэлементов (МЭ) в организме многообразна. Представляет определённый интерес специфичность биогенных элементов обмена тканей опухолей, участвующих в процессах пролиферации и апоптоза клеток, в иммунных реакциях, и присутствующих в активных центрах гормонов [10, 16, 26, 28, 35]. Многочисленные продукты онкогенов являются металлозависимыми ферментами. Существуют многочисленные данные об избирательной функции МЭ в патогенезе различных хронических заболеваний [20, 26, 30]. Возможные взаимодействия МЭ и витаминов касаются точек воздействия на механизмы апоптоза и дифференцировки, в основе которых лежат процессы экспрессии рецепторов к различным цитокинам и факторам роста [32, 33, 34].

Опухолевый рост тканей сопровождается развитием целого ряда нарушений в метаболических процессах, в регуляции активности которых значительная роль принадлежит аминокислотам (АК) и их производным [15, 20, 21, 30, 37]. Аминокислоты, входящие в состав цитокинов и пептидов, осуществляют регуляцию репаративных процессов в тканях организма за счёт стимуляции клеточной пролиферации или её торможения при апоптозе [23, 24, 36]. Исследователями [14, 15] показано, что аминокислоты или их производные являются эндогенными регуляторами активности процессов пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток, а некоторые дериваты и антиметаболиты этих соединений способны индуцировать репрограммирование «дефектных» клеток и апоптоз.

Как уже отмечалось, функционирование молочной железы регулируется множеством эндокринных и метаболических процессов, что предполагает возможность использовать в диагностике и в патогенетической терапии новообразований не только цитостатики, но и более физиологичные МЭ и АК [13, 18].

В настоящий момент накопленные результаты лабораторных исследований биогенных макро- и микроэлементов и аминокислотного фонда сыворотки крови женщин, несомненно расширяют понимание механизмов патогенеза доброкачественных заболеваний молочной железы и использование их в терапии и реабилитации данных больных.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены клинические наблюдения за больными и соматически здоровыми женщинами. Возрастной диапазон пациенток – от 22 до 41 года. Для проведения исследований были сформированы две группы. В контрольную группу (n=18) включены соматически здоровые пациентки, не обращавшиеся в лечебные учреждения в течение последнего года, не имеющие онкологической патологии в анамнезе. Вторую группу (n=19) составили женщины с доброкачественным заболеванием молочных желёз, классифицируемым согласно гистологической классификации доброкачественных опухолей (ВОЗ,1984) как фиброаденома молочной железы (ФА). При пальпации определяется плотный узел с чёткими границами, подвижный, безболезненный, без кожных симптомов.

Тактика лечения – секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. Все диагнозы подтверждены гистологически. Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика во всех случаях позволяют подтвердить диагноз. Всем женщинам проведено полное исследование сыворотки крови на содержание биогенных макро- и микроэлементов и аминокислотный спектр. Кровь для анализа получена из локтевой вены.

Содержания микроэлементов: Fe, Ca, Mg, Mn, Sr, Co, Zn, Cu, Cd, Pb сыворотке крови женщин исследовали методом атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрофотометре “AAS-3” (Германия) и на приборе “Analyst 1000” фирмы Perkin Elmer (США). Результаты выражали в мг/л.

Аминокислотный спектр крови определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе “AAA–339M” (Чехия). Для каждого исследуемого образца на хроматограмме прописывался весь спектр свободных аминокислот и определялась концентрация каждой из них в мкмоль/л.

В качестве дополнительного интегрального показателя, отражающего уровень патологического белкового метаболизма, использовали метод определения молекул средней массы (МСМ) в крови [3, 9].

Исследование крови на МСМ проводили сразу после взятия пробы. Определяли оптическую плотность против дистилированной. воды при 254 нм. и 280 нм на спектрофотометре “Specord M-40” фирмы CARL ZEISS JENA (Германия). Результаты реакции выражены в единицах оптической плотности.

Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием прикладных программ MS Excel 2003 и Statistica (версия 6.0). При оценке однородности групп и достоверности различий средних между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-тест Манна-Уитни. Взаимозависимость между рядами оценивали с помощью рангового анализа сопряжённости по Спирмену. Различия между сравниваемыми выборками считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Содержание эссенциальных МЭ в сыворотке крови всех здоровых обследованных женщин находится в пределах референтных показателей обмена макро- и микроэлементов. Однако, развитие ФА у женщин сопровождается перераспределением пула эссенциальных и токсичных МЭ: железа, кальция, марганца, меди, магния, кадмия, свинца, кобальта и стронция, что свидетельствует о связи дисбаланса этих микроэлементов с развитием патогенеза мастопатии ($p<0,05$).

Анализ макро- и микроэлементов в сыворотке крови у женщин с фиброаденомой молочной железы в сравнении со здоровыми пациентами показал тенденцию к возрастанию концентрации Zn на 72 % ($p=0,031$), Fe– на 66 % ($p=0,013$), Ca на 53 % ($p=0,014$), Mn на 140 % ($p=0,015$). Содержание Fe – важнейшего эссенциального МЭ, обладающего косвенной генотоксичностью при высоких концентрациях, в сыворотке крови женщин с фиброаденомой возросло (рис. 1). Избыточная нагрузка Fe чревата риском возникновения опухоли [38]. Контроль за марганцем важен, ибо, несмотря на эссенциальные функции в организме, этот металл может проявиться в качестве потенциального генотоксического фактора [27]. Повышенные концентрации цинка и марганца выступают кофакторами онкобелков и продуктов опухоль-супрессорных генов, протеиназ, участвующих в метастазировании опухолей. У женщин (ФА) средний уровень цинка достоверно возрастает при умеренной тенденции к снижению поступления в кровь меди ($p=0,038$) (рис.1). Взаимодействие обоих биоэлементов имеет клиническое значение. Наблюдается рост содержания цинка у женщин с мастопатией, что усугубляет нарастание дисплазии. И, по мнению ряда исследователей, необдуманное назначение препаратов цинка, особенно в высоких дозах, больным с новообразованиями может провоцировать дальнейший рост опухоли [32]. У здоровых женщин отмечено повышенное содержание ксенобиотиков в сыворотке крови. Наблюдается тенденция к их возрастанию и у больных ФА: кадмия в 2 раза, свинца в 1,7 раза, кобальта и стронция в 1,25 раза (рис. 1). Известно, что многочисленные продукты онкогенов являются металлозависимыми ферментами. В данном контексте роль МЭ в регуляции противоопухолевого иммунитета является ощутимо заметной. Возрастание концентрации Cd подавляет экспрессию проапоптического белка p53, что ведёт к повышенной скорости роста опухоли [25].

Кадмий способен также замещать цинк в некоторых ферментах, вызывая окислительный стресс клетки, приводящий к апоптозу опухолевых клеток [33]. Ионы Pb индуцируют свободнорадикальные процессы, лежащие в основе повреждения опухоль-супрессорных генов. Свинец может выступать и как апоптогенный, и как некротический стимул [29]. Кобальт, как генотоксичный металл, способен подавлять репарацию ДНК и обладает комутагенными эффектами с кадмием и свинцом [33]. Вышеотмеченные результаты исследований однозначно свидетельствуют об активной роли микроэлементного обмена в организме при развитии доброкачественной опухоли молочной железы (рис. 1).

Определения молекул средней массы – маркёра эндогенной интоксикации, распространённого неспецифического синдрома показали в крови женщин с доброкачественной опухолью молочной железы преобладающее нарастание уровня эндогенной интоксикации, вызванной интенсивным процессом деградации белковых молекул и физиологически активных соединений. Так, у практически здоровых женщин уровень МСМ в сыворотке крови не превышал 0,145 + 0,01 единиц. У всех обследованных больных ФА наблюдается активация протеолиза: содержание МСМ (0,240 + 0, 003 ед.) статистически достоверно повышено ($p<0.05$), что свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях у данного контингента больных. Нарастающий протеолиз может быть одним из патогенетических факторов опухолевого процесса. Отмечено наличие положительной корреляционной связи между нарастающими процессами эндогенной интоксикации и концентрацией Zn, Mn, Fe ($r = 0,902$, $p = 0,037$). Появление повышенного содержания МСМ в крови женщин является прогностически неблагоприятным показателем, указывающим на менее благоприятное течение заболевания, так как в состав МСМ входят продукты деградации, обладающие эндотоксическими свойствами [12].

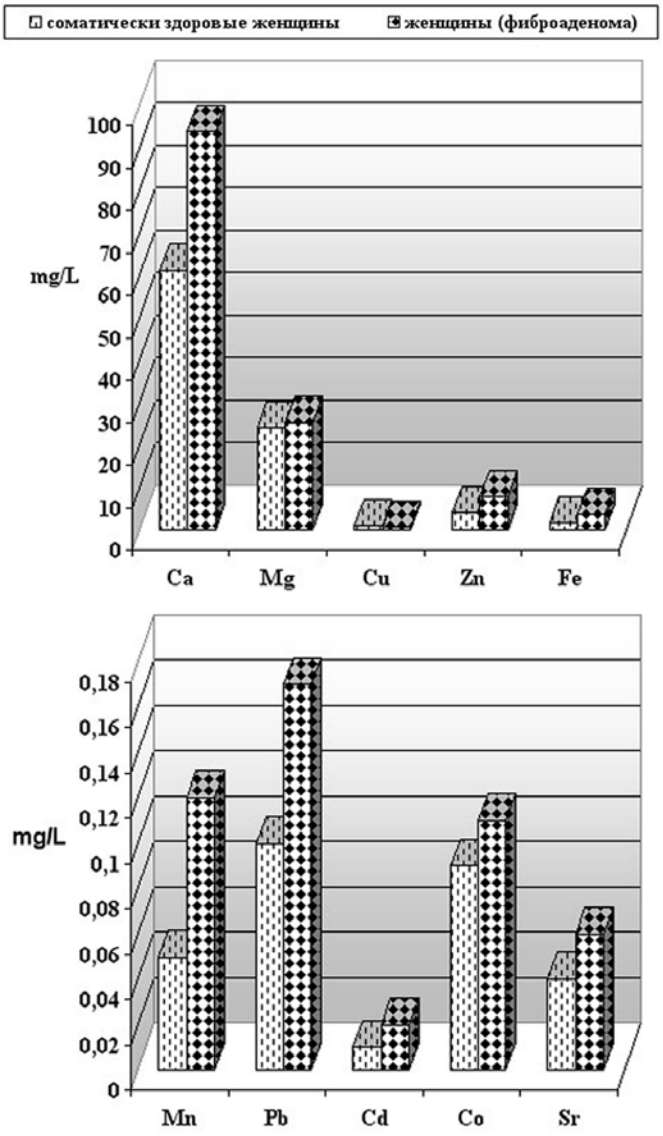

Рис. 1. Макро- и микроэлементы в сыворотке крови здоровых женщин и с фиброаденомой молочной железы

Известно, что АК – являясь структурными элементами молекул белков и пептидов, сами обладают модулирующими свойствами в отношении основных физиологических процессов (пролиферации, апоптоза) [5, 23]. Аминокислотный спектр сыворотки крови у всех женщин представлен 25 свободными аминокислотами и их производными. Установлено, что изменения по суммарному содержанию аминокислот в сыворотке крови между группой соматически здоровых (2222,1 + 59,64 мкмоль/л) и группой женщин с доброкачественными новообразованиями молочных желёз (2178,7 + 136,03 мкмоль/л) были незначительными и статистически недостоверными ($p = 0,943$) (рис. 2). Блокирование катаболизма АК обусловливает их накопление и последующее включение на синтез ферментов, необходимых для поддержания высокой интенсивности роста и деления опухоли [5, 23, 37].

В группе женщин с ФА достоверно возрастает содержание заменимых АК, участвующих в создании иммунологической толерантности: высокомолекулярных аминокислот: глутаминовой – в 5,1 раза ($p=0,0001$), аспарагиновой в 2 раза ($p = 0,0346$), цитрулли-

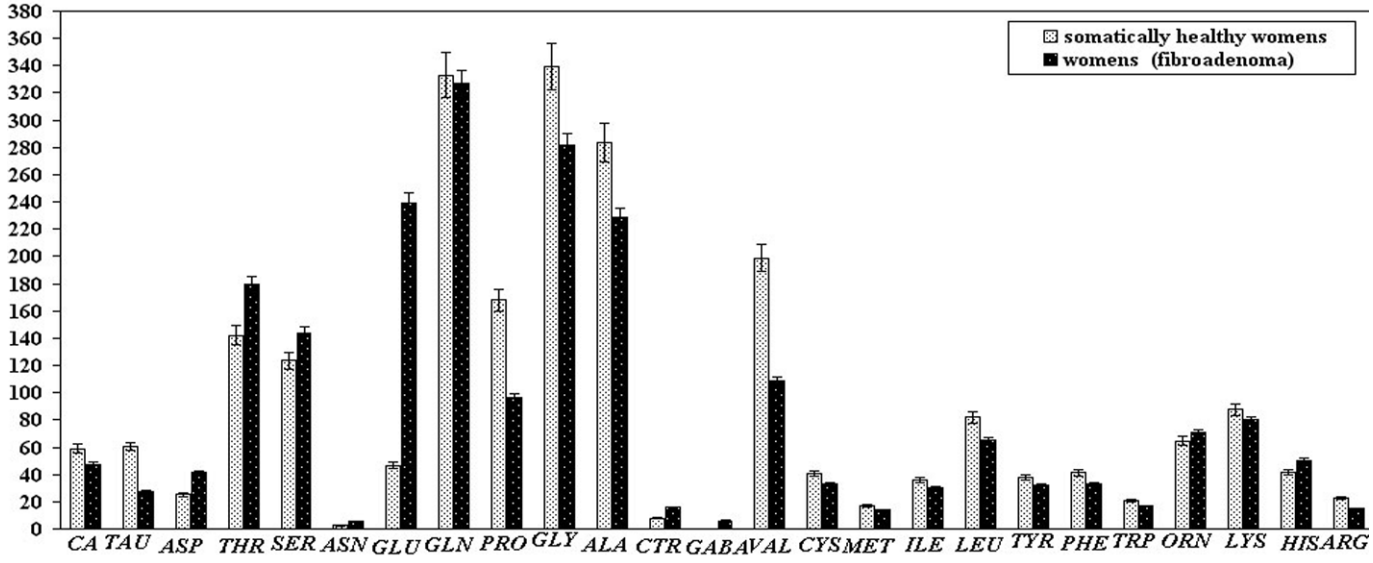

Рис. 2. Фонд свободных аминокислот (мкмоль/л) в сыворотке крови здоровых женщин и с фиброаденомой молочной железы

на в 2 раза (p = 0,0038). Содержание пролина падает на 43,5% (p = 0,0011). Отмечается тенденция к снижению аланина на 19,5% (p = 0,0485) и глицина на 17% (p = 0,0485). Значительно снижается концентрация таурина (в 2,2 раза, p = 0,0263), участвующего в подавлении активизировавшихся перекисных процессов (рис.2.).

Степень альтерации АК баланса в сыворотке крови зависит от стадии развивающегося патологического процесса. Так, в сравнении со здоровыми в группе женщин с доброкачественными новообразованиями наблюдали снижение суммарной концентрации незаменимых АК на 14%. Тенденция к развитию гипоаминоацидемии связана и с активным участием АК в ликвидации энергодефицита и избирательным использованием их на пластические нужды [15, 20, 31]. Исследования показали достоверное увеличение концентрации незаменимых аминокислот, повышающих энергообеспечение и участвующих как в синтезе белков, так и в процессах детоксикации: треонина на 36,6% (p = 0,0015) и гистидина на 30% (p = 0,0485) (рис. 3).

Достоверно снижается уровень незаменимой аминокислоты лейцина на 35% (p = 0,0290), валина на 45% (p=0,006) и прослеживается тенденция к обеднению пула серосодержащей АК: метионина на 40% (p = 0,0415) (рис. 3.). Наблюдается тенденция к снижению содержания АК (аргинина, лизина), участвующих в процессах апоптоза и замедляющих развитие и рост опухоли. Опухолевый процесс сопровождается дисбалансом свободных аминокислот при возрастании концентраций генотоксичных МЭ: марганца, свинца, кадмия, кобальта в сыворотке крови женщин.

У здоровых женщин способность поддерживать физиологические функции обусловлена межсистемной кооперацией азотистого и микроэлементного обмена. Так, ранговый корреляционный анализ выявил в сыворотке крови здоровых женщин статистически достоверную положительную связь между содержанием железа и таурина (r = 0,8143; p = 0,014), магния и глутаминовой кислоты (r = 0,785; p = 0,021), кальция и глутаминовой кислоты (r = 0,761; p = 0,028), кобальта и пролина (r = 0,724; p = 0,042), кадмия и цистина (r = 0,775; p=0,024) и сильные отрицательные связи между уровнями меди и триптофана (r = - 0,722; p = 0,043), кобальта и орнитина (r = -0,724; p= 0,042), кадмия и таурина (r = -0,725; p = 0,041), кадмия и аспарагиновой кислоты (r = -0,901; p = 0,002) (табл. 1).

Корреляционный анализ выявил вытеснение ряда связей, характеризующих формирование состояния АК фонда у женщин с ФА и формирование у них новых нетипичных связей. Установлено, что содержание железа в сыворотке крови женщин с ФА находится в прямой корреляционной зависимости с содержанием триптофана (r = 0,900; p = 0,037). В то же время уровень содержания Fe в сыворотке крови не лимитирован метаболизмом заменимых АК – пролина, цистина и незаменимой – лейцина, что подтверждает отрицательная корреляция между ними (r = -0,900; p = 0,037).

Статистически значимые положительные корреляционные связи отмечены между кобальтом и незаменимой аминокислотой аргинином (r = 0,974; p = 0,005) и гидрофобной аминокислотой аланином (r = 0,900; p = 0,037), что отражает возможность снижения функциональной активности этих АК. Накопление экотоксичного кобальта влечёт за собой утилизацию триптофана (r = - 0,900; p = 0,037) в сыворотке крови.

Содержание глицина находится в обратной зависимости от концентрации высокотоксичного ксенобиотика кадмия (r = -0,894; p = 0,041). Известно, что при избытке кадмия происходит обеднение организма животных медью и они погибают [26].

Таблица 1

Корреляционные связи между содержанием МЭ и спектром АК в сыворотке крови у соматически здоровых женщин (Ранговый анализ сопряжённости по Спирмену)

Корреляционные пары	r (Spearman)	p-level
Ca Glutamic acid	0,761905	0,028
Mg Glutamic acid	0,785714	0,021
Fe Taurine	0,814386	0,014
Cu Tryptophan	-0,722944	0,043
Co Ornithine	-0,724267	0,042
Co Proline	0,724267	0,042
Cd Cysteine	0,775971	0,034
Cd Taurine	-0,725908	0,041
Cd Aspartic acid	-0,901127	0,002

Следует отметить достоверное отсутствие корреляционных связей эссенциальной меди с аминокислотным пулом сыворотки крови у женщин с доброкачественной опухолью. Отмечается наличие сильной отрицательной связи между содержанием цинка и аспарагина (r= -0,974; p = 0,005). Содержание валина, цистеиновой кислоты (r= -0,974; p = 0,005), гистидина (r= -0,894; p=0,04) и гамма-аминомасляной кислоты (r= -0,921; p = 0,02) находятся в обратной зависимости от концентрации ионов свинца в организме женщин.

Корреляционный анализ показал, что регуляторные связи в системе метаболических процессов микроэлементного и азотистого обмена в патогенезе новообразований подвержены и качественным, и количественным изменениям.

Заключение

У женщин с фиброаденомой молочной железы имеют место нарушения гомеостаза в виде дефицита фонда незаменимых аминокислот, дисбаланса биогенных элементов, повышения уровня эндотоксинов в крови. Обнаруженные изменения концентраций микроэлементов в сыворотке крови и их селективная взаимосвязь с содержанием отдельных аминокислот указывают на их прямое или косвенное участие в развитии фиброаденомы молочной железы. Это может служить диагностическим признаком и использоваться с целью оптимизации способов терапии путём метаболической коррекции.

Взаимообусловленность процессов микроэлементного обмена и метаболизма свободных аминокислот предопределяет дальнейшие

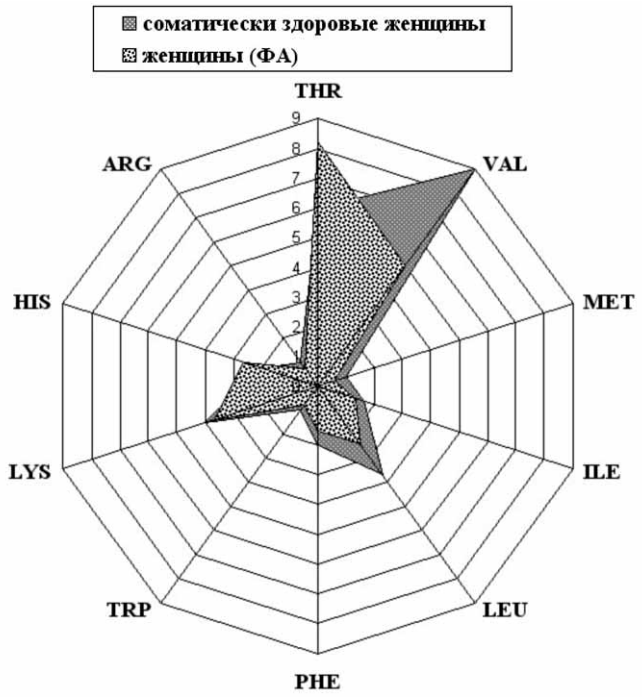

Рис.3. Незаменимые аминокислоты (%) в сыворотке крови здоровых женщин и с фиброаденомой молочной железы

исследования в этом направлении с целью использования в патогенетической терапии отдельных МЭ и АК в качестве специфических средств, участвующих в активации или инактивации ключевых биохимических компонентов опухолевой трансформации, что чрезвычайно важно для профилактики и лечения заболевания на ранних этапах его развития.

Исследования выполнены при поддержке Программы Президиума РАН «Фундаментальные Науки - Медицине» №12-П-4-1049.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008 г. // // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН – 2010. – Т.21, №2 (прил.1) . – С.8 – 51.

2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН – 2010. – Т.21, №2 (прил.1) . – С.52 – 86.

3. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Мекикян А.М., Щербанёва О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях //Клиническая медицина -1981. –Т. LIX -№10. – С.38-42.

4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространённых злокачественных опухолей – М.: - 2006 - 99 с. .

5. Глазев А.Л., Нефёдов Л.И. Изменение в аминокислотном пуле плазмы крови у онкологических больных под воздействием противоопухолевого препарата NSC-631570: возможные подходы к диагностике рака //Биомед. Химия. – 2008. –Т.54. вып. 3. – с. 289-300.

6. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Свердловской области в 2010 году». Екатеринбург, 2011. 350 с.

7. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области в 2010 году» Екатеринбург,2011 - ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». 236 с.

8. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (Заболеваемость и смертность) /под ред. В.И.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., РИИС ФИАН, 2012. -259 с.

9. Иванова В.Н. Оценка эффективности лечения и прогнозирования течения синдрома эндогенной интоксикации у хирургически больных с гнойно-септическими осложнениями: Автореф. дис….. канд.мед.наук. – Ставрополь, 2001.

10. Ковальчук Л.А. Эколого-физиологические аспекты адаптации к условиям техногенных экосистем. Екатеринбург, 2008 –НИИСО УРО РАН. 215 с.

11. Летягин В.П. Мастопатия //Русский мед. Журнал – 2000. №11. – С.468 – 472.

12. Мелконян Г.А. Клиническая оценка содержания молекул средней массы при хирургическом лечении больных раком желудка. Автореф. дис….канд.мед.наук. М.: 1988.

13. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространённого и метастатического рака молочной железы. СПБ.: Грифон - 1997.

14. Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине.Гродно, 2001 – 161с.

15. Нефёдов Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса. Автореф. дис. … докт. мед. наук – Минск. – 1993.

16. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. – СПб.: Наука - 2008. – 543с.

17. Онищенко Г.Г. Современные проблемы ведения и совершенствования социально-гигиенического мониторинга / Г.Г.Онищенко //Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды. РАМН МЭРФ / под ред. Ю.А.Рахманина – М., 2003. – С.3-14.

18. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Гормонотерапия рака молочной железы. (руководство). – М.: ООО «Инсайт полиграфик» - 2009 - 69 с.

19. Семинар по клинической маммологии /под ред. Давыдов М.И., Летягин В.П. М.: АБВ-пресс - 2006. – 104 с.

20. Тарханова А.Э. Влияние антропогенных факторов на формирование гипоксии плода и новорожденного у жительниц крупного промышленного центра: Автореф. дисс…... канд. мед. наук. Самара, 2004. – 27 с.

21. Тарханова А.Э. Ковальчук Л.А. Состояние аминокислотного обмена у беременных женщин и их новорожденных //Росс. физиолог. журнал. им. И. М Сеченова – 2004 - №90 (8). - С. 454 – 455.

22. Турков С.Б. Оценка состояния онкологической помощи населению муниципальных образований Свердловской области. //Вестник Уральской медицинской академической науки - 2010. - №2. - С. 31 - 33.

23. Чалисова Н.И., Пеннияйнен В.А., Хазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в культуре нервной и лимфоидной ткани //Росс. Физиолог.журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. №5. С.627-633.

24. Чалисова Н.И., Пеннияйнен В.А., Ноздрачёв А.Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью иммунологической зрелости. // Доклады АН – 2003. - Т.389. №5. – С.714 – 717.

25. Alesse E., Santony A., Guilino A., Citone M.G. Effects of cadmium on p53 levels in human lymphocytes //J. Trace Elem.Exp.Med.. – 1995. – Vol. 8. – P.64.

26. Anke M., Merian E., Ihnat M., Stoeppler M. (eds) Essential and toxic effects of macro, trace and ultratrace elements in the nutrition of man //Elements and Their Compounds in the Environment. - 2004. - Vol. 1. -General Aspects, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, P. 343 – 367,

27. Bhanot O.S., Solomon J.I. The role of mutagenic metal ions in mediating in vitro misparting by alkypyrimidine //Environ. Health Perspect. – 1994. – Vol. 102, suppl. 3. – P.81-90.

28. Eichhorn G. L., Intra metal ions and genetic regulation. Metabolism of trace metal in man /Ed. O. M. Rennert., W. Y. Chan, Boca Raton, - 1984 - P. 1 – 6.

29. Herold M., Hammer E., Prior Ch., Ott G. Serum concentrations of TNF-a are increa after inhalattive lead exposure //Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8. suppl. 19. – P.440.

30. Kovalchuk L., Tarkhanova A., Tarkhanov A. Indispensable and replaceable amino acids in the blood serum and their relationship with macro- and microelements in the newborns of Fe-deficient anemic mothers (in conditions of an industrial city). //Trace Elements in Medicine and Biology, - 2011 – Vol. 25 S1. P. 74-77.

31. Kovalchuk L.A., Tarkhanova A.E., Tarkhanov A.A Some aspects of reproductive health and metabolic disturbances in pregnant women and their newborn in ecologically injurious conditions of an industrial city in the Urals.//Environmental Health and Biomedicine. Transactions on Biomedicine and Health. - 2011 – Vol. 15. – P. 267-276.

32. Kudrin A. V. Trace elements and apoptosis //I. Trace Elem. Med. Biol. – 1998. – Vol.12. – P.65-76.

33. Lohmann, R.D., Beyersmann d. Effects of zinc and cadmium on

apoptic DNA fragmentation in isolated bovine livernuclei //Environ, Health Perspect. – 1994. – Vol. 102. suppl.3. – P.269-271.

34. Maiani G., Raguzzini A.,Mobarhan S., Ferro-Luzzi A. Vitamin A // Int. Vitam. Nutr. Res. – 1993. – Vol.63. – P.252-257.

35. Mertz W. Metabolism and metabolic effects of trace elements // Trace elements in Nutrition of Children / R.C.Chandra (ed.). – 1985. - New York: Vevey Raven Press. P.107-117.

36. Oehler R., Roth E. Regulative capacity of glutamine //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2003. Vol. 6. №3. – P.277-282.

37. Regine Minet-Quinard, Isabelle Van Praagh, Fabrice Kwiatkowsky et al. //Pre- and Postoperative Aminoacidemia in Breast Cancer: A study vs. Matched HHHHHealthy Subjects. //Cancer Invest. – 2004. – Vol. 22. №2. P 203-210.

38. Van der A D L., Grobbee D.E. Roest M. Serum ferritin is a risk factor For stroke in postmenopausal women //Stroke. -2005. – Vol. 36, №8. P. 1637-1641.

Tarkhanov A.A., Dorofeev A.V., Kovalchuk L.A.

THE ROLE OF THE DISBALANCE IN THE MICROELEMENT EXCHANGE AND FREE AMINO ACID SPECTRUM IN THE PATHOGENESIS OF BREAST NEOPLASMS IN WOMEN

Abstract. Presently the tendency of steady growth of the number of women with various mastopathy forms (20 % to 60 %) is marked in most country. Mammary gland functioning is regulated by various endocrine and metabolic processes. The disbalance in micro- and macroelement exchange and disturbance in formation of endocellular fund of amino acids in the blood serum in sick women evidence of their direct or indirect participation in the development of fibroadenoma of mammary gland. This gives the grounds for their use in the treatment, diagnostics and therapy of benign and malignant breast tumors .

Key words: macro- and microelements, amino acids, benign tumors of the breast.

Авторская справка
Тарханов Андрей Андреевич
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ; аспирант кафедры онкологии, врач-онколог ГБУЗ Свердловского областного онкологического диспансера г. Екатеринбург, Россия
E-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

Дорофеев Александр Владимирович
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Доктор медицинских наук, кафедра онкологии, врач-онколог ГБУЗ Свердловского областного онкологического диспансера, г. Екатеринбург, Россия

Ковальчук Людмила Ахметовна
Институт Экологии РиЖ УрО РАН; Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией «Проблемы адаптации»
E-mail: kovalchuk@ipae.uran.ru

Authors
Andrey Tarkhanov
Dispensary of Oncology, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg. RUSSIA
The Oncology Department of the Treatment and Prophylactic Faculty of the Ural State Medical Academy, Yekaterinburg. RUSSIA
E-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

Alexsandr Dorofeyev
Dispensary of Oncology, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg. RUSSIA
The Oncology Department of the Treatment and Prophylactic Faculty of the Ural State Medical Academy, Yekaterinburg. RUSSIA

Liudmila Koval'chuk
The Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Institute of Ecology, Laboratory of Adaptational Problems
8 Marta Str. 202.Yekaterinburg – 620144 Russia
E-mail: kovalchuk@ipae.uran.ru

УДК 616. 995. 121-089.163.-053.2:616.34-008.7/8-085.28

Шангареева Р.Х.

ОБОСНОВАНИЕ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Резюме. В статье отражена роль противопаразитарной химиотерапии в лечении эхинококкоза у детей. При эхинококковых кистах малых размеров у 17 детей проведено консервативное лечение, из них у 11 – изолированный эхинококкоз печени и у 6 – сочетанное поражение. Послеоперационная профилактическая химиотерапия, проведенная у 146 пациентов, позволила снизить до минимума риск рецидива заболевания. Кроме того, обоснованность противопаразитарной химиотерапии обусловлена тем, что у 73 % детей с эхинококкозом имеется лямблиозная инвазия, у 28,4 % пациентов до операции и во время диспансерного наблюдения сохраняется высокий титр антител к токсокарозу. Албендозол (немозол) является активным антигельминтным средством широкого спектра действия, в том числе к вышеуказанным паразитам.

Ключевые слова: дети, эхинококкоз, лямблиоз, токсокароз, албендозол.

Введение

Снижение паразитарной заболеваемости, прежде всего среди детей, является существенным резервом уменьшения бремени болезней и увеличением продолжительности жизни [4]. Наиболее пораженной паразитозами частью населения являются дети, при этом могут паразитировать одновременно несколько видов гельминтов, что свидетельствует об отсутствии между ними антагонистических взаимоотношений, наоборот, они сожительствуют, многократно увеличивая ущерб, наносимый организму ребенка [1, 7, 9]. Эхинококкоз – хроническое паразитарное заболевание человека и животных, вызванное паразитированием личиночной стадии гельминта Echinococcus granulosus. Есть мнение, что большинство больных заражаются эхинококкозом в детстве, и в связи с медленным ростом паразита диагноз устанавливается спустя много лет [7]. Основным методом лечения эхинококкоза остается хирургический, хотя доказана эффективность консервативного лечения албендазолом, и по рекомендации ВОЗ она может применяться, как самостоятельный метод [2, 11, 12, 15]. В случаях, когда размеры кист слишком малы и имеется высокий операционный риск, хирургами проводится динамическое наблюдение [6]. Считается, что консервативная терапия особо эффективна при легочной форме эхинококкоза. [2, 17]. Однако, в 10–20 % наблюдений препарат оказывает угнетающее воздействие на белые и красные кровяные тельца и выраженное гепатотоксическое действие, проявляющееся резким повышением уровня трансаминаз [11, 13], что является сдерживающим фактором в проведении консервативного лечения. В то же время, многие авторы едины во мнении о необходимости послеоперационной противопаразитарной химиотерапии, особенно при осложненных формах [2, 14]. Исследований в области, касающейся методов консервативного лечения эхинококкоза у детей, недостаточно [5]. В научной литературе мы не нашли данных о сочетании эхинококкоза с другими паразитозами.

Целью данной работы являлся анализ необходимости и возможности использования противопаразитарной химиотерапии в лечении эхинококкоза у детей.

Материал и методы

В клинике детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета на стационарном лечении находилось 290 детей с эхинококкозом печени (ЭП) в возрасте от 2 до 15 лет. Из них изолированное поражение печени выявлено у 232 (80 %), сочетанное с легкими – у 41 (14,1 %), с другими органами – у 17 (5,9 %).