

ВЛИЯНИЕ АМИЛОИДОЗА НАДПОЧЕЧНИКОВ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

THE EFFECT OF ADRENAL AMYLOIDOSIS ON CARCINOGENESIS

**M. Polidanov
K. Volkov
R. Petrunkin
A. Kashikhin
T. Vlasova
F. Khakimova**

Summary. Malignant neoplasms pose a serious threat to the health and lives of people around the world. Millions of people die from cancer each year, and the number of new cases continues to rise. Lung, pancreatic, testicular, thyroid and melanoma cancers show particularly high mortality rates. Carcinogenesis is a complex process, and the immune system plays an important role in fighting cancer. Immunosuppression caused by adrenal amyloidosis can impair the body's immune response to the formation of precancerous cells in the body.

Keywords: malignant neoplasms, carcinogenesis, mechanism of carcinogenesis, amyloidosis, adrenal amyloid, immunosuppression.

Полиданов Максим Андреевич

Специалист научно-исследовательского отдела,
Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург
maksim.polidanoff@yandex.ru

Волков Кирилл Андреевич

Лаборант, Саратовский национальный
исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского;
Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского
KvoLee@yandex.ru

Петрунькин Родион Павлович

Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург

Кашихин Андрей Андреевич

Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург

Власова Татьяна Васильевна

Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург

Хакимова Ферузахон Махсудовна

Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург

Аннотация. Злокачественные новообразования представляют собой серьезную угрозу здоровью и жизни людей во всем мире. Ежегодно от рака умирают миллионы людей, а число новых случаев продолжает расти. Рак легких, поджелудочной железы, яичек, щитовидной железы и меланомы демонстрируют особенно высокую смертность. Канцерогенез — сложный процесс, а важную роль в борьбе с раком играет иммунная система. Иммунодепрессия, вызванная амилоидозом надпочечников, может нарушить иммунный ответ организма на образование предраковых клеток в организме.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, канцерогенез, механизм канцерогенеза, амилоидоз, амилоиды надпочечников, иммунодепрессия.

Введение

Одной из ключевых проблем не только современной медицины, но и мирового сообщества в целом, являются злокачественные новообразования (ЗНО). Так, по данным Международного агентства по изучению рака, в 2019 году от данного заболевания умерло порядка 10,5 миллионов человек, что более чем в 2,5 раза больше чем в конце предыдущего века. На сегодняшний день, в мире регистрируется более 14 миллионов новых случаев рака, в свою очередь, половина из них (около 7 миллионов) носят летальный характер. Прирост злокачественных новообразований составляет порядка 2,2 %.

Рак легких, бронхов и трахеи характеризуются самым высоким уровнем смертности, а летальность при раке

поджелудочной железы выросла примерно на 25 %. К тому же значительный прирост в смертности был отмечен при раке яичек, раке щитовидной железы и злокачественной меланоме. При этом возрастной показатель смертности рака у мужчин примерно в 1,6 раза выше, чем у женщин. Важно отметить, что лица старше 50 лет имеют наибольший риск развития злокачественных новообразований, так в 85 % случаев и смертей от рака приходится на долю именно этой возрастной.

В настоящее время, было установлено, что опухоли различных анатомических областей могут носить как наследственный, так и ненаследственный характер. Кроме того, были определены основные этапы канцерогенеза. В него входят:

1. Стадия трансформации (индукции) — это первый этап, для которого характерно воздействие кан-

церогена, ведущий к изменению ДНК клетки, преобразовывая клетку предраковой.

2. Стадия активации — это второй этап, запускающий промотором. Промоторами могут выступать различные патологические факторы. Промотор, в свою очередь, активирует предраковые клетки, принуждая их делиться и развиваться в полноценные раковые клетки.
3. Прогрессия — это заключительный этап, на котором раковые клетки активно размножаются, образуя видимую опухоль. На этом этапе клетки приобретают злокачественные свойства, а также могут метастазировать.
4. Исход опухолевого процесса

Важно отметить, что в регуляции процесса канцерогенеза исключительную роль играет иммунная система, так ключевыми противоопухолевыми эффекторными клетками являются:

1. Т-лимфоциты, осуществляющие распознавание раковых клеток;
2. Моноциты и макрофаги, отвечающие за киллинг раковых клеток;
3. Т-лимфоциты-киллеры;
4. К-клетки;
5. NK-клетки;
6. Полиморфноядерные лейкоциты

Таким образом, в результате иммунодепрессии нарушается один из механизмов регуляции процесса канцерогенеза. В свою очередь, одной из причин развития иммуносупрессии является дистрофическое поражение надпочечников.

В связи с этим, целью исследования стало изучение влияния амилоидоза надпочечников на канцерогенез.

Материалы и методы

Изучены результаты научных исследований, которые были посвящены влиянию поражения надпочечников на канцерогенез. Для анализа использовались различные базы данных, такие как Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct, PubMed и eLIBRARY.ru. Поиск осуществлялся, по ключевым словам, связанным с иммунодепрессией, вызванной дистрофией надпочечников, и её влиянию на канцерогенез. В итоге было отобрано 279 статей на английском, испанском и русском языках. За последние 5 лет было опубликовано всего 10 работ, посвященных влиянию иммуносупрессии, вызванной дистрофией надпочечников, на канцерогенез. Методы исследования включали аналитический анализ и обобщение данных.

Результаты

Амилоидоз — не отдельная болезнь, а описание группы заболеваний, которые имеют один общий при-

знак: отложение нерастворимых белков в форме волокон в органах и тканях. В середине 19 века ученый Вирхов назвал это вещество «амилоидом», что в переводе с греческого означает «крахмал», из-за его сходства с этим веществом в печени. Позже было обнаружено, что амилоид окрашивается конго красным, придавая ему красноватый цвет при обычном микроскопическом исследовании и зеленоватый (изумрудный) цвет при наблюдении в поляризованном свете.

С помощью электронного микроскопа было установлено, что амилоид состоит из фибрилл, которые имеют характерную складчатую структуру (бета-складки). Важный прорыв произошел, когда было обнаружено, что фибриллы амилоида при первичном амилоидозе состоят из фрагментов легких цепей иммуноглобулинов. Позже выяснилось, что фибриллы амилоида при реактивном (вторичном) и семейном амилоидозе состоят из разных видов белков. Это открытие позволило разработать методы лечения, направленные на источник производства предшественников фибрилл.

Структура амилоида сложная и включает фибриллярные и глобулярные белки, связанные с полисахаридами. Содержание аминокислот в амилоиде отличается от их содержания в сывороточных белках и других белках организма. Фибриллярная структура амилоида придает ему отличительные свойства, такие как дихроизм и окрашивание конго красным. Рентгенокристаллографические и инфракрасные исследования показали, что фибрилла состоит из пептидных цепей в структуре кросс-бета-складки, что обуславливает двойное лучепреломление.

Помимо фибриллярного белка, в амилоиде также обнаружен другой белок, называемый Р-компонентом. Этот белок идентичен во всех формах амилоидоза и составляет около 10–15 % от общей массы амилоида в тканях. Он выглядит как пентагональная структура и имеет сходство с гликопротеином в плазме крови.

В ходе исследования был обнаружен SAP (сывороточный амилоидный Р-компонент), который является белком острой фазы, и его повышенный уровень в крови может наблюдаться при ревматоидном артрите и заболеваниях печени. Роль SAP и тканевого Р-компонента в образовании амилоида остаётся неясной. Вероятно, это обычный белок сыворотки крови, который связывается с амилоидными волокнами, что подтверждается отсутствием его специфических свойств.

В ходе изучения амилоидоза использовались различные подходы для поиска универсального диагностического признака, который мог бы служить основой для классификации амилоидоза. Например, в 1930-х годах амилоидоз классифицировали по его отношению к во-

локнистым структурам (околоколлагеновые и околоклеточные формы). В 1940–1950-х годах акцент делался на распределение амилоида по органам, а в 1960–1970-х годах классификация основывалась на наличии или отсутствии причинного фактора. Эта последняя классификация выделяет вторичный амилоидоз, который является наиболее изученной формой заболевания. Примерно 20–25 % пациентов с этим диагнозом страдают от длительных рецидивирующих инфекций, таких как остеомиелит, бронхоэктазии и абсцессы легких, которые не получали адекватного лечения. Было замечено, что длительное применение аминокислотных препаратов увеличивает вероятность развития вторичного амилоидоза у пациентов с ревматоидным артритом. Учитывая высокую распространенность ревматоидного артрита, в том числе анкилозирующего спондилита, который часто осложняется амилоидозом, важность данной проблемы становится очевидной.

Диагностика амилоидоза базируется на возможности клинического подозрения на заболевание и подтверждения его с помощью биопсии пораженной ткани. Обычно диагноз устанавливается путём окрашивания биоптата конго-красным, что подтверждает наличие амилоида. Если нет семейного анамнеза на амилоидоз, следующим шагом является исследование пациента на наличие плазмноклеточной дискразии методом иммуноэлектрофореза сыворотки и мочи, а также биопсия костного мозга с иммуногистохимическим окрашиванием плазматических клеток на легкие цепи. Если результаты окажутся негативными, необходимо искать мутацию транстретина (TTR) в сыворотке, мутацию TTRV-гена в геномной ДНК или обеих, даже при отсутствии семейного анамнеза на амилоидоз.

АА-амилоидоз (вторичный вариант) является наиболее распространённым и хорошо известным врачам. В отличие от первичного, наследственного и старческого амилоидоза, он развивается на фоне другого заболевания. Клинические наблюдения и литературные данные указывают на то, что основными заболеваниями, ведущими к развитию вторичного амилоидоза, могут быть хронические воспалительные процессы, инфекционные, инфекционно-аллергические или опухолевые заболевания.

1. Воспалительные заболевания:
 - Ревматоидный артрит
 - Болезнь Крона и язвенный колит
 - Подагра
 - Болезнь Бехчета
2. Инфекции:
 - Туберкулез
 - Лепра
 - Бронхоэктазы
 - Остеомиелит

3. Другие заболевания:

- Болезнь Гоше
- Болезнь Такаюсу
- Болезнь Ниманна-Пика
- Болезнь Кастельмана
- Васкулит

В настоящее время наиболее частыми причинами развития вторичного амилоидоза считаются ревматоидный артрит, хронические заболевания лёгких, туберкулёз и остеомиелит. Обычно амилоидоз появляется спустя несколько лет после начала основного заболевания. По данным В.В. Серова, у 98 % больных от начала основного заболевания до обнаружения амилоидоза проходит не менее двух лет, и только у 2 % больных этот срок составлял менее одного года. Однако стоит помнить, что продолжительность основного заболевания перед развитием амилоидоза удаётся определить не всегда. У многих пациентов амилоидоз выявляют на поздних стадиях заболевания, и зачастую больные не помнят о начале основного заболевания. Какие-либо особенности в клинической картине или течении амилоидоза в зависимости от характера основного заболевания отсутствуют. При вторичном амилоидозе амилоид можно обнаружить почти во всех органах и тканях, но чаще всего поражаются паренхиматозные органы — селезёнка, почки, надпочечники и печень. В зависимости от интенсивности отложения амилоида в этих органах В.В. Серовым выделяется несколько типов вторичного амилоидоза: нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный.

В нашем исследовании наибольший интерес привлекает именно вторичный эпинефропатический амилоидоз. Надпочечники при этом макроскопически увеличиваются в размерах, становятся плотными и приобретают на разрезе характерный салтный вид. Как было сказано выше, в результате образования амилоида наступает функциональная недостаточность органа, таким образом, нарушается активность надпочечников. Для надпочечниковой недостаточности характерны следующие симптомы:

1. Постоянная усталость, отсутствие энергии по утрам, трудности с физическими нагрузками. К этому добавляется раздражительность, нетерпеливость, проблемы с памятью;
2. Нарушается обмен меланина и как следствие кожа темнеет в местах трения, кожных складках, рубцах, вокруг сосков, анального отверстия;
3. Снижается аппетит, появляется тошнота, рвота, боли в животе, возможно развитие кахексии;
4. Развитие гипотонии приводит к головокружениям и обморокам, однако, у людей с гипертонией давление может быть нормальным или даже повышенным;

5. Нарастание гипогликемии вызывает чувство голода, слабость в мышцах, потливость и предобморочное состояние, особенно натошак;
6. У женщин снижается либидо и волосяной покров в подмышечной области становится менее густым, поскольку снижается выработка надпочечниковых андрогенов;
7. Иммунная система страдает от нехватки глюкокортикоидов, что приводит к снижению иммунитета и высокой восприимчивости к инфекциям

Одной из задач иммунной системы является препятствие развитию 2 стадии канцерогенеза (стадии активации) совместно с гуморальной системой: уничтожение предраковых клеток, возникших в результате действия канцерогенов, приведших к активации в ДНК протоонкогенов и дальнейшей перестройкой молекулярной структуры клетки. В результате иммунодепрессии нарушается данный механизм: не происходит распознавание

аномальной клетки Т-лимфоцитами и, как следствие, её уничтожения макрофагами. Таким образом, прекращение слаженной работы иммунной и гуморальной систем ведет к наступлению 2 стадии канцерогенеза (стадии активации) и промотор беспрепятственно воздействует на предраковую клетку, трансформируя их в полноценные раковые клетки.

Заключение

Таким образом, изучение злокачественных новообразований сегодня требует больше, чем просто знания общей патологии в целом. Оно требует внимательного рассмотрения разных потенциальных причин и того, как различные патологические факторы и процессы могут влиять на антиканцерогенные механизмы. В данной области необходимо использовать не только традиционные методы, а также новые открытия в фундаментальной биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 8–25.
2. Edwards B.K., Ward E., Kohler B.A., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer. 2010; 116 (3): 544–573.
3. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей. Успехи молекулярной онкологии. 2016; 3 (2): 8–17.
4. Nunez C., Bauman A., Egger S., et al. Obesity, physical activity, and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). Cancer Epidemiol. 2017; 47: 56–63.
5. Довидченко Н.В., Леонова Е.И., Галзитская О.В. Механизмы образования амилоидных фибрилл. Успехи биологической химии. 2014; 54: 203–230.
6. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия. 2000; 65 (1): 5–33.
7. Cronin D.M., Warnke R.A. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. Adv Anat Pathol. 2009; 16: 236–246.
8. Тешелова В.Т. Канцерогенез и активация периферических лимфоцитов. Успехи современной биологии. 2003; 123 (5): 495–505.
9. Hazenberg B.P. Amyloidosis: a clinical overview. Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39 (2): 323–45.
10. Bach P.B., Mirkin J.N., Oliver T.K. et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA. 2012; 301: 2418–2429.
11. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., et al. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. Amyloid. 2014; 21 (4): 221–224.
12. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. Клиническая фармакология. 2021; 30 (4): 52–61.
13. Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilbertson J.A., et al. Natural history, and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007; 356 (23): 2361–2371.
14. Glabe C.G., Kaye R. Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis. Neurology. 2006; 66: 74–78.
15. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (3): 43–52.
16. Бирюкова Е.В., Ганенкова Е.С., Лованова М.Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103–108.
17. Barretina J., Caponigro G., Stransky N., et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. 2012; 483: 603–607.
18. Caporaso J.G., Lauber C.L., Walters W.A., et al. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. ISME. 2012; 6: 1621–1624.
19. Carstens J.L., Correa de Sampaio P., Yang D., et al. Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. Nature communications. 2017; 8: 15095.

© Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru); Волков Кирилл Андреевич (KvoLee@yandex.ru);
Петрунькин Родион Павлович; Кашихин Андрей Андреевич; Власова Татьяна Васильевна; Хакимова Ферузахон Махсудовна
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»