

будовою та механізмом дії. Термін MDR (multidrug resistance), прийнятий в англійській літературі, характеризує серйозну перепону на шляху до успішного лікування онкологічних хворих. Феномен MDR особливо інтенсивно почали досліджувати ще 1970 року після виявлення та ідентифікації гена MDR1, який експресує трансмембранний P-глікопротеїн (P-gp) з молекулярною масою 170 кДа та виконує функцію клітинного насоса, в клітинах яєчка китайського хом'ячка. За даними доступної літератури, найбільш виражений рівень експресії цього білка визначається у випадку рака нирки, надниркових залоз, товстокишкового, підшлункової залози, печінки; множинної мієломи, ретинобластоми. Середній рівень експресії спостерігається в пухлинних клітинах раку молочної залози, стравоходу, шлунка, шийки матки, кишечника; гліом, лімфом. Низький рівень експресії визначається у разі меланом, менингоми, раку яєчника, передміхурової залози, сечового міхура, щитовидної залози та легень.

У наш час РМЗ розглядають як багатогликопротеїновий феномен на генетичному та епігенетичному рівнях, обумовлений взаємодією багатьох механізмів, спрямованих на структурно-функціональні зміни мембрани; зниження накопичення, інактивації препарату в клітині; порушення внутрішньоклітинного розподілу, метаболізму та механізмів детоксикації препарату; порушення взаємодії цитостатика з мішенню дії; дерегуляцію та порушення фаз клітинного циклу; посилення сигнальної трансдукції та репарації пошкоджень ДНК; підвищення толерантності ДНК до пошкоджуючих агентів; порушення механізмів апоптозу; зміну апоптотичної програми клітин, зміну процесів метилювання ДНК чи рівня регуляторних мікро-РНК та ін.

Аналіз і синтез клітинних механізмів РМЗ

Результати власних досліджень та аналіз даних доступної літератури дозволяє виділити низку взаємопов'язаних клітинних механізмів (табл. 1), у яких задіяні різні молекулярно-генетичні та структурно-функціональні процеси; їх логічно виділити в три основні групи: транспортні, метаболічні, апоптотичні.

Кожен із зазначених у таблиці 1 рівнів має свою систему координат і продовжує досліджуватись із урахуванням особливостей активності системи сигнальної трансдукції клітини, епігенетичних процесів, стану позаклітинного матриксу та мікрооточення пухлини. Так, крім класичного Р-gp 170, ідентифікована ціла родина АТФ-залежних транспортних білків, що активуються в процесі МТ та визначають РМЗ.

Транспортні білки в механізмі формування РМЗ

Підвищений рівень експресії Р-gp (табл. 2) найчастіше спостерігається в клітинах пухлини, що розвиваються з органів і тканин, які контактують із ксенобіотиками (шлунок, нирки, легені). Пояснення цього явища необхідно шукати в підвищенні захисних функцій трансформованої клітини, що приводить до формування первинної РМЗ. Донедавна вважалося, що Р-gp безпосередньо зв'язується із цитостатиками через спеціальні сайти в трансмембранному домені, що виконують функцію елеватора. Відповідно до сучасної моделі підвищений рівень експресії цього білка ініціює також зміни в транспорті низки іонів, які впливають на формування каскаду сигнальних шляхів, що визначає в подальшому дифузійну цитостатика через цитоплазматичну мембрану та реалізацію його

біологічного ефекту. До зростання концентрації Р-gp приводить підвищення експресії або ампліфікація гена MDR1. Науковцями доведено, що родина MDR налічує два гена людини (MDR1 та MDR2) і три гена гризунів (mdr1, 2, 3) із яких лише MDR1 та mdr1 2 залучені до формування РМЗ. Транскрипційна активність гена MDR1 зростає у відповідь на дію різноманітних факторів, навіть тих, що не є субстратами Р-gp. На активність промотора MDR1 через систему сигнальних каскадів можуть суттєво впливати гени P53, RAS, RAF, RAR α і RAR β (гени рецепторів ретиноевої кислоти) c-fos, c-jun, а також протеїніназа С, протеїніназа А та ін. Велика кількість дублюючих складових, які впливають на регуляторну активність MDR1/Pgp, свідчить, що зазначена захисна система життєво важлива для функціонування клітини та її адаптації до існування в екстремальних умовах. У досліджах на мишах, «нокаутуваних» по гену MDR1, переконливо показано, що основною функцією його білка є захист організму від токсичного впливу.

Однак поруч з Р-gp у формуванні РМЗ бере участь комплекс мембранних транспортних білків з суперродиною ABC. Ця родина налічує понад сотню білків, що транспортують найрізноманітніші субстрати – від неорганічних іонів до полісахаридів і білків. Такі різноманітні транспортери об'єднують загальна трансмембранна та АТФ-зв'язувальна організація (рис. 1).

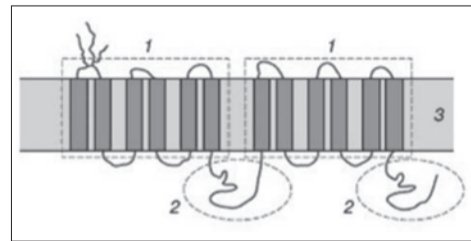


Рис. 1. Схематична будова Р-глікопротеїну (за Higgins, 1995):

1 – трансмембранні домен; 2 – внутрішньоклітинні АТФ-зв'язувальні домен; 3 – цитоплазматична мембрана

Відрізняються ці білки за сайтами зв'язування із субстратами, які локалізовані в трансмембранних доменах або безпосередньо під мембраною. До найбільш вивчених членів цієї родини, крім Р-gp, належить протеїн, який асоціюється з множиною РМЗ, – MRP з молекулярною масою 190 кДа. Його гіперекспресія обумовлює розвиток резистентності до таких препаратів, як доксорубіцин, вінкрістин, етопозид та ін. Дослідження останніх років показали, що зростання експресії білків MRP підвищує АТФ-залежний транспорт глутатіон-5-кон'югатів із цитостатиками, а також приводить до компартменталізації останніх та виведення їх шляхом екзоцитозу. Підвищений рівень експресії MRP є несприятливим прогнозом для пацієнтів із гострими та хронічними формами лейкозів, а також із деякими солідними пухлинами.

Важливим індикатором чутливості є рівень білка, асоційованого з РМЗ легень (LRP), з молекулярною масою 110 кДа. Важливо зазначити, що саме цей білок відіграє важливу роль у рухливості органел у клітині. Його експресія часто зростає в пухлинних клітинах, які спочатку були Р-gp-позитивними, а потім через різні причини її втрачають. Спостереження такого явища можна, з одного боку, пояснити компенсаторною експресією LRP, а з другого – селекцією Р-gp-негативних клітин. Підвищена експресія LRP може бути показником низької відповіді на МТ та несприятливого прогнозу у хворих на рак яєчника та гострий лімфобластний лейкоз.

Далі буде.



Онкологические заболевания в Украине: не теряя надежду на выздоровление!

По материалам научно-практической конференции

17 февраля в г. Киеве при поддержке ООО «Рош Украина» и ООО «Санофи-Авентис Украина» состоялась конференция, посвященная медико-социальным аспектам борьбы с онкологическими заболеваниями в Украине. Союз общественных организаций «Всеукраинская ассоциация защиты прав пациентов «Здоровье нации», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, общественная организация «Здоровое человечество», Всеукраинская общественная организация «Ассоциация помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» также объединили свои усилия против рака.

Конференция состоялась в Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и проходила в формате пленарного заседания и обсуждения в рабочих группах. Ведущие отечественные специалисты в области онкологии, организации здравоохранения, представители общественных организаций, практикующие врачи обменивались опытом и знаниями по решению злободневных проблем: как снизить распространенность и заболеваемость основными формами рака в Украине, повысить уровень ранней диагностики злокачественных новообразований, усовершенствовать структуру организации онкологической помощи населению и улучшить ее качество, адекватно подойти к решению этического-правовых вопросов, касающихся взаимоотношений медицинских работников и пациентов и др.

В настоящее время серьезную тревогу отечественных и зарубежных специалистов вызывает неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Согласно статистическим данным, ежегодное количество смертей от рака превышает половину от вновь выявленных случаев этой патологии, которая наряду с кардиоваскулярными заболеваниями занимает лидирующее положение в определении уровня здоровья популяции.

По данным Национального онкологического регистра, в Украине ежегодно регистрируют более 160 тыс. новых случаев онкологических заболеваний. Количество лиц, умерших вследствие рака, превышает 87 тыс., на учете в онкологических учреждениях находятся свыше 910 тыс. пациентов. Это означает, что в среднем на каждые 50 жителей Украины приходится 1 больной с онкопатологией.

Злокачественные новообразования определяют до 25,7% всех случаев инвалидизации. В пересчете на 10 тыс. работающих количество первично признанных инвалидами по поводу онкологической патологии достигает 10,0. Кроме этого, онкологические заболевания наносят непоправимый экономический ущерб государству, унося сотни тысяч жизней лиц трудоспособного возраста. Сложившаяся ситуация диктует необходимость внедрения эффективных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости онкопатологией. Участники конференции единодушно сошлись во мнении, что внедрение эффективных мер по первичной и вторичной профилактике рака, улучшению качества диагностики, лечения и реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями позволит справиться с этой проблемой. Приоритетное значение в борьбе против рака должно отводиться профилактическим мероприятиям, направленным на информирование населения об основных факторах риска злокачественных новообразований: курении, злоупотреблении алкоголем, инсоляции, малоподвижном образе жизни, избыточном весе, инфекционных (вирус папилломы человека, гепатиты В, С) и профессиональных (канцерогенноопасные производства) заболеваниях, а также повышению уровня онкологической настороженности. Население должно владеть исчерпывающей информацией о возможности профилактики рака, современных методах успешного лечения этой патологии

в случае раннего обнаружения и своевременного обращения за медицинской помощью.

Безусловно, решающее значение должно отводиться своевременной диагностике злокачественных новообразований, поскольку раннее их выявление значительно повышает шансы пациентов на полное излечение. По данным мирового опыта, скрининговые программы по выявлению визуальных форм рака (рака шейки матки, рака молочной железы, меланомы и др.) позволяют значительно повысить качество диагностики и лечения пациентов.

При этом первичное звено медицинской помощи – врачи семейной медицины, терапевты и другие специалисты – играют огромную роль в выявлении предраковых состояний. Поэтому в рамках внедрения образовательных программ для специалистов немаловажное значение имеет повышение уровня их информированности и квалификации по вопросам клиники и диагностики онкопатологии.

Особый интерес участников конференции вызвали доклады, посвященные нормативно-правовым аспектам деятельности врача, вопросам оказания паллиативной и психологической помощи пациентам, координации деятельности медицинских учреждений, доступу к медицинской информации, внедрению инновационных технологий лечения рака.

Какие у врача есть права? Есть ли обязанности у больного? Надо ли пациенту сообщать о его заболевании? Ответы на эти и многие другие вопросы можно было получить в ходе оживленной дискуссии.

Среди перспективных направлений дальнейших исследований были отмечены следующие: развитие научных исследований по изучению факторов риска развития рака, внедрение новых методов ранней диагностики злокачественных новообразований, разработка органосохраняющих хирургических вмешательств, изучение социальных аспектов онкологии, развитие сотрудничества с международными организациями и прочие, что позволит значительно приблизиться к международным стандартам оказания помощи онкологическим больным.

Интересным продолжением конференции стало проведение дебатов на тему возможности снижения уровня смертности от онкологической патологии с учетом реалий сегодняшнего дня и целесообразности проведения диспансеризации в Украине. С этой задачей отлично справились модераторы – Богдан Бенюк и Виктор Галкин.

Главным итогом мероприятия стало принятие участниками конференции текста резолюции с перечнем организационных мероприятий по улучшению онкоэпидемиологической ситуации в Украине.

В заключение следует отметить, что конференция проходила под девизом: «Предупредить то, что может быть предупреждено, лечить то, что может быть вылечено!». И это не случайно, поскольку только совместными усилиями научных работников, практикующих докторов, общественных организаций и прежде всего самих пациентов можно победить рак.

Подготовила
Наталья Пятница-Горпинченко

