

D. Fegley [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – V. 101, №23. – P. 8756-8761.

3. Kaczocha, M. Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide / M. Kaczocha, S. T. Glaser, D. G. Deutsch // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2009. – № 106 (15). – P. 6375–6380.

4. AZR – Human epidermal fatty acid-binding protein (FABP5) in complex with the endocannabinoid anandamide [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.rcsb.org/structure/4AZR>. – Date of access: 01.04.2021.

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мотылевич Ж.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Цель исследования – оценка ароматических аминокислот и некоторых их производных в качестве возможных диагностических маркеров при опухолях молочной железы. Предмет исследования – ароматические аминокислоты и их метаболиты. Объект исследования – плазма крови и моча практически здоровых лиц (14 человек), моча пациенток с доброкачественными опухолями молочной железы [14]. Высокий уровень заболеваемости и широкая распространенность опухолей данной локализации делает актуальной проблему поиска диагностических показателей особенно для разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей. Изучение взаимосвязи между важнейшими метаболитами обмена фенилаланина и другими компонентами пула свободных аминокислот при опухолевом росте до сих пор не проводилось, хотя именно такой комплексный подход может позволить повысить эффективность диагностики. Несмотря на то, что уровень отдельных метаболитов аминокислот в организме человека и животных был относительно изучен, в настоящее время имеются только отдельные данные об уровнях ароматических аминокислот в биологических средах при различных стадиях опухолевого роста [1,2,4]. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о возможном использовании уровней ароматических аминокислот, или их отдельных метаболитов в качестве диагностических маркеров. В работе использованы оригинальные модификации методов определения ароматических аминокислот и продуктов превращения фенилаланина у практически здоровых лиц и у пациенток с фибroadеномой молочной железы [3].

В результате проведенных исследований было установлено, что уровень фенилацетата в моче при опухолевом росте имеет тенденцию к

снижению. Соотношение уровней фенилацетата и глутамин в моче позволяет разграничивать практически здоровых лиц и пациентов с опухолями молочной железы. Сдвиги уровней ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче, а также их соотношений сохраняются через 10 сут после операции. В качестве контрольной группы обследованы 14 практически здоровых женщин (по данным доступной медицинской документации) в возрасте 44 (40-50) лет. Пациентки имели преимущественно нормальную массу тела – индекс массы тела равнялся 22,1 (20,0-24,3) кг/м² в группе.

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики. Для сравнения групп использовали медианный тест Манна-Уитни. Корреляционные связи между определенными переменными в пределах контрольной группы определяли путем построения корреляционных матриц Пирсона. Анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты. При поступлении у пациенток с фиброаденомами молочной железы наблюдалась явная тенденция к гипераминоацидурии. После операции выраженность гипераминоацидурии у пациенток с фиброаденомой молочной железы сохранялась. Уровень фенилацетата в моче оставался сниженным. Но, как и при поступлении, повышенными были уровни ароматических аминокислот. После операции распределение уровней фенилацетилглутамин в моче у пациенток с фиброаденомой по прежнему отличалось от нормального, для фенилацетата, глутамин и ароматических аминокислот это отличие исчезало.

Таблица 1 - Соотношения уровней аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче пациенток с доброкачественной опухолью молочной железы, до операции, мкМ, медиана (верхняя / нижняя квартиль)

	Контроль	Фиброаденома
PAG/PAC	42,7 (28,0 / 54,8)	107 (42,5 / 157)
PAG/ <u>Gln</u>	16,0 (11,6 / 23,9)	1,2 (1,11 / 1,3)*
PAC/ <u>Gln</u>	0,310 (0,242 / 0,745)	0,018 (0,0115 / 0,026)*
PAG/ <u>Phe</u>	74,0 (64,3 / 98,8)	6,3 (5,63 / 10,5)*
<u>Phe/Gln</u>	0,222 (0,181 / 0,301)	0,18 (0,146 / 0,18)

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни)

Таблица 2 - Соотношения уровней аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче пациенток с доброкачественной опухолью молочной железы без учета сроков наблюдения, мкМ, медиана (верхняя / нижняя квартиль).

	Контроль	Доброкачественная опухоль
PAG/PAC	43,7 (31,6 / 54,8)	86,4 (42,5 / 154)
PAG/Gln	16,0 (11,6 / 23,9)	1,13 (0,99 / 1,4)*
PAC/Gln	0,310 (0,242 / 0,745)	0,0206 (0,0111 / 0,031)*
PAG/Phe	74,0 (64,3 / 98,8)	6,01 (5,09 / 7,3)*
Phe/Gln	0,222 (0,181 / 0,301)	0,184 (0,165 / 0,20)

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни)

Таким образом, уровни отдельных соединений (ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина, метаболически связанных с ними показателей), хотя и претерпевают изменения при опухолях молочной железы, но недостаточно информативны в качестве маркеров опухолевого роста либо динамики опухолевого процесса. Общей тенденцией, очевидно, является снижение уровня фенилацетата и повышение уровня фенилацетилглутамина в моче при опухолях молочной железы. В связи с этим, мы попытались оценить информативность индекса соотношения уровней этих соединений. Дополнительным преимуществом такого подхода может быть независимость этого показателя от общего уровня аминокислотурии и выделительной функции почек. Коэффициенты корреляции Пирсона между уровнями PAG и PAC внутри групп приведены в табл.1. Из этой таблицы видно, что в контроле уровни PAG и PAC коррелируют, и ни в одной из групп не отмечено достоверной отрицательной корреляции их уровней, поэтому можно ожидать, что факторы, влияющие на величину их соотношения, будут влиять только на вариабельность этого соотношения между группами, но не внутри групп.

После операции по поводу фиброаденомы описываемые индексы изменялись по направленности так же, как до операции. Индекс PAC/Gln снижался в наибольшей степени и все значения в группе пациенток были ниже любого в контроле. Так как во всех сроках наблюдения нами не было обнаружено принципиальных различий в направленности изменения показателей, мы попытались оценить достоверность изменений величины индексов на объединенной выборке, без учета сроков наблюдения (поступление, после операции).

Установлено, что при фиброаденомах молочной железы индексы PAG/Gln, PAC/Gln и PAG/Phe снижаются по отношению к контролю. Индекс PAG/PAC достоверно не изменялся (табл.2).

Таким образом, использование уровней фенилаланина, глутамина и метаболитов фенилаланина в моче для диагностики опухолевого процесса при фиброаденоме молочной железы возможно при условии корректного определения в моче глутамина, путем анализа соотношений концентраций этих соединений. Трудности при определении глутамина могут быть связаны с его неустойчивостью в водных растворах, что важно при заборе

мочи и пробоподготовке. При этом индекс PAc/Gln наиболее надежен для разграничения практически здоровых лиц и пациентов с опухолями.

Полученные нами данные о высокой информативности уровня глутамина в моче и его соотношений с другими соединениями согласуется с данными о важной роли глутамина для репрограммировании метаболизма в организме опухоленосителя [5].

Выводы. Анализ содержания ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче у пациенток с фиброаденомой молочной железы выявил, что:

1. Индивидуальные уровни ароматических аминокислот в моче не претерпевают специфических изменений при опухолевом росте, хотя при фиброаденоме имеется тенденция к гипераминоацидурии.
2. Уровень фенилацетата в моче при опухолевом росте имеет тенденцию к снижению.
3. Соотношение уровней фенилацетилглутамина и фенилацетата, фенилацетата и глутамина, фенилацетилглутамина и глутамина в моче могут быть информативны при наличии опухолевого процесса в молочной железе.
4. Соотношение уровней фенилацетата и глутамина в моче позволяет разграничивать практически здоровых лиц и пациентов с опухолями молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Формирование аминокислотного пула плазмы крови больных на этапах оперативного лечения рака желудка / В.В. Кеда, К.Н. Угляница, Л.И. Нефёдов, В.Ю. Смирнов, А.В. Каравай, А.В. Муринов, Ю.Т. Щукевич, Г.Г. Божко, Н.М. Янчевский. – Материалы международной конференции, посвящённой 40-летию ГГМИ, Часть 1, Гродно, 1998, – С.31.
2. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / В.И. Жуков [и др] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 3, т.3. – С. 60–65.
3. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефедов, А.А. Глазев // МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ, 2008.
4. A mixture of amino acids and other small molecules present in the serum suppresses the growth of murine and human tumors in vivo / G. Kulcsar [et al] // Int. J. Cancer. – 2013. – V.132, N. 5. – P. 1213–1221. 11. 30
5. Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism / K.P. Michalak, A. Mackovska-Kedziora, B. Sobolewski, P. Wozniak // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Article ID 964321. – 14p.