

РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В РАЗВИТИИ РАКА

Гареев Д.А., Талипова Х.М.,
Мигранов А.Р., Александрова Д.А.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет», Уфа,
e-mail: gareevdamir_mail@mail.ru*

Научный руководитель: Князева О.А.

Активация системы комплемента играет важную роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний. Доказано, что такие заболевания, как рак молочной железы, рак лёгких, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта лимфомы сопровождаются достоверным увеличением содержания в сыворотке крови различных факторов комплемента. Долгое время считалось, что активация системы комплемента может вызывать сильную комплемент-зависимую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Был разработан ряд терапевтических стратегий для усиления активации комплемента и преодоления защиты, опосредованной ингибиторами комплемента [2]. Однако, недавние результаты опровергли эту точку зрения, предоставив доказательства того, что активация комплемента способствует развитию рака, а ингибирование комплемента возможно использовать в качестве противоопухолевой терапии [6]. Анафилактоксины C5a и C3a запускают внутриклеточные сигнальные пути злокачественных опухолей, связываются с рецепторами, экспрессируемыми в опухолевых и иммунных клетках. Показано, что в условиях гипоксии рост клеток рака лёгкого подавляется ингибиторами комплемента [2], что стимулирует генерацию C5a и прогрессирование опухоли посредством ингибирования клеточного иммунитета [4]. Таким образом, изменение гомеостаза комплемента изменяет микроокружение опухоли, ингибирует противоопухолевый иммунный ответ и способствует метастатическому распространению раковых клеток.

Анафилактоксины C3a и C5a играют важную роль в развитии и течении онкологического заболевания. Эти молекулы связываются со своими родственными рецепторами трансмембранного домена: C5a-рецептором-1 (C5aR1; CD88) и C3a-рецептором (C3aR) соответственно. C5a также может связываться и с C5aR2. Доказано, что связывание C5a с C5aR2 в фибробластах, ассоциированных с карциномой, способствует образованию опухолей и устойчивости к химиотерапии, предоставляя нишу выживания для раковых стволовых клеток [1].

Преодоление иммунной атаки является ключевым моментом в развитии опухоли. Это достигается различными механизмами [2], включая модуляцию системы комплемента. Активация комплемента была описана у больных с гематологическими злокачественными ново-

образованиями, такими как лимфомы [3]. Кроме того, было обнаружено увеличение количества интактных белков комплемента в крови пациентов с раком лёгких, нейробластомой [4, 5] и опухолями желудочно-кишечного тракта [2].

Однако опосредованная комплементом цитотоксичность осуществляется различными механизмами, большинство из которых включает активацию регуляторных белков комплемента [2]. Эти регуляторы обычно защищают опухолевые клетки от разрушения, опосредованного комплементом, и могут быть сгруппированы в две категории: мембраносвязанные регуляторные белки комплемента (mCRPs) и растворимые регуляторы. Высокая экспрессия мембранного кофактора белка mCRPs (C5aR; CD46), фактора ускорения распада (CD55) и CD59 на раковых клетках связана с повышенным метастатическим потенциалом и плохим прогнозом в ряде опухолей [5]. Точно также уровень растворимых регуляторных факторов H и FHL-1 повышался в биологических жидкостях пациентов с раком яичников, мочевого пузыря и лёгких [5], что коррелировало с плохим прогнозом [2]. Другие растворимые регуляторы, такие как кластерин, ингибитор C1, фактор I и C4b-связывающий белок секретируются опухолевыми клетками и также могут быть обнаружены в кровотоке [2].

Долгое время считалось, что активация системы комплемента опухолевыми клетками приносит пользу пациенту. Доклинические данные предполагают, что комплемент может вызывать сильную комплемент-зависимую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Был разработан ряд терапевтических стратегий для усиления активации комплемента и преодоления защиты, опосредованной ингибиторами комплемента, что было разработано для повышения терапевтической активности моноклональных антител [2]. Тем не менее, недавние результаты опровергли эту точку зрения, предоставив доказательства того, что активация комплемента способствует развитию рака, а ингибирование комплемента возможно использовать в качестве противоопухолевой терапии [6]. Компоненты комплемента, захваченные опухолевыми клетками, могут приводить к прогрессированию опухоли. Например, клетки рака лёгких распознаются системой комплемента более эффективно, чем их нормальные аналоги. Этот эффект опосредуется прямым связыванием C1q и приводит к последующей активации классического пути комплемента. Эта активация компенсируется экспрессией факторов H/FHL-1 и CD59 [3]. Таким образом, продукт расщепления классического пути комплемента C4d увеличивается в биологических жидкостях с прогрессией рака лёгких. Обнаружение C4d связано с плохим прогнозом и предложено в качестве потенциального биомаркера, имеющего клиническую ценность при лечении пациентов с раком лёгких [5].

Анафилатоксин C5a увеличивается у пациентов с раком лёгкого [5], желудка, яичников, уротелиальным и светлоклеточным раком почки [2], а также может быть связан с метастатическим потенциалом рака лёгкого и желудка [5].

Был изучен дополнительный механизм активации компонента комплемента C3a. Доказано, что активность аспарагинилэндопептидазы (AEP) в CD4+T-клетках человека стимулирует индукцию Т-хелперов-1 (Th1) посредством протеолитической активации каталепсина L (CTSL), который обычно синтезируется как неактивный пре-профермент и требует протеолитической активации путем удаления препептида, затем процессинга в активные одно- и двухцепочечные формы другими протеазами [1]. Было показано, что AEP участвует в переработке одноцепочечных CTSL в двухцепочечные формы у мышей. Обнаружено, что фармакологическое ингибирование AEP во время активации CD4+T-клеток человека снижает активацию CTSL и CTSL-опосредованную активацию C3 в C3a и C3b [1].

Анафилатоксины C5a и C3a запускают внутриклеточные сигнальные пути паразитных опухолей, связываясь с их родственными рецепторами, экспрессируемыми в опухолевых и иммунных клетках. Эти события глубоко нарушают среду опухоли, вызывая рекрутирующие и способствующие опухолям способности клеток-мишеней, происходящих из миелоидных клеток (MDSC), макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток, предотвращая эффективные опосредованные Т-клетками ответы [7].

C5a индуцирует изменение MDSC в микроокружение опухоли и заметно ослабляет противоопухолевые Т-клеточные ответы. С одной стороны, C5a является мощным хемоаттрактантом для гранулоцитарных MDSC (нейтрофилоподобная субпопуляция), а с другой, C5a стимулирует моноцитарную субпопуляцию MDSC с сопутствующей продукцией активных форм кислорода и азота [2]. C5aR1, экспрессируемый на MDSC, также способен связывать рибосомальный белок S19 (RDS19), который высвобождается из апоптотических опухолевых клеток в микроокружение опухоли, что приводит к ответу Th-2 клеток и к повышению уровня трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- β) [3], который блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов, через белок Foxp3 влияя на регуляторные Т-клетки и Th-17, при этом сам TGF- β высвобождается благодаря активным формам кислорода, образовавшимся при стимуляции моноцитарной субпопуляции MDSC, которые, в свою очередь, нарушают структурную модификацию белка LAP, являющегося TGF- β связывающим белком и поддерживают его в неактивной форме, в связи с чем нарушается взаимодействие между LAP и TGF- β . Таким об-

разом, TGF- β активируется с помощью гидроксильных радикалов, образующихся из активных форм кислорода [7].

Фармакологическая блокада C5aR1 в сингенной модели рака лёгких с нарушением роста опухоли снижает процент MDSC-клеток селезенки и подавляет гены, связанные с иммуносупрессией, включая ARG1, IL6, IL10, CTLA4, LA63 и PDL1 в опухолевой среде [5].

C5a вызывает сильную провоспалительную инфильтрацию с секрецией MCP-1, ответственную за рекрутирование иммунодепрессивных макрофагов и увеличение аргиназы-1 и IL-10 [4].

Генерация C5a регулирует протуморогенные свойства тучных клеток и макрофагов, приводя к затруднённым противоопухолевым ответам Т-клеток CD-8 в модели плоскоклеточного канцерогенеза [3].

Доказано, что абляция PTX3, важного негативного регулятора воспаления и активации комплемента, приводит к усилению активации комплемента, продукции MCP-1 и росту макрофагов, способствующих образованию опухолей. Следовательно, фармакологическая блокада C5aR1 полностью изменяла эти проонкогенные эффекты [2].

Анафилатоксин C3a также способствует образованию опухоли. Передача сигналов, опосредуемая связыванием C3a с C3aR, способствует онкогенезу меланомы, ингибируя ответы нейтрофилов и CD4+ Т-клеток. Аутокринный компонент C3 ингибирует опосредованные IL-10 цитотоксические свойства инфильтрирующей опухоль лимфоцитов CD8+ через рецепторы комплемента C3aR и C5aR1, усиливая рост меланомы и рака молочной железы [4].

Доказано, что в условиях гипоксии клетки рака лёгкого подавляют ингибиторы комплемента фактор Н и фактор J для повышения их восприимчивости к активации комплемента [2]. Это явление может стимулировать генерацию C5a, которая, в свою очередь, может способствовать гипоксическому стрессу в опухолевой среде, чтобы способствовать прогрессированию опухоли посредством ингибирования клеточного иммунитета [4].

Таким образом, изменённый гомеостаз комплемента реконструирует микроокружение опухоли, ингибируя противоопухолевые иммунные ответы, и способствует метастатическому распространению раковых клеток.

Список литературы

1. Simon Freeley, John Cardone, Sira C. Gunther, Erin E. West, Thomas Reinheckel, Colin Watts, Claudia Kemper, Martin V. Kolev. Asparaginyl Endopeptidase (Legumain) Supports Human Th1 Induction via Cathepsin L-Mediated Intracellular C3 Activation // *Frontiers in Immunology*, Vol. 9. 2018.
2. Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Pio R., Lecanda F. Complement in Metastasis: A Comp in the Camp. *Front. Immunol.* 10:669. 2019.
3. Pio R., Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Mantovani A., Lambris J.D. Complementing in the Cancer-Immunity Cycle. *Front. Immunol.* 10:774. 2019.

4. Kim J.M., Chen D.S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol.* (2016) 22:1865-74.

5. Corrales L., Ajona D., Rafail S., Lasarte J.J., Riezu-Boj J.I., Lambris J.D., et al. Anaphylatoxin C5a creates a favorable microenvironment for lung cancer progression. *J. Immunol.* (2012) 189:4674-83.

6. Touw W., Cravedi P., Kwan W.-H., Paz-Artal E., Merad M., Heeger P.S. Receptors for C3a and C5a modulate stability of alloantigen-reactive induced regulatory T. cells. *J. Immunol.* (2013) 190:5921-5.

7. Gunn L., Ding C., Liu M., Ma Y., Qi C., Cai Y., et al. Opposing roles for complement component C5a in tumor progression and the tumor microenvironment. *J. Immunol.* (2012) 189:2985-94.

ЭЛЕКТРОННЫЕ ГАДЖЕТЫ И СОН

Ковалева Е.М., Дурманова А.А.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Колледж, Волгоград,
e-mail: elenadanik@yandex.ru*

Смартфоны и планшеты сейчас самые популярные электронные устройства. Более 80% владельцев мобильных устройств и планшетов держат их включенными постоянно, даже, когда ложатся спать.

Результатом злоупотребления гаджетом может стать вначале нарушение сна, а впоследствии – ухудшение здоровья его владельца.

Подсветка дисплея вызывает подавление выработки мелатонина – гормона, который управляет биологическими часами человека, его ритмами сна и бодрствования. Под воздействием синего цвета экранов гаджетов синтез мелатонина угнетается.

Установлено, что свет с малой длиной волны способен воздействовать на биологические часы человека и влиять на его эмоциональное состояние, порождая ощущение напряженности. Исследовательским центром института Rensselaer было установлено, что два часа воздействия света мобильных телефонов или планшетов могут подавить уровень мелатонина примерно на 22%. Доказано, что подавление выработки мелатонина вызывает увеличение риска развития рака, ухудшает функции иммунной системы, и, возможно, имеет способствовать развитию таких заболеваний как, сахарный диабет 2 типа, ожирение и болезни сердца.

В качестве профилактики воздействия света, продуцируемого гаджетами, рекомендуется использовать защитные очки с линзами яркого-оранжевого цвета, ограничить использование гаджетов как минимум за 2 часа до сна, а так же снижать до минимума уровень подсветки экрана.

Список литературы

1. Вершинин А.Е., Авдонина Л.А. Влияние сотовых телефонов на здоровье человека // *Вестник Пензенского государственного университета.* 2015. № 3 (11). С. 175-177.

2. Скворцов В.В., Чеканин И.М., Калинин Е.И., Доница А.Д., Лаптева Е.А. Формирование здорового образа жизни в условиях образовательной среды медицинского колледжа // *Медицинская сестра.* 2019. № 3. С. 41-44.

3. Чеканин И.М., Доница А.Д., Калинин Е.И., Лаптева Е.А. Личностные профессиональные компетенции специалиста со средним медицинским образованием // *Наука, образование, общество.* 2017. № 1 (11). С. 132-139.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ВОРОНЕЖЕ И ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Косинова П.О., Стеганцова Я.Д., Макеева А. В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: amoure1@mail.ru

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относят к числу наиболее тяжелых болезней человека, частота их встречаемости приближается к 10%. Одними из наиболее распространенных в этой группе являются иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), а также ювенильные артриты, спондилоартриты и системные заболевания соединительной ткани. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их широкой распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом, вплоть до летального исхода. Поэтому ревматология в начале XXI века превратилась в одну из бурно развивающихся областей в медицине, которая вносит большой вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины [1, с. 744].

Ревматоидный артрит представляет собой одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов (около 1% в популяции), имеет прогрессирующее, рецидивирующее течение с обострениями и периодически снижающейся активностью. Главной отличительной чертой РА является экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов, приводящее к деструкции суставного хряща, костным эрозиям и в итоге – к деформации суставов. Этиология РА точно не изучена [2, с.94]. В его развитии равнозначна роль генетических и внешне средовых факторов, среди которых предполагается участие питания, курения и переливания крови. Предположительно, развитие РА может быть следствием ответа на инфекцию у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию. Среди эндогенных факторов в развитии РА определенную роль играют половые гормоны, что подтверждается большей частотой заболевания среди женщин, а также положительным влиянием беременности на течение РА и его обострением после родоразрешения или ее прерывания. Установлено, что в основе воспаления при РА лежит неправильная работа иммунной системы. Клет-