

УДК 614.8:321.834 (251.62+828.31)
DOI 10.24412/2312-2935-2021-4-182-191

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Ф. Макконен¹, Е.О. Москалёва¹, А.А. Титов², В.А. Иванов³, Ш. С. Хамдамов²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки высшей школы Российской Федерации, г. Белгород

²ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшей школы Российской Федерации, г. Курск

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск

Рак молочной железы представляет ведущую форму новообразований среди женщин трудоспособного и пожилого возраста. Однако у пациентов с данной патологией недостаточно изучена аллостатическая нагрузка.

Цель исследования – изучение аллостатической нагрузки у пациентов среднего и пожилого возраста с раком молочной железы.

Материалы и методы: Проведено обследование 63 пациентов среднего и 58 пациентов пожилого возраста с диагностированным гистологически раком молочной железы и 42 пациентов 60-74 лет с отсутствием рака молочной железы. Аллостатическая нагрузка изучена в названных трёх группах по уровню: систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкозы, альбуминов и величине окружности талии.

Результаты исследования: Установлена статистически значимо превышающая величина аллостатической нагрузки у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы ($4,2 \pm 0,3$ балла) по сравнению с пациентами среднего возраста с раком молочной железы ($2,8 \pm 0,2$ балла) ($p < 0,01$). Наиболее существенно пациенты 60-74 лет с раком молочной железы отличаются от возрастного контроля по таким показателям аллостатической нагрузки как уровень общего холестерина $-5,9 \pm 1,3$ ммоль/л против $4,0 \pm 0,9$ ммоль/л, альбуминов $45,2 \pm 7,4\%$ против $61,2 \pm 7,6\%$ соответственно.

Заключение: Аллостатическую нагрузку и её показатели следует использовать при диагностике рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, аллостатическая нагрузка, пожилые

THE USE OF ALLOSTATIC LOAD IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

K. F. Makkonen¹, E. O. Moskaleva¹, A. A. Titov², V. A. Kutashov³, Sh. S. Khamdamov²

¹*Belgorod State National Research University of the Ministry of Sciences and Higher Education of the Russian Federation, Belgorod*

²*South-Western State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kursk*

³*Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk*

Breast cancer is the leading form of neoplasms among women of working age and the elderly. However, the allostatic load has not been sufficiently studied in patients with this pathology.

The aim of the study was to study the allostatic load in middle-aged and elderly patients at risk of breast cancer.

Material and methods: 63 middle-aged patients and 58 elderly patients with diagnosed histological breast cancer and 42 patients 60-74 years old with no breast cancer were examined. Allostatic load was studied in these three groups according to the level of systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins, glucose, albumins and waist circumference.

Research result: A statistically significantly higher value of allostatic load was found in elderly patients with breast cancer (4.2 ± 0.3 points) compared with middle-aged patients with breast risk (2.8 ± 0.2 points) ($p < 0.01$). Most significantly, patients aged 60-74 years with breast cancer differ from the age control in such indicators of allostatic load as the level of total cholesterol 5.9 ± 1.3 mmol/l versus 4.0 ± 0.9 mmol/l, albumins $45.2 \pm 7.4\%$ versus $61.2 \pm 7.6\%$, respectively.

Conclusion: Allostatic load and its indicators should be used in the diagnosis of breast cancer.

Keywords: breast cancer, allostatic load, elderly

Рак молочной железы является наиболее распространённым раком у женщин во всём мире и, как следствие, представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения [1,2,3]. Ежегодно выявляется около 1 384 155 новых случаев рака молочной железы и почти 459 000 пациентов умирает из-за этого заболевания, что делает его одним из самых смертельных заболеваний в мире [4,5]. В то время как показатели заболеваемости раком молочной железы выше в популяциях с высоким социально-экономическим статусом, смертность выше в популяциях с низким социально-экономическим статусом, и, следовательно, существуют различия в заболеваемости и смертности от рака молочной железы между различными регионами и странами [1].

Максимальная заболеваемость раком молочной железы по стандартизованным показателям установлена в Бельгии, составившая 110,8 случаев на 100 000 женщин и несколько ниже в Италии - 102,1 случая и Франции - 100,2 случая на 100 000 женщин [6]. Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике рака молочной железы на сегодняшний день

остаются нерешённые вопросы в его выявлении и особенно у женщин пожилого возраста. Для этого некоторые исследователи предлагают использовать аллостатическую нагрузку и её составляющие у пациентов с подозрением на данное новообразование [7,8]. Однако исследований, посвящённых изучению аллостатической нагрузки у пожилых пациентов с раком молочной железы проведено недостаточно.

Цель исследования - изучение аллостатической нагрузки у пациентов среднего и пожилого возраста с раком молочной железы.

Материалы и методы. Обследовано в клинических условиях 63 пациента среднего и 58 пациентов пожилого возраста с раком молочной железы. Рак молочной железы диагностирован по результатам комплексного клинического, ультразвукового исследования и подтверждён цитологическим методом. В исследование также включено 42 пациента пожилого возраста без рака молочной железы в качестве группы сравнения.

Среди показателей аллостатической нагрузки изучены:

- систолическое артериальное давление,
- диастолическое артериальное давление,
- общий холестерин в крови,
- липопротеиды высокой плотности,
- липопротеиды низкой плотности,
- уровень глюкозы в крови,
- содержание альбуминов в крови,
- размер окружности талии.

В исследование и последующий анализ включались пациенты, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки применялся непараметрический критерий X^2 и статистический пакет «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение. Оценка аллостатической нагрузки среди пациентов с раком молочной железы и отсутствием данной нозологии новообразования в среднем возрасте свидетельствует о статистически значимом различии исследуемого показателя (рис.1).

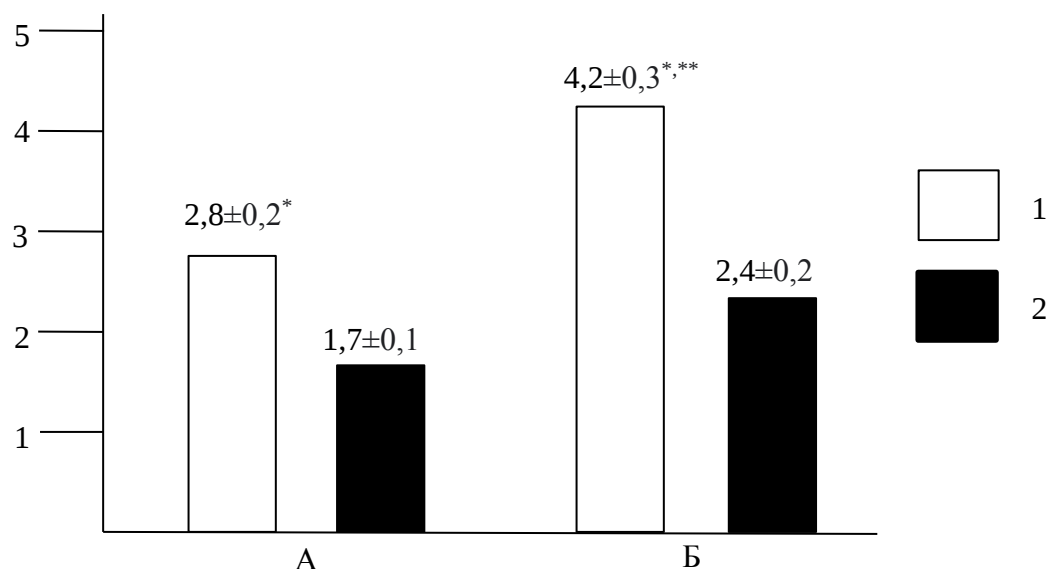


Рисунок 1. Величина аллостатической нагрузки у пациентов среднего (А) и пожилого (Б) возраста с раком молочной железы ($M \pm m$, баллы).

По оси абсцисс представлены группы пациентов среднего и пожилого возраста с раком молочной железы и контрольной группы, по оси ординат - показатель аллостатической нагрузки.

1 - пациенты с раком молочной железы,

2 - пациенты без рака молочной железы,

**- статистически значимое различие между пациентами основной и контрольной группы среднего и пожилого возраста,*

*** - статистически значимое различие между пациентами среднего и пожилого возраста с раком молочной железы.*

Оказалось, что величина аллостатической нагрузки у пациентов 45-59 лет с раком молочной железы превышает статистически значимо аналогичный показатель в группе возрастного контроля без рака молочной железы ($p < 0,01$).

Степень дисрегуляции, отражаемая аллостатической нагрузкой, значительно превосходит рассмотренные ранее показатели аллостатической нагрузки у пациентов среднего возраста и статистически значимо больше в пожилом возрасте у пациентов с раком молочной железы. Аллостатическая нагрузка у пожилых пациентов с раком молочной железы статистически значимо выше, как и в группе среднего возраста, имеющих диагностированную форму рака молочной железы по сравнению с пациентами такого же возраста с отсутствием рака молочной железы ($p < 0,001$). Статистически значимо также различается и величина аллостатической нагрузки между пациентами среднего и пожилого возраста с раком молочной

железы, которая значительно больше среди пациентов с раком молочной железы пожилого возраста.

Следовательно, величина аллостатической нагрузки статистически значимо выше у пациентов среднего и пожилого возраста с раком молочной железы, что указывает на то, что величина аллостатической нагрузки может отражать степень риска к развитию рака молочной железы, которую необходимо учитывать при диагностическом обследовании вышеназванных пациентов.

В связи с тем, что величина аллостатической нагрузки оказалась статистически значимо выше среди пациентов пожилого возраста в дальнейшем нами изучены биологические маркёры аллостатической нагрузки среди данных пациентов (табл.1).

Таблица 1

Биологические маркёры аллостатической нагрузки у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы (M±SD)

<i>Название биологического маркёра, единица измерения</i>	<i>Пациенты пожилого возраста с раком молочной железы</i>	<i>Пациенты пожилого возраста без раком молочной железы</i>	<i>P</i>
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	141,2±8,5	130,6±7,2	<0,01
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	89,7±4,5	78,2±3,1	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,3	4,0±0,9	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,5	1,4±0,3	<0,001
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,9±0,4	0,8±0,5	>0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	5,0±0,8	4,2±0,9	>0,05
Глюкоза, г/л	5,7±1,2	4,3±1,1	<0,05
Альбумин, %	45,2±7,4	61,2±7,6	<0,001
Окружность талии, см	104,9±12,5	92,5±8,6	<0,05

Установлены статистически значимые различия между пациентами пожилого возраста с раком молочной железы и аналогичного возраста без рака молочной железы по 7 рассматриваемым биологическим маркерам из 9 изученных в целом. Оказалось, что систолическое артериальное давление у пожилых пациентов с раком молочной железы статистически значимо выше, чем в группе возрастного контроля. При этом систолическое артериальное давление у пожилых пациентов в основной группе превышало референсные границы, а у пациентов контрольной группы соответствовало границам нормы. Диастолическое артериальное давление вместе с тем в обеих группах находилось в референсном диапазоне, но статистически значимо было выше у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы, чем у пациентов такого же возраста без рака молочной железы. Аналогичная закономерность выявлена и для общего холестерина в сыворотке крови, содержание которого оказалось выше у пожилых пациентов с раком молочной железы. Содержание в сыворотке крови триглицеридов имело более высокий уровень среди пациентов 60-74 лет с раком молочной железы со статистически значимым различием по сравнению с пациентами 60-47 лет без рака молочной железы. В уровне других фракций липидтранспортной системы статистически значимых различий в сравниваемых когортах пациентов не обнаружено. Однако, уровень глюкозы в сыворотке крови пожилых пациентов с раком молочной железы статистически значимо оказался выше у пациентов 60-74 лет с раком молочной железы. Содержание альбуминов в крови пациентов с раком молочной железы в пожилом возрасте было ниже референсного уровня и по отношению к возрастному контролю. Окружность талии у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы статистически значимо выше, чем в возрастном контроле.

Биологические маркеры у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы свидетельствуют об ухудшении адаптационных способностей и более существенных проявлениях дисрегуляции, установленной по рассмотренным биомаркерам в настоящем исследовании.

Диагноз и симптомы рака молочной железы вызывают у пациентов сильный стресс и потенциально травматичные [9]. Стрессовые расстройства часто встречаются при раке молочной железы с частотой 22% через 6 месяцев после постановки диагноза. Некоторые методы лечения, например, хирургические также повышают уровень стресса. Например, известно, что стресс, вызванный хирургическим вмешательством при раке, оказывает системный эффект, включая воспаление, ишемические реперфузионное повреждение,

активацию симпатической нервной системы, повышенное высвобождение цитокинов [10] и изменение аллостатической нагрузки.

Аллостатическая нагрузка описывает физиологическую нагрузку кумулятивного стресса на биологические системы, участвующие в адаптации к воздействиям окружающей среды [7]. В некоторых исследованиях проведена непосредственная оценка связи между аллостатической нагрузкой и исходами смертности вследствие рака различной локализации, большинство из которых были сосредоточены на населении США. Это исследования показали, что более высокая аллостатическая нагрузка связана с повышенным риском смертности от всех причин и форм онкопатологии. Индекс массы тела, используемый часто при оценке аллостатической нагрузки в качестве одного из показателей, считается одним хорошо документированным фактором риска смертности, в том числе смертности от рака, так как способствует хроническому воспалению и другим метаболическим изменениям, которые составляют компоненты аллостатической нагрузки [7].

В общенациональной проспективной когорте чернокожие имели значительно более высокие исходные баллы аллостатической нагрузки, чем европейской национальности участники исследования, и хотя средний базовый балл аллостатической нагрузки массы тела, он было неизменно выше среди чернокожих по сравнению с европейской расой независимо от возрастной группы или индекса массы тела. Нами показано, что аллостатическая нагрузка повышается статистически значимо у пациентов пожилого возраста с раком молочной железы по сравнению с пациентами среднего возраста с таким же онкологическим заболеванием. В другом исследовании показана ассоциация для смертности от всех причин по индексу массы тела и возрастным категориям, а также для смертности от рака среди населения в возрасте 65 лет и старше [11]. Кроме того, учитывая связь ожирения, сопутствующих заболеваний и воспаления с раком молочной железы, эти показатели учитываются при изучении аллостатической нагрузки пациентов с раком молочной железы [11].

Заключение. Используемые показатели аллостатической нагрузки и особенно уровень альбуминов и общего холестерина могут применяться в качестве скрининговых биологических маркёров, ассоциируемых с риском развития рака молочной железы, что позволит на ранних доклинических стадиях патологического процесса диагностировать вероятность развития рассматриваемой онкопатологии.

Список литературы

1. Fares M.Y., Salhab H.A., Khachfe H.H. Breast Cancer Epidemiology among Lebanese Women: An 11-Year Analysis. *Medicina*. 2019; 55(8): 463.
2. Liu F.C., Lin H.T., Kuo C.F. Epidemiology and survival outcome of breast cancer in a nationwide study. *Oncotarget*. 2017; 8(10): 16939-16950.
3. Балмаганбетова Ф.К., Нургалиева Р.Е., Тухватшин Р.Р. Современные аспекты эпидемиологии рака молочной железы: обзор литературы. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020; 2: 125-133.
4. Zavala V.A., Fejerman L., Serrano-Gomez S.J. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes*. 2019; 10(2): 153.
5. Momenimovahed, Z., Salehiniya, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Presss)*. 2019; 11: 151-164.
6. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2017; 3: 375-384.
7. Akinyemiju T, Wilson L.E., Deveau A. Association of Allostatic Load with All-Cause and Cancer Mortality by Race and Body Mass Index in the REGARDS Cohort. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(6): 1695.
8. Mathew A., Doorenbos A.Z., Li H. Allostatic Load in Cancer: A Systematic Review and Mini Meta-Analysis. *Biological Research For Nursing*. 2021; 23(3): 341-361.
9. Chen J., Douglass J., Prasath V. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 178(3): 493-496.
10. Rhee E.J. Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(1):19-25.
11. Xing C.Y, Doose M., Qin B. Pre-diagnostic allostatic load and health-related quality of life in a cohort of Black breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(3) :901-914.

References

1. Fares M.Y., Salhab H.A., Khachfe H.H. Breast Cancer Epidemiology among Lebanese Women: An 11-Year Analysis. *Medicina*. 2019; 55(8): 463.
2. Liu F.C., Lin H.T., Kuo C.F. Epidemiology and survival outcome of breast cancer in a nationwide study. *Oncotarget*. 2017; 8(10): 16939-16950.

3. Balmaganbetova F.K., Nurgalieva R.E., Tukhvatshin R.R. Sovremennye aspekty epidemiologii raka molochnoj zhelezy: obzor literatury [Modern aspects of breast cancer epidemiology: literature review]. West Kazakhstan Medical Journal [West Kazakhstan Medical Journal]. 2020; 2: 125-133.
4. Zavala V.A., Fejerman L., Serrano-Gomez S.J. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. Genes. 2019; 10(2): 153.
5. Momenimovahed, Z., Salehiniya, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer (Dove Med Press). 2019; 11: 151-164.
6. Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V. Epidemiologiya i skринing raka molochnoj zhelezy [Epidemiology and screening of breast cancer]. Voprosy onkologii [Questions of oncology]. 2017; 3: 375-384.
7. Akinyemiju T, Wilson L.E., Deveaux A. Association of Allostatic Load with All-Cause and Cancer Mortality by Race and Body Mass Index in the REGARDS Cohort. Cancers (Basel). 2020; 12(6): 1695.
8. Mathew A., Doorenbos A.Z., Li H. Allostatic Load in Cancer: A Systematic Review and Mini Meta-Analysis. Biological Research For Nursing. 2021; 23(3): 341-361.
9. Chen J., Douglass J., Prasath V. The microbiome and breast cancer: a review. Breast Cancer Res Treat. 2019; 178(3): 493-496.
10. Rhee E.J. Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health. Diabetes Metab J. 2018; 42(1):19-25.
11. Xing C.Y, Doose M., Qin B. Pre-diagnostic allostatic load and health-related quality of life in a cohort of Black breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2020;184(3) :901-914.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Макконен Кристина Феликсовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки высшей школы Российской Федерации, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: kristma@gmail.com, SPIN-код: 1282-5565, ORCID: 0000-0002-7529-6737

Москалёва Екатерина Олеговна – ординатор ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки высшей школы Российской Федерации, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: mskeo@mail.ru, SPIN-код: 9455-7689, ORCID: 0000-0003-4196-0713

Титов Антон Андреевич – студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшей школы Российской Федерации, 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru, SPIN-код: 4521-6653, ORCID: 0000-0003-2751-2340

Иванов Виктор Афанасьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, SPIN-код: 2093-2035, ORCID: 0000-0003-3164-7862

Хамдамов Шукуруллобек Садриддинович - студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшей школы Российской Федерации, 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: shukrullo2000@mail.ru, SPIN-код: 3760-2838, ORCID: 0000-0001-9434-6157

Information about the authors

Makkonen Kristina Feliksovna - doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Health Organization and Public Health of the Belgorod State National Research University of the Ministry of Sciences and Higher Education of the Russian Federation, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, e-mail: kristma@gmail.com, SPIN-код: 1282-5565, ORCID: 0000-0002-7529-6737

Moskaleva Ekaterina Olegovna - resident of the Belgorod State National Research University of the Ministry of Sciences and Higher Education of the Russian Federation, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, e-mail: mskeo@mail.ru, SPIN-код: 9455-7689, ORCID: 0000-0003-4196-0713

Titov Anton Andreevich - student of the Department of Biomedical Engineering of the South-Western State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru, SPIN-код: 4521-6653, ORCID: 0000-0003-2751-2340

Ivanov Viktor Afanasievich - doctor of Medical Sciences, professor of the Department of human anatomy of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 305041, Kursk, Karla Marksa str., 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, SPIN-код: 2093-2035, ORCID: 0000-0003-3164-7862

Khamdamov Shukurullobek Sadriddinovich - student of the Department of Biomedical Engineering of the South-Western State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94, e-mail: shukrullo2000@mail.ru, SPIN-код: 3760-2838, ORCID: 0000-0001-9434-6157

Статья получена: 16.07.2021г.

Принята к публикации: 30.12.2021 г.