

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНФОРМАЦИОННЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

**Т.В. Давыдова¹, И.И. Матвеева¹, Н.Р. Погосян², А.Н. Грицай²,
У.А. Корнюшенко¹, Л.Т. Мамедова²**

¹ Лаборатория клинико-диагностическая, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Отделение гинекологическое, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель. Оценить возможность использования показателей конформационных и транспортных характеристик альбумина сыворотки крови для прогноза послеоперационных осложнений и оценки эффективности лечения рака яичников (РЯ).

Материалы и методы. Исследованы 140 женщин в возрасте от 19 до 80 лет, больных раком яичников, пограничными опухолями яичников и доброкачественными опухолями яичников, проходивших лечение в отделении гинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». В контрольную группу вошли 50 здоровых женщин. Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения.

Результаты. Сопоставив параметры функциональной активности сывороточного альбумина в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников и женщин контрольной группы, выявили достоверное снижение всех исследуемых показателей у больных РЯ по сравнению с остальными группами пациенток, а также снижение показателей DR, BE и DTE у больных пограничными опухолями относительно здоровых женщин и больных доброкачественными опухолями.

Выводы. Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных опухолями яичников и здоровых женщин выявило значительные нарушения конформационных, транспортных и детоксикационных характеристик альбумина при раке и пограничных опухолях яичников. Показано, что параметр конформации альбумина DR может использоваться для ранней диагностики активно растущих опухолей яичников, а определение показателя детоксикационной эффективности альбумина DTE может послужить перспективным фактором прогноза послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных РЯ.

Ключевые слова: альбумин, рак яичников, послеоперационные осложнения, эффективность лечения.

THE USE OF INFORMATIVE AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF SERUM ALBUMIN IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER FOR THE PROGNOSIS OF POST-OPERATIVE COMPLICATIONS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT

**T.V. Davydova¹, I.I. Matveeva¹, N.R. Pogosyan², A.N. Gritsay²,
U.A. Korniyushenko¹, L.G. Mamedova²**

¹ Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow;

² Department of Gynecology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective: is to evaluate the possibility of the use of the parameters of informative and transport characteristics of serum albumin for the prognosis of post-operative complications and the assessment of the effectiveness of the treatment of ovarian cancer.

Materials and Methods: The study involved 140 women with ovarian cancer, borderline ovarian tumors and benign ovarian tumors aged from 19 to 80 years who underwent treatment in the Department of Gynecology of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The control group included 50 healthy women. The functional properties of albumin were investigated in hospital admission examinations before the beginning of the treatment.

Results: Putting together the parameters of functional activity of serum albumin in the serum of patients with benign, borderline and malignant ovarian tumors and those of women from the control group, a significant lowering of all indicators estimated in patients with ovarian cancer compared to other groups of patients as well as the decrease of DR, BE and DTE indicators in patients with borderline tumors versus healthy women and patients with benign tumors were identified.

Conclusions: A comparative examination of the functional properties of serum albumin in patients with ovarian tumors and healthy women revealed significant disruptions of conformational, transport and detoxification characteristics of albumin in cancer and borderline tumors. It was found that the parameter of albumin confrontation DR can be used for an early diagnosis of actively growing ovarian tumors, and the identification of an indicator of detoxification efficiency of albumin DTE can serve a prospective factor of the prognosis of post-operative complications following surgical treatment of patients with ovarian cancer.

Key words: albumin, ovarian cancer, post-operative complications, effectiveness of the treatment.

Рак яичников составляет 30% всех онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, он — один из самых агрессивных видов онкологической патологии, при этом данное заболевание диагностируют в 65–70% случаев на поздних стадиях, когда прогноз неблагоприятный. По статистическим данным, при III стадии 5-летняя выживаемость не превышает 34%, а при IV стадии — 18% [7]. Поэтому поиск простых и надежных методов ранней диагностики злокачественных новообразований яичников — одна из актуальных проблем современной онкогинекологии.

В настоящее время большое значение играет изучение нарушений молекулярных структур и конформационных характеристик различных медиаторов, образующихся в организме при наличии злокачественной опухоли, а также осуществляется активный поиск новых, более информативных показателей для оценки состояния организма в норме и при заболеваниях. Доступными объектами исследований являются конформационные характеристики и другие физико-химические свойства основных белков организма, в частности альбумина сыворотки крови.

Сывороточный альбумин — наиболее распространенный белок крови (составляет 60% от всех белков плазмы). Функциями альбумина являются регуляция онкотического давления, связывание и транспорт множества низкомолекулярных веществ (билирубина, жирных кислот, желчных пигментов, холестерина), лекарственных препаратов, различных медиаторов

и токсинов [14], сохранение рН крови [13], а также антиоксидантная функция [12].

Транспортные и конформационные свойства альбумина зависят от расположения трехмерных структур связывающих сайтов в его молекуле и могут нарушаться при различных патологических состояниях: эндотоксемии, печеночной недостаточности, гестозе беременных, шизофрении, онкологических заболеваниях [2, 4, 8, 10, 12].

Развитие злокачественных новообразований вызывает специфические изменения в составе белков крови, характеризуется состоянием выраженной гипопропротеинемии, обусловленной нарушением синтезирующей функции печени, расходом альбумина в качестве пластического материала опухолевой ткани, нарушением питания, потерями белков при образовании экссудатов в брюшной и плевральной полостях, ускоренном катаболизме [9]. Поэтому определение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови является обязательным в динамическом наблюдении онкологических больных. Однако нормальная концентрация альбумина далеко не всегда означает его нормальное функционирование. Белок, у которого первичная структура вполне нормальна, но нарушена вторичная и/или третичная структура, не может эффективно выполнять свою транспортную функцию [5, 11].

В связи с этим весьма важное значение имеют исследования функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных РЯ для определения степени заблокированности центров

связывания альбумина, его резервной связывающей способности и эффективности отдачи, а также для оценки детоксикационной функции печени.

Цель исследования — оценить возможность использования показателей конформационных и транспортных характеристик альбумина сыворотки крови для прогноза послеоперационных осложнений и оценки эффективности лечения РЯ.

Материалы и методы. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина обследовано 140 женщин в возрасте от 19 до 80 лет, из них 59 больных РЯ I–III стадии (медиана возраста 52 года), 11 больных пограничными опухолями яичников (медиана возраста 45 лет) и 20 больных доброкачественными опухолями яичников (медиана возраста 52 года). В контрольную группу вошли 50 здоровых женщин (медиана возраста 48 лет). Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения.

Изучение транспортных и конформационных свойств сывороточного альбумина (АТА-тест) проводилось методом спектроскопии спинового зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии) [15]. В ходе методики регистрировались спектры ЭПР сыворотки крови, в которую добавлялось свободнорадикальное соединение — спиновая метка (16-доксил стеарат) [6]. В результате специфического связывания происходит фиксация метки, она приобретает ограниченную подвижность и изменяется ЭПР-спектр молекулы альбумина, который фиксируется на ЭПР-анализаторе.

Измерения транспортных и конформационных свойств альбумина производили на анализаторе ЭПР АХМ-09 (ООО «Альбутран-М», Россия). АТА-тест включал в себя исследование четырех параметров:

1) DR (дискриминантный параметр) — параметр, характеризующий степень модификации конформации сывороточного альбумина, вызванной захватом и накоплением в альбумине низкомолекулярных метаболитов, характерных для опухолевого роста;

2) BE — связывающая способность, характеризующая эффективность реализации альбумином операций по связыванию жирных кислот;

3) RTQ — транспортная способность, характеризующая эффективность реализации альбумином последовательности основных операций по транспортировке жирных кислот: емкости его связывания в циркуляторной системе и эффективности отдачи клеткам-мишеням;

4) DTE — детоксикационная способность, характеризующая эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов альбумином к клеткам печени.

Пробы для исследования готовили смешиванием сыворотки крови (по 50 мкл) с растворами спинового зонда 16-доксил стеариновой кислоты в этаноле (концентрации 5,8 ммоль/л и 7,5 ммоль/л) в микропланшетах, смесь инкубировали при 37 °С в течение 10 мин при непрерывном встряхивании в шейкере. После инкубации смесь переносили в стеклянные капилляры и исследовали на анализаторе [15].

Статистический анализ результатов исследования произведен программой «Statistica» (данные представлены медианой и нижним и верхним квартилями) непараметрическим методом с использованием в независимых группах U-критерия Манна–Уитни, рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (при $p < 0,05$).

Результаты. Сопоставив параметры функциональной активности сывороточного альбумина в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников и женщин контрольной группы, выявили достоверное снижение всех исследуемых показателей у больных РЯ по сравнению с остальными группами пациенток, а также снижение показателей DR, BE и DTE у больных пограничными опухолями относительно здоровых женщин и при доброкачественных опухолях.

При поступлении в кровь молекулы физиологически активных веществ, как эндогенного, так и экзогенного происхождения, ассоциируют с молекулами белков плазмы крови. Такая ассоциация значительно снижает токсичность попадающих в кровь соединений. Однако при неопластических процессах увеличение концентрации продуктов незавершенного метаболизма в организме больных, а также накопление в крови различных опухолевых метаболитов, приводит к блокированию или аллостерическим

изменениям центров связывания на молекуле альбумина, что вызывает нарушение комплексобразующей и транспортной функции [9].

Так, у больных РЯ показатель специфической конформации альбумина DR на 49%, 40% и 32% ниже такового у практически здоровых женщин, больных доброкачественными опухолями, и у женщин с пограничными опухолями соответственно. При этом DR был достоверно ниже у больных пограничными опухолями по сравнению с контрольной группой, а у больных доброкачественными опухолями и у здоровых женщин достоверно не различался (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о выраженном изменении конформации альбумина в сыворотке крови у больных РЯ и у больных пограничными опухолями яичников и позволяют рекомендовать к использованию показатель DR в ранней диагностике активно растущих злокачественных опухолей.

Исследование показателей BE и RTQ у больных РЯ и у больных с пограничными опухолями выявило значительное снижение способности альбумина к выполнению своих основных функций по связыванию, транспортировке и отдаче метаболитов клеткам-мишеням.

Низкие значения данных показателей у больных РЯ относительно показателей здоровых женщин и больных доброкачественными опухолями объясняются локальными изменениями структурно-функционального состояния альбумина, а также понижением его конформационной подвижности и лабильности за счет блокировки связывающих центров альбумина различными опухолевыми метаболитами и токсическими лигандами.

Результаты исследования детоксикационной способности альбумина у больных различными опухолями яичников показали, что наиболее высокий уровень DTE выявлен у больных доброкачественными опухолями яичников — 107,15%, а самый низкий — у больных РЯ — 64,5%, при этом у больных пограничными опухолями яичников детоксикационная эффективность альбумина была значительно выше (93,3%), чем у больных РЯ, но ниже, чем в контрольной группе (113,7%) и у больных доброкачественными опухолями (107,15%).

Проведенные нами ранее исследования [3] показали эффективность параметра DTE для раннего выявления (1-е сутки) развития гнойно-септических осложнений у онкологических

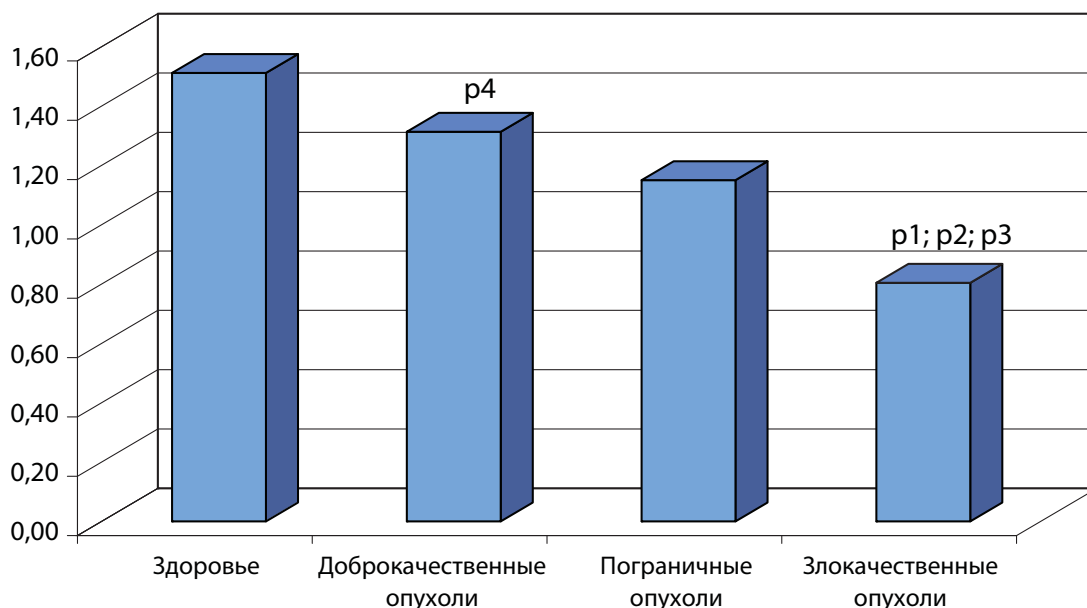


Рис. 1. Конформация альбумина DR у больных опухолями яичников и здоровых женщин

Условные обозначения: p1 — $p < 0,00005$ — достоверность групп больные РЯ/здоровые женщины;
 p2 — $p < 0,05$ — достоверность групп больные РЯ/больные доброкачественными опухолями яичников;
 p3 — $p < 0,05$ — достоверность групп больные РЯ/больные пограничными опухолями яичников;
 p4 — $p < 0,05$ — достоверность групп больные пограничными опухолями яичников/здоровые женщины.

больных, оперированных по поводу рака желудочно-кишечного тракта.

Для оценки эффективности использования значений DTE больные РЯ были разделены на две группы: группа 1 — с уровнем DTE выше 40% (группа низкого риска возникновения послеоперационных осложнений) — 42 пациентки, группа 2 — с уровнем DTE ниже 40% (группа с высоким риском возникновения гнойно-септических осложнений после операции, в том числе пациентки, у которых интраоперационно отмечается распад опухоли яичников) — 17 больных. Анализ данных показал, что в 1-й группе частота послеоперационных осложнений составила 9,5%, а во 2-й группе 23,5% (рис. 2). Таким образом, у больных РЯ с исходно низкой детоксикационной эффективностью альбумина сыворотки крови частота послеоперационных осложнений в 2,5 раза выше, чем у больных с высоким уровнем DTE.

Полученные данные совпадают с результатами проведенной нами ранее работы по оценке клинико-экономической эффективности применения АТА-теста для прогноза гнойно-септических осложнений и эффективности их терапии после хирургических вмешательств у онкологических больных, где была показана прогностическая значимость определения уровня DTE перед операцией, а также эконо-

мическая эффективность выявления группы пациентов с высоким риском возникновения ранних послеоперационных осложнений [1].

Результаты оценки эффективности детоксикационной активности альбумина могут быть использованы для сопровождения больных РЯ при проведении хирургического лечения и своевременного выявления гнойно-септических осложнений, которые значительно отягощают течение послеоперационного периода, удлиняют время пребывания больных в стационаре и увеличивают затраты на лечение.

Анализ результатов коэффициентов ранговой корреляции показателей функциональной активности альбумина показал, что в контрольной группе имеется довольно тесная связь между всеми исследуемыми показателями, откуда следует, что в организме здоровых женщин функционирует полностью сбалансированная транспортная система альбумина, последовательно выполняющая основные операции по захвату, переносу и отдаче метаболитов клеткам-мишеням, что является результатом согласованной работы всех ее звеньев.

В контрольной группе показатель конформации альбумина DR тесно связан со всеми показателями, а у больных РЯ корреляции сохраняются, но очень слабые. Обращает

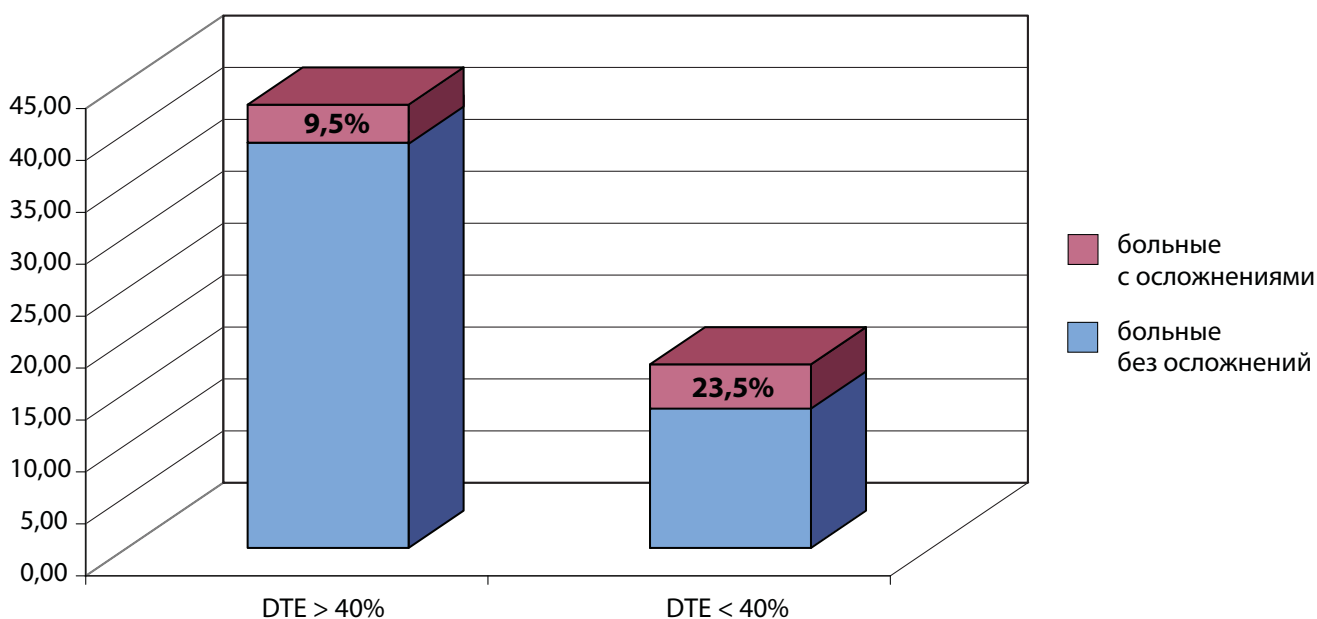


Рис. 2. Частота возникновения (%) послеоперационных осложнений у больных раком яичников в зависимости от уровня DTE

на себя внимание показатель транспортной эффективности альбумина RTQ: у здоровых женщин он имеет отрицательную связь со всеми показателями, у больных доброкачественными и пограничными опухолями RTQ не коррелирует ни с одним параметром, а у больных РЯ он положительно связан с остальными показателями. Видимо, при развитии злокачественной опухоли наблюдается определенная перестройка в транспортной системе крови, вероятно, вызванная системным действием опухоли на организм. Известно, что опухоль, являясь «ловушкой» различных метаболитов, включая глюкозу, азот, липиды, тиамин и многие другие, нуждается в интенсификации транспорта метаболитов, что приводит к взаимосвязанному снижению их доставки к здоровым органам и тканям, вызы-

вая снижение эффективности превентивных систем организма.

Заключение. Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных с опухолями яичников и здоровых женщин выявило значительные нарушения конформационных, транспортных и детоксикационных характеристик альбумина при раке и при пограничных опухолях яичников. Показано, что параметр конформации альбумина DR может использоваться для ранней диагностики активно растущих опухолей яичников, а определение показателя детоксикационной эффективности альбумина DTE может послужить перспективным фактором прогноза послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю., Краснова Л.С., Холовня М.А., Матвеева И.И., Давыдова Т.В., Нехаев И.В., Сытов А.В., Нерсисян М.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения АТА-теста для ранней диагностики послеоперационных гнойно-септических осложнений // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2014. — № 3, 4. — С. 28–36.
2. Григорович Н.А., Григорович Т.М., Дорофтиенко С.Ф. Актуальные вопросы организации скрининга и мониторинга злокачественных новообразований // Медицинские новости. — 2013. — № 12. — С. 57–60.
3. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Сытов А.В., Нехаев И.В., Свиридова С.П., Зубрихина Г.Н., Жужгинова О.В., Муравский В.А., Гурачевская Т.С. Диагностика и мониторинг развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных с помощью ЭПР-метода // International Journal of Applied and Fundamental Research. — 2011. — № 5. — С. 94–95.
4. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Грицай А.Н., Погосян Н.Р., Мамедова Л.Т., Кузнецов В.В. Клиническое и диагностическое значение функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование) // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 2. — С. 59–61.
5. Лопухин М.Ю., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Конформационные изменения молекулы альбумина: новый тип реакции на патологический процесс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — № 7. — С. 4–9.
6. Машевский А.А., Прохорова В.И., Путырский Л.А. Лабораторный способ оценки эффективности лечения больных раком молочной железы: Методические рекомендации. — Белоруссия, 1998.
7. Рыбин А.И. Роль протеомических и генетических предикторов выживаемости больных раком яичника // Клиническая онкология. — 2016. — № 3 (23). — С. 1–3.
8. Сидоренко В.Н., Муравский В.А., Шиманович Е.В., Зенько Л.И. Нарушения транспортной функции сывороточного альбумина при гестозе беременных // Медицинский журнал. — Беларусь: БГМУ, 2013. — № 1 (2012). — С. 149–150.
9. Смолякова Р.М., Машевский А.А., Моисеев П.И., Жарков В.В. Клинико-диагностическое значение исследований структурно-функциональных характеристик сывороточного альбумина у больных мелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. — 2003. — № 4. — С. 12–14.
10. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антитова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. Нарушение конформации альбумина сыворотки крови у больных меланхолической депрессией // Журнал неврологии и психиатрии. — 2015. — № 1, вып. 2. — С. 56–59.
11. Узбеков М.Г., Смолина Н.В., Мисионжик Э.Ю., Молодецких А.В., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Нарушение конформации связывающих центров альбумина при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 5. — С. 67–70.

12. Шейбах В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина // Вестник ВГМУ. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 16–22.
13. Merlot A.M., Kalinowski D.S., Richardson D.R. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein // Front Physiol. — 2014. — Vol. 5. — P. 299.
14. www.med39.ru/laboratoria/albumin.html
15. www.medinnovation.eu/MMS-test/principles.html

АВТОРЫ

Давыдова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностической ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tanuga@mail.ru

Davydova Tatyana Vladimirovna, Ph.D. in Biological Sciences, Senior Research Associate of Clinical Diagnostic Laboratory of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, tanuga@mail.ru

Матвеева Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинико-диагностической ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Matveeva Irina Ivanovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Clinical Diagnostic Laboratory of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Погосян Нонна Рафаэлевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Pogosyan Nonna Rafaelyevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Research Associate of Department of Gynecology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Грицай Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Gritsay Anatoliy Nikolaevich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of Department of Gynecology of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Корнюшенко Устин Александрович, младший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностической ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Kornyushenko Ustin Aleksandrovich, Junior Research Associate of Clinical Diagnostic Laboratory of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Мамедова Лала Тофик кызы, кандидат медицинских наук, научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Mamedova Lala Tofik kyzy, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Research Associate of Department of Gynecology of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.