

Клиническое и диагностическое значение функциональных и конформационных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование)

Т.В. Давыдова, И.И. Матвеева, А.Н. Грицай, Н.Р. Погосян, Л.Т. Мамедова, В.В. Кузнецов
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Владимировна Давыдова tanuga@mail.ru

Исследованы функциональные свойства сывороточного альбумина у больных раком яичников и доброкачественными опухолями яичников. Полученные данные позволяют рекомендовать определение показателя конформации альбумина для ранней диагностики и оценки эффективности лечения больных раком яичников.

Ключевые слова: альбумин, рак яичников, клиника, диагностика

Clinical and diagnostic value of the functional and conformational properties of serum albumin in patients with ovarian cancer (a pilot study)

*T.V. Davydova, I.I. Matveeva, A.N. Gritsai, N.R. Pogosyan, L.T. Mamedova, V.V. Kuznetsov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

The functional properties of serum albumin were examined in patients with ovarian cancer and benign ovarian tumors. The findings make it possible to recommend that the albumin conformation index should be determined for the early diagnosis of ovarian cancer and for evaluation of its treatment.

Key words: albumin, ovarian cancer, clinic presentation, diagnosis

Введение

Поиск надежных и простых методов ранней диагностики злокачественных новообразований яичников является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии. В настоящее время большое значение имеет изучение нарушений молекулярных структур и конформационных свойств 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 различных новообразованиях. Такой поиск ведется при использовании различных методов диагностики, включая и биофизические. Доступными объектами исследований являются конформационные характеристики и другие физико-химические свойства основных белков организма, в частности альбумина сыворотки крови.

Одной из основных функций альбумина в организме является транспортная, она связана с захватом и переносом множества низкомолекулярных веществ (билирубина, жирных кислот, желчных пигментов, холестерина), лекарственных препаратов, различных медиаторов и токсинов [1, 2]. Нарушение транспортной функции альбумина, вызванное эндотоксикозом, может привести к тяжелым последствиям [3, 4]. Поэтому определение содержания общего белка и альбу-

мина в сыворотке крови является обязательным в алгоритме клинко-биохимических исследований у онкологических больных. Однако нормальная концентрация альбумина далеко не всегда означает его нормальное функционирование. Белок, у которого первичная структура вполне нормальная, но нарушены вторичная и/или третичная структуры, не может эффективно выполнять свою транспортную функцию [5, 6].

В нашем исследовании изучение транспортных и конформационных свойств сывороточного альбумина проводилось методом спектроскопии спинового зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [7]. В ходе методики регистрировались спектры ЭПР сыворотки крови, в которую добавлялось свободнорадикальное соединение — спиновая метка (16-доксилстеарат) [8]. В результате специфического связывания происходит фиксация метки, она приобретает ограниченную подвижность и изменяется ЭПР-спектр молекулы альбумина, который фиксируется на ЭПР-анализаторе.

Развитие злокачественных новообразований вызывает специфические изменения в составе белков крови, а также характеризуется состоянием выраженной гипопроотеинемии, обусловленной нарушением синтезирующей функции печени, расходом альбумина в качестве пластического материала для опухолевой

ткани, нарушением питания, потерей белков при образовании экссудатов в брюшной и плевральной полостях, ускоренном катаболизме [9].

Исследование проводилось у больных с впервые выявленным раком яичников (РЯ), который характеризуется быстрым и агрессивным ростом опухоли. Поэтому поиск биохимических маркеров, позволяющих как можно раньше диагностировать наличие злокачественного процесса, актуален.

Цель исследования — изучение конформационных и транспортных характеристик сывороточного альбумина у больных РЯ для разработки методов ранней диагностики заболевания и оценки качества лечения.

Материалы и методы

Обследованы 34 женщины в возрасте от 19 до 80 лет, из них 14 больных с впервые выявленным РЯ I–III стадий (медиана возраста 55,5 года) и 5 больных с доброкачественными опухолями яичников (медиана возраста 35 лет). В контрольную группу вошли 15 здоровых женщин. Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения.

Измерения транспортных и конформационных свойств альбумина производили на анализаторе ЭПР АХМ-09 (ООО «Альбутран-М», Россия). ЭПР-анализ включал в себя исследование 3 параметров:

1) дискриминантный параметр (DR) — характеризует конформацию сывороточного альбумина, вызванную захватом и накоплением в альбумине низкомолекулярных метаболитов, характерных для опухолевого роста;

2) транспортная эффективность (RTQ) — отображает интегральную эффективность реализации альбумином последовательности основных операций по транспортировке жирных кислот: эффективность сорбции субстрата, емкость его связывания в циркуляторной системе и эффективность отдачи клеткам-мишеням;

3) детоксикационная активность (DTE) — характеризует эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов к клеткам печени.

Пробы для исследования готовили смешиванием по 50 мкл сыворотки крови с растворами спинового зонда 16-доксилстеарата в этаноле (концентрации 5,8 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 [6].

Статистический анализ результатов исследования произведен программой Statistica (данные представлены медианой, нижним и верхним квартилями) непараметрическим методом с использованием в независимых группах U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

Установлено, что в сыворотке крови больных РЯ конформация сывороточного альбумина значительно изменена. Обнаружено снижение функциональных свойств альбумина по сравнению со здоровыми женщинами и с больными доброкачественными опухолями яичников (таблица).

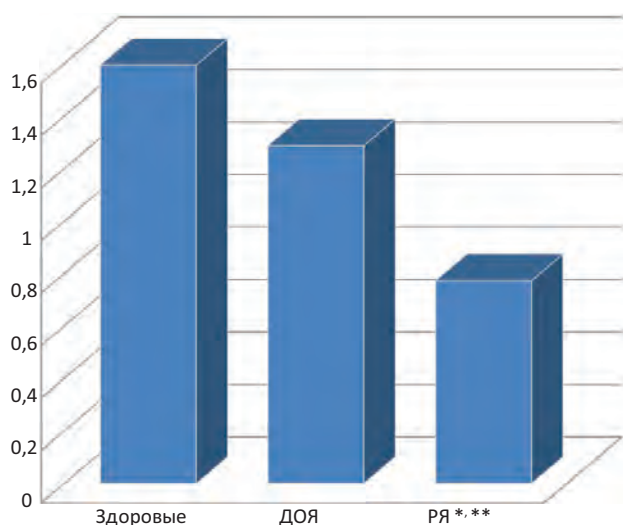
При поступлении в кровь молекулы физиологически активных веществ как эндогенного, так и экзогенного происхождения ассоциируют с молекулами белков плазмы крови. Такая ассоциация значительно снижает токсичность попадающих в кровь соединений. Однако при неопластических процессах увеличение концентрации продуктов незавершенного метаболизма в организме больных, а также накопление в крови различных опухолевых метаболитов приводят к блокированию или аллостерическим изменениям центров связывания в молекуле альбумина, что вызывает нарушение комплексообразующей и транспортной функций [9].

Так, у больных РЯ показатель специфической конформации альбумина на 52 % статистически значимо ниже такового в контрольной группе и на 40 % ниже, чем у больных доброкачественными опухолями яичников. При этом DR у здоровых женщин и больных доброкачественными опухолями яичников достоверно не различался (рисунок). Этот факт позволит рекомендовать к использованию показатель DR в ранней диагностике активно растущих злокачественных опухолей.

Параметры транспортной и конформационной функций альбумина в сыворотке крови у больных РЯ и здоровых женщин

Число больных	DR	RTQ, %	DTE, %
Здоровые женщины (n = 15)	1,593 (1,207–1,994)	79,80 (75,50–86,90)	107,00 (77,20–127,40)
Больные доброкачественными опухолями яичников (n = 5)	1,286 (1,102–1,444)	82,79 (80,80–87,30)	104,90 (94,70–116,10)
Больные РЯ (n = 14)	0,771*,** (0,670–1,057)	58,60*,** (52,00–77,50)	41,35*,** (33,70–73,50)

Примечание. * – $p < 0,005$ – достоверность для групп больные РЯ/здоровые женщины; ** – $p < 0,05$ – достоверность для групп больные РЯ/больные доброкачественными опухолями яичников.



Показатель конформации альбумина (DR).

ДОЯ — доброкачественная опухоль яичника. * — $p < 0,005$ — достоверность для групп больные РЯ/здоровые женщины; ** — $p < 0,05$ — достоверность для групп больные РЯ/больные доброкачественными опухолями яичников

Низкие значения DTE и RTQ у больных РЯ относительно показателей здоровых женщин и боль-

ных доброкачественными опухолями яичников объясняются локальными изменениями структурно-функционального состояния альбумина, а также понижением его конформационной подвижности и лабильности. Проведенные нами ранее исследования показали эффективность параметра DTE для раннего выявления (1-е сутки) развития гнойно-септических осложнений у онкологических больных, оперированных по поводу рака желудочно-кишечного тракта [3]. Поэтому полученные данные могут быть использованы для сопровождения больных РЯ при проведении хирургического и химиотерапевтического лечения в целях своевременного выявления осложнений.

Заключение

У всех обследованных больных выявлены функциональные и конформационные нарушения альбумина сыворотки крови. Полученные статистически значимые результаты позволяют предположить, что после накопления достаточного количества материала на основе данного метода может быть разработана методика ранней диагностики заболевания и оценки эффективности лечения больных РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.med39.ru/laboratoria/albumin.html.
2. www.med36.com/article/141.
3. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Сытов А.В. и др. Диагностика и мониторинг развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных с помощью ЭПР-метода. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2011; 5:94–5.
4. Сидоренко В.Н., Муравский В.А., Шиманович Е.В., Зенько Л.И. Нарушения транспортной функции сывороточного альбумина при гестозе беременных. Мед журн 2013;1:149–50.
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;7:4–9.
6. Мисионжников Э.Ю., Грызунов Ю.А., Узбеков М.Г. и др. Нарушение конформации связывающих центров альбумина при шизофрении. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2008;5: 67–70.
7. <http://www.medinnovation.eu/MMS-test/principles.html>.
8. Машевский А.А., Прохорова В.И., Путырский Л.А. Лабораторный способ оценки эффективности лечения больных раком молочной железы. Методические рекомендации. Минск, 1998.
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. Сиб онкол журн 2003;4:12–4.