

УДК 618.11–006.6–089–06:612.398.131]–071

## ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И ПРОГНОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Погосян Н.Р., Грицай А.Н., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: tanuga@mail.ru

Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных опухолями яичников и здоровых женщин выявило значительные нарушения конформационных и детоксикационных характеристик альбумина при раке 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 раком яичников.

**Ключевые слова:** альбумин, рак яичников, послеоперационные осложнения

## IMPORTANCE OF FUNCTIONAL PARAMETERS OF SERUM ALBUMIN FOR LABORATORY DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER AND FOR THE PROGNOSIS OF POST-OPERATIVE COMPLICATIONS

Davydova T.V., Matveeva I.I., Pogosyan N.R., Gritsay A.N., Borisenko N.N., Korniyushenko U.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: tanuga@mail.ru

A comparative examination of the functional parameters of serum albumin in patients with ovarian tumors and healthy women revealed significant disruptions of conformational and detoxification characteristics of albumin in cancer tumors. It was found that the parameter of albumin conformation 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.

**Keywords:** albumin, ovarian cancer, post-operative complications

Рак яичников (РЯ) является одним из самых агрессивных видов онкологической патологии, при этом данное заболевание диагностируют в 65–70% случаев на поздних стадиях, когда прогноз неблагоприятный. 5–летняя выживаемость больных с I стадией заболевания составляет 75,2%, со II стадией – 41,1%, с III – 35%, с IV – 17% [6]. Поэтому поиск простых и надежных методов ранней диагностики злокачественных новообразований яичников является одной 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 патологических состояниях. 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. Функциями альбумина являются регуляция онкотического давления, связывание и транспорт множества низкомолекулярных веществ (билирубина, жирных кислот, желчных пигментов, холестерина), лекарственных препаратов, различных медиаторов и токсинов [13], сохранение рН крови [12], а также антиоксидантная функция [11].

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, 7, 9, 11].

Развитие злокачественных новообразований вызывает специфические изменения в составе белков крови, характеризуется состоянием выраженной гипопроотеинемии, 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 [8]. 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, 10].

В связи с этим весьма важное значение имеют исследования функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных с впервые выявленным РЯ, который характеризуется быстрым и агрессивным ростом опухоли, для определения степени заблокированности центров связывания альбумина, а также для оценки детоксикационной функции печени.

Цель исследования – оценить возможность использования конформационного показателя альбумина сыворотки крови как дополнительного теста в лабораторной диагностике РЯ, а также оценить значение детоксикационной активности сывороточного альбумина для прогноза послеоперационных осложнений.

#### Материалы и методы исследования

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина обследовано 109 женщин в возрасте от 19 до 80 лет, из них 59 больных РЯ I-III стадии (медиана возраста 52 года) и 50 здоровых женщин (медиана возраста 48 лет). Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения.

Изучение конформационных и детоксикационных свойств сывороточного альбумина (АТА-тест) проводилось методом спектроскопии спинного зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии) [14]. В ходе методики регистрировались спектры ЭПР сыворотки крови, в которую добавлялось свободнорадикальное соединение – спиновая метка (16–доксил-стеарат). В результате специфического связывания происходит фиксация метки, она приобретает ограниченную подвижность и изменяется ЭПР-спектр молекулы альбумина, который фиксируется на ЭПР-анализаторе.

Измерения функциональных свойств альбумина производили на анализаторе ЭПР АХМ-09 (ООО «Альбутран-М», Россия). Исследовали следующие параметры:

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

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 спинного зонда 16–доксил стеариновой кислоты в этаноле (концентрации 5,8 ммоль/л и 7,5 ммоль/л) в микропланшетах, смесь инкубировали при 37°C в течение 10 мин при непрерывном встряхивании в шейкере. После инкубации смесь переносили в стеклянные капилляры и исследовали на анализаторе [14].

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.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в сыворотке крови больных РЯ конформация сывороточного альбумина значительно изменена (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, приводит к блокированию или аллостерическим изменениям центров связывания на молекуле альбумина, что вызывает нарушение комплексообразующей и транспортной функции [8].

Параметры функциональной активности альбумина сыворотки крови у больных раком яичников и здоровых женщин

Группы/показатели	DR	DTE %
Здоровые женщины (n=50)	1,579 (1,281–1,994)	113,70 (97,20–130,60)
Больные РЯ (n=59)	0,812 (0,605–1,133) p < 0,001	64,50 (39,80–80,40) p < 0,001

Так, у больных РЯ показатель специфической конформации альбумина DR на 49% ниже такового у практически здоровых женщин. Это свидетельствует о выраженном изменении конформации альбумина в сыворотке крови у больных РЯ и позволяет рекомендовать к использованию показатель DR в ранней диагностике активно растущих злокачественных опухолей.

Низкие значения DR у больных РЯ относительно показателей здоровых женщин 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.

При исследовании детоксикационной способности альбумина сыворотки крови выявлено, что у больных РЯ показатель DTE практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (64,5% и 113,7% соответственно, таблица).

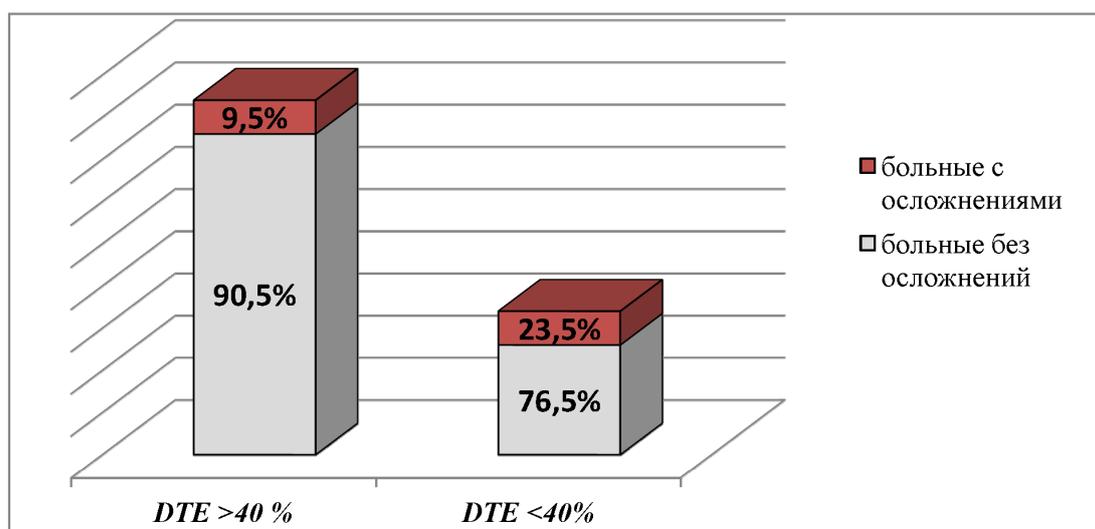
Проведенные нами ранее исследования [3] показали эффективность параметра DTE для раннего выявления (1-е сутки) развития гнойно-септических осложнений у онкологических больных, оперированных по поводу рака желудочно-кишечного тракта.

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 отмечался 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. 1). 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 экономическая 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.



*Частота возникновения послеоперационных осложнений (%) у больных раком яичников в зависимости от уровня DTE до операции*

**Заключение.** Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови выявило значительные нарушения конформационных и детоксикационных характеристик альбумина у больных раком яичников относительно здоровых женщин. 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.

#### Список литературы

1. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю., Краснова Л.С., Холонья М.А., Матвеева И.И., Давыдова Т.В., Нехаев И.В., Сытов А.В., Нерсесян 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. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Бином, 2016. – 424 с.
7. Сидоренко В.Н., Муравский В.А., Шиманович Е.В., Зенько Л.И. Нарушения транспортной функции сывороточного альбумина при гестозе беременных // Медицинский журнал БГМУ. – 2013. – № 1 (2012). – С. 149–150.
8. 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.
9. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова 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.
10. Узбеков М.Г., Смолина Н.В., Миссиончик 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.
11. Шейбах В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 16–22.
12. 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.
13. Медицинский портал. Общеклинические анализы. Альбумин. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med39.ru/laboratoria/albumin.html> (дата обращения 21.02.2017).
14. Наука. Технология ЭПР – Методика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medinnovation.eu/ru/science/tehnologia-epr-metodika.html> (дата обращения 21.02.2017).