

Показатели толщины кожи пораженной молочной железы, определяемые различными методами (n = 100)

Толщина, мм	Пликометрия	УЗИ	Рентген
До 2	—	2	1
2,0—2,9	11	10	7
3	12	12	10
4	16	17	18
5	16	9	23
6	13	22	6
7	9	16	5
8	9	7	10
9	4	3	8
10	4	2	6
11	3	—	1
12	—	—	2
13	2	—	2
14	1	—	1
Среднее значение...	5,6 ± 0,26	5,5 ± 0,22	6,1 ± 0,28

Примечание. Достоверность различий средних значений $p < 0,05$.

ткани МЖ (уплотнение структуры, увеличение в размере, гиперпигментация) по сравнению с контралатеральной МЖ. В нашем исследовании не было ложноположительных и истинно отрицательных заключений.

Результаты исследования толщины кожи, полученные различными диагностическими методами, представлены в таблице.

Выраженность отека не находилась в прямой зависимости от размера опухоли и ее гистологических характеристик.

Несимметричное утолщение кожи свыше 2,5—3 мм по сравнению с симметричным участком здоровой МЖ свидетельствует о патологическом отеке. Все стандартные методы диагностики опухолей МЖ: рентгеновский,

клинический, эхографический — имеют высокую чувствительность в определении утолщения кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году*. М., 2012.
2. Dawood S., Merajver S.D., Vienset V. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (3): 515—23.
3. Чхиквадзе Т.В. Отечный рак молочной железы, особенности клинического течения, диагностика и лечение. *Российский онкологический журнал*. 2008; 5: 49—54.
4. Сарибекян Э.К., Пак Д.Д., Митина Л.А., Казакевич В.И., Колесникова Е.В., Леонова Н.Ю. Особенности диагностики при подозрении на диффузную форму рака молочной железы. *Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра "Радиация и риск"*. 2011; 20 (4): 64—70.
5. Труфанов Г.Е. *Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез*. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2009.
6. Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. *Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез*. Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Б.И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ; 2009.

REFERENCES

1. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Status of Cancer Care in Russia in 2010*. Moscow; 2012. (In Russian)
2. Dawood S., Merajver S.D., Vienset V. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (3): 515—23.
3. Chkhikvadze T.V. Edematous breast cancer, clinical features, diagnosis and treatment. *Rossiyskiy onkologicheskij Zhurnal*. 2008; 5: 49—54. (in Russian)
4. Saribekyan E.K., Pak D.D., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Kolesnikova E.V., Leonova N.Yu. Diagnostic features of suspected diffuse form of breast cancer. *Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-epidemiologicheskogo Registra "Radiatsiya i Risk"*. 2011; 20 (4): 64—70. (in Russian)
5. Trufanov G.E. *Manual of radiation diagnosis of breast diseases*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2009. (in Russian)
6. Fischer U., Baum F., Nagel-Lyufner S. *Radiodiagnosis. Breast Disease*. Under the general editorship Corresponding Member RAMS. prof. B.I. Dolgushina. [Luchevaya Diagnostika. Zabolovaniya Molochnykh Zhelez. Pod obshchey redaktsiyei chl.-kor. RAMN, prof. B.I. Bolgushina]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (in Russian)

Поступила (received) 04.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.11-006.04-07:616.153.96

Сурикова Е.И., Горошинская И.А., Максимова Н.А., Качесова П.С., Сергеева М.М.
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГАПТОГЛОБИНА И АКТИВНОСТИ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей. E-mail: iagor17@mail.ru

♦ При мониторинге больных раком яичников после комбинированного лечения оценивали содержание в плазме крови гаптоглобина (иммунотурбидиметрическим методом) и оксидазную активность церулоплазмина (колориметрическим методом) и сопоставляли полученные данные с результатами УЗ-мониторинга и параметрами внутриопухолевой гемодинамики локального рецидива. При появлении рецидива рака яичников и усилении васкуляризации рецидивной опухоли обнаружены достоверные изменения изученных показателей. Обнаружено повышенное содержание гаптоглобина у больных в ремиссии (по сравнению с уровнем в группе здоровых женщин) и значительное его увеличение при выраженной васкуляризации рецидивной опухоли. Динамика уровня гаптоглобина соответствовала динамике УЗ-параметров оценки эффективности лечения рецидива. Изменение активности церулоплазмина было менее выражено, но наблюдалось на более раннем этапе рецидивирования — у больных с аваскулярным рецидивом.

Ключевые слова: рак яичников; локальный рецидив; васкуляризация; гаптоглобин; церулоплазмин.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (2): 29—33.

Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Maksimova N.A., Kachesova P.S., Sergeeva M.M.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF HAPTOGLOBIN LEVEL AND CERULOPLASMIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH OVARY CANCER

The Rostov research institute of oncology, Minzdrav of Russia, 344037 Rostov-on-Don, Russia

♦ The monitoring of patients with ovary cancer was implemented to evaluate effect of combined treatment the content of haptoglobin (the immunoturbidimetric technique applied) and oxydase activity of ceruloplasmin (the colorimetric technique applied). The comparison of obtained data with results of ultrasound monitoring and parameters of intratumoral hemodynamics of local recurrence was implemented. The reliable alterations of examined indicators were established under appearance of recurrence of ovary cancer and intensification of vascularization of recurrent tumor. The study established increased content of haptoglobin in patients with remission (as compared with its level in group of healthy women) and its significant increasing under expressed vascularization of recurrent tumor. The dynamics of level of haptoglobin corresponded to dynamics of ultrasound parameters of evaluation of effectiveness of treatment of recurrence. The alteration of ceruloplasmin activity was less expressed though it was detected at the earlier stage of recurrence in patients with avascular recurrence.

Keywords: ovary cancer; local recurrence; vascularization; haptoglobin; ceruloplasmin.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (2): 29—33.

For correspondence: Irina Goroschinslaya, MD, PhD, DSc; e-mail: iagor17@mail.ru

Несмотря на интенсификацию развития новых методов диагностики и лечения, рак яичников по-прежнему является актуальной проблемой здравоохранения. Даже при ранних стадиях на фоне проводимого лечения остается высокой частота рецидивирования этого заболевания, до 30% больных умирают в дальнейшем от прогрессирования опухолевого процесса [1—4]. Раннее выявление субклинических локальных рецидивных опухолей позволит своевременно продолжить специальное лечение и улучшить прогноз заболевания, поэтому ведется поиск диагностических маркеров, способствующих улучшению ранней диагностики прогрессирования рака яичников.

В связи с большой актуальностью изучения данной патологии и развитием новых протеомных технологий в 2003 г. были опубликованы результаты широкомасштабного протеомного исследования, посвященного поиску биомаркеров для ранней диагностики рака яичников [5]. В качестве потенциального биомаркера первичного рака яичников было предложено определение альфа-субъединицы гаптоглобина. Дальнейшие исследования подтвердили значимость определения данного белка для ранней диагностики заболевания и прогноза выживаемости больных с различными стадиями заболевания [6—11]. Показано, что содержание гаптоглобина в крови неспецифически повышается не только при острых воспалительных процессах, но и при злокачественных новообразованиях различной локализации (молочной железы, легкого, желудочно-кишечного тракта, при урогенитальной патологии, злокачественных лимфомах, лейкозе) [7, 9, 12—14].

С обменом железа, в котором определенную роль играет гаптоглобин, тесно связан обмен меди. У онкологических больных при различной локализации опухоли обнаружено повышение уровня другого белка острой фазы воспаления церулоплазмينا, осуществляющего в крови транспорт меди [15—17]. Ранее нами также было выявлено увеличение оксидазной активности церулоплазмينا в крови онкологических больных с различной локализацией опухоли, в том числе при раке яичников [18, 19]. Было высказано предположение, что церулоплазмин используется опухолевыми клетками как эндогенный стимулятор развития новых кровеносных сосудов [20].

Обращает на себя внимание то, что в известных исследованиях содержание гаптоглобина и церулоплазмينا определяли для оценки значения этих белков в ранней диагностике первичного онкологического процесса. Целью нашей работы являлось сопоставление результатов исследования содержания гаптоглобина и церулоплазмينا в крови больных раком яичников, находившихся на послеоперационном мониторинге, с динамикой ультразвуковой картины рецидива рака яичников в целом и с типом кровотока в рецидивной опухоли.

Материал и методы

В исследование включили 61 больную раком яичников III—IV стадии (45—75 лет, серьезная цистаденокар-

цинома). Все больные прооперированы в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками с резекцией большого сальника и получили 6 курсов адьювантной химиотерапии, у всех была достигнута полная клиническая ремиссия. В дальнейшем по результатам УЗ-мониторинга у 50 больных выявлен локальный рецидив в полости малого таза, а 11 женщин продолжали наблюдаться без рецидива, оставаясь в состоянии ремиссии. В процессе мониторинга больных проводили УЗ-оценку эффективности лечения рецидива с помощью определения совокупности сонографических признаков локальных опухолевых характеристик в стандартных режимах настройки ультразвукового сканера IU 22 PHILIPS. Согласно разработанной в ФГБУ РНИОИ методике определения внутриопухолевых параметров артериального кровотока, по максимальным артериальным скоростям оценивали интенсивность васкуляризации и скорость кровотока в рецидивных опухолях в контрольном доплеровском объеме (гиперваскулярный, изоваскулярный, гиповаскулярный, аваскулярный кровотоки) [21]. Среди больных с рецидивом у 10 была аваскулярная рецидивная опухоль (группа I), у 20 женщин в сосудах рецидивной опухоли регистрировали гиперинтенсивный кровотоки (группа II), у остальных интенсивность васкуляризации и скорость кровотока имели промежуточные значения.

Содержание гаптоглобина в плазме крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 ("Roche"). Оксидазную активность церулоплазмينا оценивали колориметрически [22]. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин без онкогинекологической патологии. Статистическую обработку результатов проводили, используя параметрические и непараметрические критерии. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$ — $0,001$ или имеющими тенденцию к достоверности при $0,1 > p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ содержания в крови гаптоглобина показал, что по сравнению со значением в группе здоровых женщин у больных раком яичников, находящихся в состоянии ремиссии, его уровень был выше на 50% при $p < 0,05$ (при этом его значение попадало в референтный интервал — менее 2 г/л), а у больных с рецидивом — выше на 121% при $p < 0,01$ (см. таблицу и рисунок). В группе больных с рецидивом, у которых УЗ-картина отражала положительную динамику противоопухолевого лечения, уровень гаптоглобина $1,76 \pm 0,17$ г/л соответствовал значениям в группе больных с ремиссией, что было на 48% выше ($p < 0,05$), чем в группе здоровых женщин (см. рисунок). В группе больных с рецидивом с отрицательной динамикой УЗ-картины содержание гаптоглобина составило $2,93 \pm 0,34$ г/л (вышло за пределы референтного значения 2 г/л), что превышало в 2,5 раза уровень у здоровых женщин ($p <$

Содержание гаптоглобина и оксидазная активность церулоплазмينا в плазме крови больных раком яичников

Белок	Группы				
	контрольная (n = 30)	ремиссия (n = 11)	рецидив (n = 50)	I (n = 10)	II (n = 20)
Гаптоглобин, г/л	1,19 ± 0,10	1,78 ± 0,22 $p_1 < 0,05$	2,63 ± 0,25 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,87 ± 0,10 $p_1 < 0,05$	2,78 ± 0,23 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Церулоплазмин, мкМ/л	1,38 ± 0,09	1,36 ± 0,16	1,64 ± 0,10 $0,1 > p_1 > 0,05$	1,70 ± 0,08 $p_1 < 0,05$ $0,1 > p_2 > 0,05$	1,63 ± 0,14

Примечание. Достоверность различий между группами: p_1 по сравнению с контрольной, p_2 по сравнению с группой с ремиссией, p_3 по сравнению с группой I.

0,001) и было на 65% выше ($p < 0,01$) значений в группе больных с ремиссией.

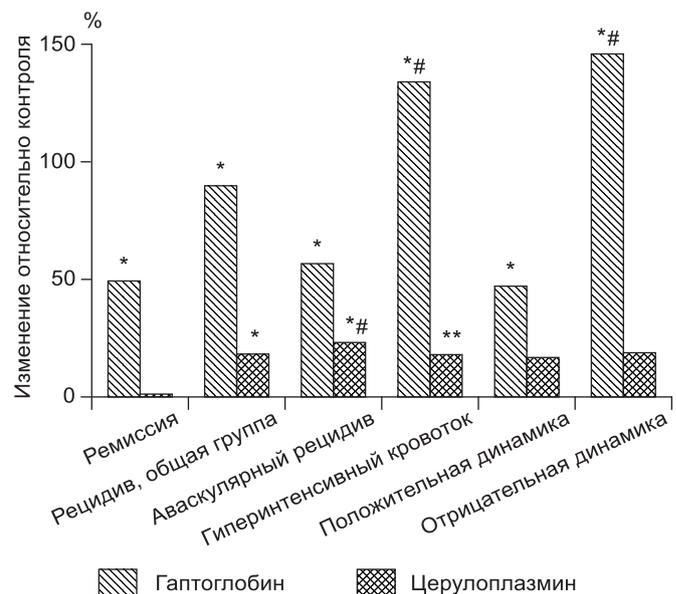
Оценка уровня гаптоглобина в группах с различным типом кровотока в рецидивной опухоли показала, что в группе I (аваскулярный рецидив) уровень данного белка был выше на 57%, в группе II (гиперинтенсивный кровоток в рецидивной опухоли) — на 134% соответствующего значения в группе здоровых женщин (см. таблицу, рисунок). В группе больных с аваскулярным рецидивом содержание данного белка достоверно не отличалось от значения в группе больных в состоянии ремиссии. В группе женщин с гиперинтенсивным кровотоком в рецидивной опухоли содержание гаптоглобина было достоверно выше по сравнению со значением как в группе с ремиссией — на 56% ($p < 0,01$), так и в группе с аваскулярным рецидивом — на 49% ($p < 0,01$).

При анализе величины оксидазной активности церулоплазмينا в плазме крови больных, находящихся в ремиссии, не было выявлено достоверных отличий от уровня контрольной группы (см. таблицу, рисунок). В то же время в группе больных с рецидивом рака яичников данный показатель возрастал в среднем на 19% по сравнению с уровнем у здоровых женщин и больных в ремиссии. При этом его увеличение отмечалось уже в группе больных с аваскулярной рецидивной опухолью (23%) по сравнению с уровнем контроля и в группе больных, находящихся в ремиссии ($p < 0,05$), а в группе с гиперинтенсивным кровотоком оксидазная активность церулоплазмينا оставалась повышенной (хотя и недостоверно из-за большой ошибки средней) на 20% по сравнению со значением в группе больных с ремиссией.

Таким образом, исследование содержания гаптоглобина в крови показало, что у больных раком яичников в ремиссии его уровень повышен по сравнению с уровнем в группе здоровых женщин, однако его значения попадают в референтный интервал до 2 г/л. При обнаружении локального аваскулярного рецидива не отмечено изменения содержания гаптоглобина по сравнению с уровнем у больных в ремиссии. При этом, согласно нашим данным, происходит значительное нарастание уровня данного белка при усилении васкуляризации рецидивной опухоли в результате неэффективной терапии больных с рецидивом, т. е. на более поздних этапах формирования рецидивной опухоли. О биологическом значении этого явления в настоящее время известно немного. Установлено, что синтез гаптоглобина может происходить не только в печени, но и в опухолевых клетках при раке эндометрия, раке яичников [9, 23]. Это может быть обусловлено основной функцией гаптоглобина — связыванием в прочный комплекс гемоглобина и предотвращением потери очень ценного для организма железа. Гаптоглобин является транспортным белком,

он необратимо связывает поступающий в плазму гемоглобин в прочный комплекс, обладающий пероксидазной активностью, препятствуя, таким образом, развитию свободнорадикальных окислительных реакций. Обнаруженная нами динамика уровня гаптоглобина в крови больных раком яичников с различной васкуляризацией рецидивной опухоли подтверждает некоторые данные литературы о возможности участия этого белка в процессах неоангиогенеза как фактора, модулирующего пролиферацию и дифференциацию эндотелиальных клеток при формировании новых сосудов [24—26]. Однако полный спектр функций данного белка при онкологической патологии недостаточно известен.

В отличие от динамики содержания гаптоглобина достоверные изменения активности церулоплазмينا мы наблюдали уже у больных с аваскулярным рецидивом, т. е. на более раннем этапе формирования рецидивной опухоли. Это может свидетельствовать о более ранней активации метаболизма меди, что связано прежде всего с активизацией энергозависимого процесса пролиферации, поскольку медь входит в состав фермента дыхательной цепи митохондрий цитохром С-оксидазы. Медь также играет важную роль в процессах ангиогенеза на уровне экспрессии и функционирования проангиогенных медиаторов (таких как интерлейкины 1, 6, 8, фибронектин, ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов), участвует в модуляции подвижности эндотелиальных клеток [27—32]. Кроме того, нельзя забывать о важной роли церулоплазмينا как основного неферментативного антиоксиданта плазмы крови, являющегося эффективным тушителем свободных радикалов. Ранее нами представлены данные о снижении интенсивности хемилюминесценции плазмы крови в стадии аваскулярного рецидива [33], что может свидетельствовать о важности контроля интенсивности свободнорадикального окисления в крови на начальных этапах формирования рецидивной опухоли.



Динамика содержания гаптоглобина и оксидазной активности церулоплазмينا в плазме крови больных раком яичников (контроль — уровень у здоровых женщин).

Достоверность различий между группами: * — по сравнению с контрольной, # — по сравнению с группой с ремиссией, ** — по сравнению с группой с аваскулярным рецидивом.

Заключение

Анализ результатов исследования показал более значительное изменение содержания гаптоглобина при выраженной васкуляризации рецидивной опухоли. При этом изменение оксидазной активности церулоплазмينا было менее значительным, хотя и предшествовало изменению содержания гаптоглобина, поскольку выявлено на этапе аваскулярного рецидива. Сопоставление результатов биохимического исследования и результатов УЗИ-мониторинга больных раком яичников с рецидивом дает более полную картину динамики заболевания и эффективности проводимого лечения рецидива. Следовательно, проведение этих доступных биохимических исследований можно рекомендовать в качестве дополнительных тестов при обследовании женщин с данным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3, 4, 5, 8—17, 20, 23—32 см. в References)

1. Жордина К.И. *Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии*. М.: РОНЦ им. Н.И. Блохина РАМН; 2004.
2. Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и др. *Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных с распространенным раком яичников: Пособие для врачей*. М.; 2005.
6. Таранец И.Н. *Диагностическое значение сывороточных белков для ранней диагностики рака яичников*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2005.
7. Гоуфман Е.И., Мошковский С.А., Тихонова О.В., Лохов П.Г., Згода В.Г., Серебрякова М.В. и др. Протеомное исследование термостабильной фракции сыворотки пациентов с различными опухолями с применением двумерного электрофореза. *Биохимия*. 2006; 71 (4): 445—53.
18. Горошинская И.А., Владимиров Л.Ю., Шалашная Е.В., Немашкалова Л.А. Исследование показателей свободнорадикальных процессов и состояния мембран у больных раком молочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2004; 4: 46—51.
19. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Владимиров Л.Ю., Снежко И.В., Шалашная Е.В., Немашкалова Л.А. и др. Прогностическое значение показателей состояния мембран и свободнорадикальных процессов в крови онкологических больных. *Известия Высших Учебных Заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. Специальный выпуск*. 2005; 27—30.
21. Сидоренко Ю.С., Максимова Н.А., Левченко Н.Е., Сергеева М.М. *Способ ультразвуковой диагностики локальных рецидивов рака яичников. Патент РФ № 2498773*, 2012.
22. Камышников В.С., ред. *Методы клинических лабораторных исследований*. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
33. Горошинская И.А., Неродо Г.А., Сурикова Е.И., Качесова П.С., Внуков В.В., Шалашная Е.В. и др. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 4 (58): 45—9.

REFERENCES

1. Zhordina K.I. *Malignant Neoplasms of the Ovary. Encyclopedia of Clinical Oncology [Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya Yauchnikov. Entsiklopediya Klinicheskoy Onkologii]*. M.: RONTs im. N.I. Blohina RAMN; 2004. (in Russian)
2. Sergeeva N.S., Ermoshina N.V., Mishunina M.P. et al. Use of tumor markers for the diagnosis and control over the effectiveness of therapy in patients with advanced ovarian cancer. *Manual for doctors*. M.; 2005. (in Russian)
3. Markman M., Baker M.E., Hall J.B., Spitz D., Weiner S., Carson L. et al. Phase II Trial of weekly single agent paclitaxel in platinum and paclitaxel refractory ovarian cancer. *Proc. ASCO*. 2000; 19: 1567.
4. Ozols R.F. Update on the management of ovarian cancer. *Cancer. J*. 2002; 8 (Suppl. 1): S22—30.
5. Ye B., Cramer D.W., Skates S.J., Gygi S.P., Pratomo V., Fu L. et al. Haptoglobin-a subunit as potential serum biomarker in ovarian cancer: identification and characterization using proteomic profiling and mass spectrometry. *Clin. Cancer Res*. 2003; 9: 2904—11.
6. Taranets I.N. *Diagnostic value of serum proteins for early detection of ovarian cancer*: Diss. Moscow; 2005. (in Russian)

7. Goufman E.I., Moshkovskiy S.A., Tihonova O.V., Lokhov P. G., Zgoda V. G., Serebryakova M. V. et al. Two-dimensional electrophoretic proteome study of serum thermostable fraction from patients with various tumor conditions. *Biokhimiya*. 2006; 71 (4): 445—53. (in Russian)
8. Ahmed N., Oliva K.T., Barker G., Hoffmann P., Reeve S., Smith I.A. et al. Proteomic tracking of serum protein isoforms as screening biomarkers of ovarian cancer. *Proteomics*. 2005; 5 (17): 4625—36.
9. Zhao C., Annamalai L., Guoy C., Kothandaraman N., Koh S.C., Zhang H. et al. Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer. *Neoplasia*. 2007; 9 (1): 1—7.
10. Yeng C., Boon-Kiong L., Suat-Cheng P., Puteri Shafinaz A.-R., Onn Haji H. et al. Profiling of serum and tissue high abundance acute-phase proteins of patients with epithelial and germ line ovarian carcinoma. *Proteome Sci*. 2008; 6: 20.
11. Kim Y.W., Bae S.M., Kim I.W., Liu H.B., Bang H.J., Chaturvedi P.K. et al. Multiplexed bead-based immunoassay of four serum biomarkers for diagnosis of ovarian cancer. *Oncol. Rep*. 2012; 28 (2): 585—91.
12. An J.Y., Fan Z.M., Zhuang Z.H., Qin Y.R., Gao S.S., Li J.L. et al. Proteomic analysis of blood level of proteins before and after operation in patients with esophageal squamous cell carcinoma at high incidence area in Henan Province. *World J. Gastroenterol*. 2004; 10: 3365—8.
13. Awadallah S.M., Atoum M.F. Haptoglobin polymorphism in breast cancer patients from Jordan. *Clin. Chim. Acta*. 2004; 341 (1—2): 17—21.
14. Bharti A., Ma P.C., Maulik G., Singh R., Khan E., Skarin A.T. et al. Haptoglobin alpha-subunit and hepatocyte growth factor can potentially serve as serum tumor biomarkers in small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2004; 24 (2C): 1031—8.
15. Senra V.A., Lopez S.J., Quintela S.D. Serum ceruloplasmin as a diagnostic marker of cancer. *Cancer Lett*. 1997; 121 (2): 139—45.
16. Nayak S.B., Bhat V.R., Mayya S.S. Serum copper, ceruloplasmin and thiobarbituric acid reactive substance status in patients with ovarian cancer. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 2004; 48 (4): 486—8.
17. Doustjalali S.R., Yusof R., Govindasamy G.K., Bustam A.Z., Pilly B., Hashim O.H. Patients with nasopharyngeal carcinoma demonstrate enhanced serum and tissue ceruloplasmin expression. *J. Med. Invest*. 2006; 53 (1—2): 20—8.
18. Goroshinskaya I.A., Vladimirova L.Yu., Shalashnaya E.V., Nemashkalova L.A. Study of free radical processes and state of cell membranes in patients with breast cancer. *Voprosy Biologicheskoy Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii*. 2004; 4: 46—51. (in Russian)
19. Goroshinskaya I.A., Golotina L.Ju., Vladimirova L.Yu., Snezhko I.V., Shalashnaya E.V., Nemashkalova L.A. et al. Prognostic value of state of membranes and free radical processes in the blood of oncological patients. *Izvestiya Vyschikh Uchebnykh Zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye Nauki. Spetsial'nyy Vypusk*. 2005; 27—30. (in Russian)
20. Brewer G. Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. *Drug Dis. Today*. 2005; 10: 1103—9.
21. Sidorenko Yu.S., Maksimova N.A., Levchenko N.E., Sergeeva M.M. *Method of ultrasonic diagnostics of local recurrence of ovarian cancer. Patent RF N 2498773*, 2012. (in Russian)
22. Kamysnikov V.S., ed. *Methods of Clinical Laboratory Tests [Metody Klinicheskikh Laboratornykh Issledovaniy]*. 6th ed. M.: MEDpress-inform; 2013. (in Russian)
23. Brandon J.D.R., Gupta S., Dada R. Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *J. Oncol*. 2011; 2011: 475983.
24. Cid M.C., Grant D.S., Hoffman G.S., Auerbach R., Fauci A.S., Kleinman H.K. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J. Clin. Invest*. 1993; 91: 977—85.
25. Moreno P.R., Purushothaman K.R., O'Connor W.N. et al. Increased inflammation and neovascularization in diabetes atherosclerosis is no longer present in fibrocalcific plaques: a marker of stabilization? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45 (2): 402—5.
26. Park S.J., Baek S.H., Oh M., Chui S.H., Park E.H., Kin N.H. et al. Enhancement of angiogenic and vasculogenic potential of endothelial progenitor cells by haptoglobin. *FEBS Lett*. 2009; 583 (19): 3235—40.
27. Hu G. Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture. *J. Cell. Biochem*. 1998; 69: 326—35.
28. Pan Q., Kleer C.G., van Golen K.L., Irani J., Bottema K.M., Bias C. et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res*. 2002; 62: 4854—9.
29. Sen C.K., Khanna S., Venojarvi M., Trikha P., Ellison E.C., Hunt T.K. et al. Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2002; 282 (5): H1821—7.

30. Harris E.D. A Requirement for Copper in Angiogenesis. *Nutr. Rev.* 2004; 62 (2): 60—4.
31. Gupte A., Mumper R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35 (1): 32—46.
32. La Mendola D., Magri A., Vagliasindi L.I., Hansson Ö., Bonomo R.P., Rizzarelli E. Copper(II) complex formation with a linear peptide encompassing the putative cell binding site of angiogenin. *Dalton Trans.* 2010; 39 (44): 10678—84.
33. Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Vnukov V.V., Shalashnaya E.V. et al. Chemiluminescence intensity, antioxidant system state and oxidative modification of proteins in blood in ovarian cancer patients with a local recurrent tumour. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal.* 2013; 4 (58): 45—9. (in Russian)

Поступила (received) 25.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.379-008.64-053.2-074

Туркина Т. И., Щербо С. Н., Ваганов П. Д., Талицкий В. В., Манджиева Э. Т.

ИНЕРТНОСТЬ ЛИМФОЦИТАРНЫХ Fc-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИЗОПРОТЕРЕНОЛА И ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей
ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Для корреспонденции: Туркина Татьяна Ивановна, доктор биол. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, e-mail: kldkaf@yandex.ru

♦ Цель работы — исследование липидного спектра лимфоцитов крови у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом, и способности Fc-рецепторов лимфоцитов (FcR) отвечать на действие простагландинов (ПГ) и изопротеренола, обладающих модулирующими свойствами.

Обследовано 18 детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом в фазе декомпенсации, в возрасте 7—15 лет. Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста. Изучение поверхностных рецепторов к Fc-фрагментам IgG проводили с помощью реакции EA-розеткообразования. Липидный и фосфолипидный спектр лимфоцитов исследовали методом тонкослойной хроматографии липидов.

Обнаруженная "ареактивность" поверхностных FcR связана с изменением липидного состава мембран лимфоцитов. В связи с этим можно ожидать, что и другие рецепторы, фиксированные на мембране, будут слабо реагировать на действие модуляторов, аналогичных ПГ и изопротеренолу.

Ключевые слова: дети; сахарный диабет; липидный обмен; Fc-рецепторы лимфоцитов.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (2): 33—35.

Turkina T.I., Scherbo S.N., Vaganov P.D., Talitskii V.V., Mandjiev E.T.

THE INERTNESS OF LYMPHOCITIC Fc-RECEPTORS UNDER EFFECT OF PROSTAGLANDINS AND ISOPROTERENOL AND ALTERATION OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The study was organized to examine lipid spectrum of blood lymphocytes in children with insulin-dependent diabetes mellitus. The capacity of Fc-receptors of lymphocytes to respond to effect of prostaglandins and isoproterenol having modulating characteristics was also examined. The sampling included 18 children with insulin-dependent diabetes mellitus in decompensation phase aged from 7 to 15 years. The control group consisted of 12 healthy children of the same age. The examination of surface receptors to Fc-fragments IgG was implemented using reaction of EA-rosetting. The lipid and phospholipid spectrum of lymphocytes were analyzed using technique of thin-layer chromatography of lipids. The established "areactivity" of surface Fc-receptors of lymphocytes is related to alteration of lipid composition of membranes of lymphocytes. In this connection, it is possible to expect that other receptors fixed on the membrane will faintly react to effect of modulators similar to prostaglandins and isoproterenol.

Keywords: children; diabetes mellitus; lipid metabolism; Fc-receptors of lymphocytes.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (2): 33—35.

For correspondence: Tatyana Turkina, MD, PhD, DSc; e-mail: kldkaf@yandex.ru

Нарушения обмена веществ при сахарном диабете (СД) вызывают функциональные изменения некоторых органов и тканей. Особенно тяжело переносятся больными СД иммунологическая недостаточность, клинически проявляющаяся частыми инфекционными заболеваниями с тяжелым течением [1]. Данные лабораторных исследований при этом свидетельствуют о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток [1, 2]. Однако в настоящее время нет единой концепции патогенеза иммунодефицитного состояния при СД [3, 4]. Данная работа основана на предположении, что нарушения обмена углеводов при СД сопровождаются изменением липидной формулы сыворотки крови и состава мембран эритроцитов [5, 6], а аналогичные изменения липидного состава мембран, по-видимому, могут быть и в других клетках, в частности в лимфоцитах, что может приводить к нарушению их функциональной

активности [7]. Исследовали липидный состав лимфоцитов крови у детей, больных инсулинзависимым СД, у которых одновременно с этим изучали способность Fc рецепторов (FcR) лимфоцитов отвечать на действие простагландинов (ПГ) и изопротеренола, обладающих модулирующими свойствами [8, 9].

Материал и методы

В работе использовали кровь, взятую натощак у 18 детей, больных инсулинзависимым СД в фазе декомпенсации, в возрасте 7—15 лет. Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста. Изучение поверхностных рецепторов к Fc-фрагментам IgG (FcR) проводили с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами быка (Е), нагруженными кроличьей антисывороткой (А) — реакции EA-розеткообразования (EA-РОК) [10—12]. Метод выделения лимфоцитов крови