

Структурно-функциональные показатели мембран эритроцитов крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и стадией злокачественного процесса

Горошинская И.А., Немашкалова Л.А., Франциянц Е.М., Сурикова Е.И.,
Медведева Д.Е., Маслов А.А.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить структурно-функциональные показатели мембран эритроцитов в крови больных раком желудка (РЖ) при аденокарциноме, в зависимости от степени ее дифференцировки, при перстневидноклеточном раке (ПКР) и сочетанном поражении желудка (СПЖ).

Материалы и методы. Оценивали текучесть мембран в области липидного бислоя и белок-липидных контактов, полярность липидного бислоя и погруженность белков в липидный матрикс мембраны в эритроцитах крови с использованием гидрофобного зонда пирена флуориметрическим методом. В исследование было включено 86 больных РЖ, в зависимости от гистотипа разделенных на шесть групп: G1-2, G3, ПКР, СПЖ, G4 + ПКР и G4 + G2-3. Отдельно были проанализированы результаты исследования у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM) и у больных, находившихся в IV стадии.

Результаты. Во всех группах больных РЖ установлено увеличение текучести мембран, более выраженное в зоне белок-липидных контактов, но наблюдавшееся и в липидном бислое. При этом текучесть возрастала по мере снижения степени дифференцировки аденокарциномы и была максимальной при наличии в опухоли желудка недифференцированных клеток: выше, чем в группе здоровых, на 93,8% в зоне белок-липидных контактов и на 54,1% в липидном бислое. Наблюдалось также повышение полярности липидной фазы, наиболее выраженное (на 7–8%, $p = 0,002–0,003$) у больных аденокарциномой с наличием недифференцированных клеток и при IV стадии процесса. Изменение погруженности белков в липидный матрикс эритроцитов было менее характерно для РЖ по сравнению с другими раками (молочной железы, легкого, онкогинекологической патологией).

Заключение. Изменение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов отражает состояние процесса у больных раком желудка и может иметь значение для прогнозирования течения заболевания и успешности лечения.

Ключевые слова: рак желудка, различные гистотипы опухоли и стадии процесса, мембраны эритроцитов, текучесть, полярность, погруженность белков, флуоресцентный зонд пирен.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен советом по этике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» (протокол № 11/1 от 03.11.2016).

✉ Горошинская Ирина Александровна, e-mail: iagor17@mail.ru.

Для цитирования: Горошинская И.А., Немашкалова Л.А., Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Медведева Д.Е., Маслов А.А. Структурно-функциональные показатели мембран эритроцитов крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и стадией злокачественного процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 20–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-20-27>.

Structural and functional indicators of erythrocyte membranes in gastric cancer patients with different histotypes of the tumor and stages of the malignant process

Goroshinskaya I.A., Nemashkalova L.A., Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Medvedeva D.E., Maslov A.A.

*National Medical Research Center of Oncology
63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation*

ABSTRACT

The purpose was to study the structural and functional parameters of erythrocyte membranes in the blood of patients with gastric cancer (GC) – adenocarcinoma, depending on its grade, signet ring cell carcinoma (SRCC), and combined gastric lesions (CGL).

Materials and methods. The membrane fluidity in the area of the lipid bilayer and protein-lipid contacts, the polarity of the lipid bilayer and the immersion of proteins in the lipid matrix of the membrane in red blood cells were evaluated by fluorimetry using the hydrophobic pyrene-based probe. The study included 86 patients with GC divided into six groups: well- and moderately-differentiated adenocarcinoma (G1-2); poorly-differentiated adenocarcinoma (G3); SRCC; CGL and two groups of patients with a component of undifferentiated cancer: G4 + SRCC and G4 + G2-3. The results of the study were also analyzed in patients with serosal invasion and the spread to adjacent structures (T4 according to the TNM classification of malignant tumors) and in patients with stage IV disease.

Results. In all groups of GC patients, an increase in the membrane fluidity was observed. It was more pronounced in the zone of protein-lipid contacts, but it was also observed in the lipid bilayer. The membrane fluidity increased together with the grade of adenocarcinoma and was maximal when there were undifferentiated cells in stomach tumors, reaching 93.8% in the zone of protein-lipid contacts and 54.1% in the lipid bilayer, compared with healthy people (20 donors). An increase in the polarity of the lipid phase was also observed; it was most pronounced (by 7–8%, $p = 0.002–0.003$) in adenocarcinoma patients with undifferentiated cells and with stage IV disease. A change in the immersion of proteins in the lipid matrix of erythrocytes was less characteristic of GC, compared with other cancers (breast, lung tumors, gynecological oncopathology, etc.).

Conclusions. Changes in the structural and functional properties of erythrocyte membranes reflect the state of the disease in patients with gastric cancer and may be important for predicting the course of the disease and the success of treatment.

Key words: gastric cancer, various tumor histotypes and cancer stages, erythrocyte membrane, fluidity, polarity, protein immersion, pyrene-based fluorescent probe.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was carried out as part of the state assignment of Rostov Research Institute of Oncology.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Council of Rostov Research Institute of Oncology (Protocol No. 11/1, of November 3, 2016).

For citation: Goroshinskaya I.A., Nemashkalova L.A., Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Structural and functional indicators of erythrocyte membranes in gastric cancer patients with different histotypes of the tumor and stages of the malignant process. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 20–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-20-27>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным современной липидомики, мембранные липиды играют важную роль в реализации многих клеточных функций и участвуют в развитии ряда патологий, в том числе рака [1]. Выявленные особенности состава различных мембран (наружный и внутренний слой внешней мембраны, мембраны оргanelл) опухолевых клеток при разных типах рака и стадиях открывают возможности для новых терапевтических стратегий в лечении и профилактике рака [2].

К числу неспецифических нарушений гомеостаза, развивающихся в результате действия опухоли на организм, относятся изменения структурно-функциональных свойств мембран клеток периферической крови, в первую очередь эритроцитов [3, 4]. При болезнях различного генеза эритроциты претерпевают как специфические, так и неспецифические структурно-функциональные и метаболические перестройки, поэтому при изучении различных физиологических процессов и патологических состояний их рассматривают как универсальную клеточную модель, отражающую изменения в организме [5]. Предполагается, что исследование функционального состояния мембран эритроцитов у больных раком очень важно для ранней диагностики заболевания и мониторинга успешности проводимого лечения [6]. К данному заключению авторы пришли на основе изучения диэлектрической проницаемости, определяемой структурными изменениями мембран, в эритроцитах 28 здоровых доноров и 62 пациентов с раком молочной железы и легких.

Исследование мембран с помощью флуоресцентных зондов позволяет получить важную информацию о структурном состоянии мембран. Параметры флуоресценции зонда, введенного в мембрану, зависят от физико-химических свойств его непосредственного микроокружения в мембранах: текучести, полярности среды, близости заряженных групп, наличия различных молекул-акцепторов, энергии электронного возбуждения, диффузии молекул – тушителей флуоресценции [7, 8]. Использование гидрофобного зонда пирена дает возможность оценить текучесть мембран клеток крови в зонах белок-липидных контактов и липидного бислоя, полярность и погруженность белков в липидный матрикс. Текучесть является комплексным показателем, отражающим как структуру, так и основные свойства липидной составляющей мембран и зон белок-липидных взаимодействий, ей принадлежит ключевая роль в регуляции всех процессов, протекающих в клеточных мембранах. Текучесть характеризует не только состояние мембран, но и их способность реа-

гировать на изменения, происходящие в организме в ответ на развитие злокачественного процесса и воздействие химиопрепаратов [1, 9–11]. Доказано, что индукция апоптоза многими противоопухолевыми агентами связана с изменением текучести мембран опухолевых клеток под их влиянием [12]. Полярность липидного бислоя отражает состояние гидрофобной фазы мембраны, уровень в ней гидрофильных кластеров, образующихся гидроперекисями. Оценка погруженности белков в липидный матрикс позволяет судить об ассоциации белков с мембранами, а также об олигомеризации мембранных белков, одной из причин которой может быть их окислительная модификация [8].

Целью данной работы явилась оценка структурно-функциональных показателей мембран эритроцитов в крови больных раком желудка (РЖ) при аденокарциноме, в зависимости от степени ее дифференцировки, при перстневидноклеточном раке (ПКР) и сочетанном поражении желудка (СПЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 86 больных раком желудка, ранее не получавших лечения. Средний возраст пациентов составил 62 года ($61,9 \pm 1,2$). В зависимости от гистотипа опухоли больные были разделены на шесть групп: 1) высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома (G1-2) – 24 человека, 16 мужчин и 8 женщин; 2) низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – 15 больных, 10 мужчин и 5 женщин; 3) ПКР – 19 человек, 10 мужчин и 9 женщин; 4) СПЖ – аденокарцинома с наличием перстневидноклеточных фрагментов – 15 больных, 14 мужчин и 1 женщина; 5) больные с наличием недифференцированных клеток и перстневидноклеточных фрагментов (G4 + ПКР) – 5 человек, 3 мужчин и 2 женщины; 6) больные с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка (G4 + G2-3) – 8 человек, 6 мужчин и 2 женщины.

В группе G1-2 в 92% случаев была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Кроме того, отдельно были проанализированы результаты исследования у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM) и у больных, находившихся в IV стадии. Данные, полученные в крови больных, сравнивались со значением соответствующих показателей в группе относительно здоровых мужчин и женщин без онкопатологии, средний возраст которых сопоставим с возрастом обследованных больных (группа доноров – 20 человек). У всех больных было получено информированное согласие на использо-

вание биологического материала для научных исследований.

Эритроциты получали центрифугированием гепаринизированной крови в течение 15 мин при 1 500 об./мин с последующим трехкратным промыванием физиологическим раствором, забуференным фосфатным буфером (рН 7,4), и центрифугированием при 3 000 об./мин, 10 мин, при 4 °С. В эритроцитах крови больных РЖ оценивали структурно-функциональные показатели мембран с использованием флуоресцентного зонда пирена ($C_{16}H_{10}$, $M = 202,3$; Serva, США), определяя текучесть мембран в области липидного бислоя и белок-липидных контактов, полярность липидного бислоя и погруженность белков в липидный матрикс мембраны по методу Ю.А. Владимирова и Г.Е. Добрецова (1980) [7] на спектрофлуориметре «Флюорат-02-Панорама» (Россия).

Метод определения текучести мембран основан на способности флуоресцентного зонда пирена эксимеризоваться в неполярной среде. Текучесть липидного бислоя мембран прямо пропорциональна коэффициенту эксимеризации пирена F_{λ}/F_M , определяемому отношением величины пика флуоресценции эксимера пирена F_{λ} (в относительных ед. флуоресценции при λ исп. = 470 нм) к пику флуоресценции мономера F_M (в относительных ед. флуоресценции при λ исп. = 393 нм) при λ возб. = 334 нм.

Текучесть белок-липидных контактов определяли по соотношению интенсивности флуоресценции эксимера и мономера пирена при λ возб. = 282 нм. В основе метода лежит способность пирена перехватывать с ароматических остатков белка энергию поглощенного света в пределах расстояния, называемого радиусом Ферстера. Полярность липидной фазы мембран оценивали по соотношению интенсивностей флуоресценции двух мономерных форм F_{372}/F_{393} в тонкой структуре спектра пирена при λ возб. = 334 нм. Степень погружения белков в липидный бислой определяли по тушению флуоресценции ароматических аминокислотных остатков (тирозина и триптофана) в результате безизлучательного переноса энергии на молекулу пирена. Для измерения погруженности белков суспензию эритроцитов флуориметрировали при λ возб. = 282 нм и λ исп. = 330 нм. Затем после 1-минутного инкубирования с пиреном снова измеряли интенсивность флуоресценции пробы. Высота пика флуоресценции в этом случае F была меньше, чем при первом измерении F_0 , благодаря тушению пиреном триптофановой флуоресценции. Определяли эффективность переноса энергии с триптофанилов на пирен, равную величине $F_0 - F$.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) по t -критерию Стьюдента для

двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости. Предварительно проводили проверку выборок на соответствие нормальному распределению по W -критерию Шапиро – Уилка и критерию Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании состояния мембран эритроцитов во всех группах больных РЖ было обнаружено увеличение их текучести по сравнению с уровнем у доноров как в зоне белок-липидных контактов, так и в липидном бислое (таблица). Лишь у больных с G1-2 текучесть была увеличена только в зоне белок-липидных контактов на 31,1%. У больных с низкодифференцированной аденокарциномой прирост показателя относительно здоровых составил в зоне белок-липидных контактов составил 52,3%, в липидном бислое – 36,6%, что было выше, чем у больных с G1-2 на 30,2% ($p = 0,054$). Увеличение распространенности аденокарциномы (T4) значимо не влияло на уровень текучести – она была повышена в зоне белок-липидных контактов на 38,5% ($p < 0,001$), а в липидном бислое наблюдалась тенденция к повышению на 19,5%. Наиболее выраженное повышение текучести эритроцитарных мембран было выявлено у больных аденокарциномой с наличием недифференцированных клеток (G4 + G2-3): на 93,8% в зоне белок-липидных контактов и на 54,1% в липидном бислое относительно здоровых, что статистически значимо превышало уровень у больных с G1-2 на 47,8 и 46,9% ($p < 0,05$) соответственно. При ПКР и сочетанном поражении текучесть была повышена в зоне белок-липидных контактов на 36–38%, а в липидном бислое – на 17,2–21,5%. При наличии недифференцированных клеток у больных ПКР повышение текучести относительно здоровых составило 51,9 и 34% соответственно. Максимально высоким оказалось повышение текучести липидного бислоя мембран у больных с IV стадией процесса – на 62,4%, при этом в зоне белок-липидных контактов показатель был увеличен на 32,3%.

Увеличение текучести мембран почти во всех группах сопровождалось повышением полярности их липидной фазы. Статистически значимое увеличение полярности выявлено у больных с умеренно дифференцированной аденокарциномой – на 3,9%, при распространенной форме аденокарциномы (T4) – на 4,6%, сочетанном поражении – на 5,1%. Наибольшее повышение полярности зафиксировано у больных аденокарциномой с наличием недифференцированных клеток – на 7,1% и при IV стадии процесса – на 7,8%.

Структурно-функциональные показатели мембран эритроцитов крови больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса, у.е. флуоресценции, $M \pm m$				
Показатель	Текучесть мембран в зоне		Полярность липидной фазы мембран	Погруженность белков в липидный матрикс
	белок-липидных контактов	липидного бислоя		
Здоровые, $n = 20$	$0,405 \pm 0,010$	$0,303 \pm 0,015$	$1,422 \pm 0,013$	$0,203 \pm 0,005$
Больные с аденокарциномой G1-2, $n = 24$	$0,531 \pm 0,028$ $p < 0,001$	$0,318 \pm 0,017$ $p_{IV} = 0,011$	$1,477 \pm 0,017$ $p = 0,013$	$0,204 \pm 0,012$ $p_{IV} = 0,050$
Больные с аденокарциномой G3, $n = 15$	$0,617 \pm 0,057$ $p < 0,001$	$0,414 \pm 0,053$ $p = 0,017$ $p_1 = 0,054$	$1,448 \pm 0,024$	$0,199 \pm 0,017$ $p_{IV} = 0,082$
Больные с ПКР, $n = 19$	$0,551 \pm 0,021$ $p < 0,001$	$0,355 \pm 0,016$ $p = 0,020$ $p_{IV} = 0,040$	$1,454 \pm 0,018$ $p_{IV} = 0,078$	$0,198 \pm 0,017$ $p_{IV} = 0,086$
Больные с сочетанным поражением желудка (G2-3 + ПКР), $n = 15$	$0,559 \pm 0,027$ $p < 0,001$	$0,368 \pm 0,038$ $p = 0,066$	$1,494 \pm 0,018$ $p = 0,002$	$0,231 \pm 0,016$ $p = 0,077$
Больные с наличием недифференцированных клеток (G4 + ПКР), $n = 5$	$0,615 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$0,406 \pm 0,107$ $p = 0,071$	$1,457 \pm 0,024$	$0,219 \pm 0,032$
Больные с наличием недифференцированных клеток (G4 + G2-3), $n = 8$	$0,785 \pm 0,155$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,019$ $p_{IV} = 0,065$	$0,467 \pm 0,105$ $p = 0,014$ $p_1 = 0,037$	$1,523 \pm 0,033$ $p = 0,002$ $p_2 = 0,084$	$0,171 \pm 0,029$ $p = 0,035$ $p_{IVst} = 0,037$
Больные с аденокарциномой T4, $n = 17$	$0,561 \pm 0,035$ $p < 0,001$	$0,362 \pm 0,033$ $p = 0,074$	$1,487 \pm 0,021$ $p = 0,010$	$0,223 \pm 0,019$
Больные с IV стадией, $n = 4$	$0,536 \pm 0,035$ $p < 0,001$	$0,492 \pm 0,125$ $p = 0,003$	$1,533 \pm 0,037$ $p = 0,003$	$0,274 \pm 0,049$ $p = 0,013$

Примечание. ПКР – перстевидноклеточный рак. Статистическая значимость различий: p – относительно группы здоровых, p_1 – относительно группы больных аденокарциномой G1-2, p_2 – относительно группы больных аденокарциномой G3, p_{IV} – относительно больных с IV стадией.

Интересно, что у больных РЖ статистически значимое увеличение погруженности белков в липидный матрикс мембран эритроцитов выявлено только при IV стадии (на 35%, $p = 0,015$), а также наблюдалась тенденция к увеличению у больных с сочетанным поражением (на 13,8%, $p = 0,077$). А у больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка имело место снижение погруженности белков (на 15,8%, $p = 0,035$). Согласно данным, полученным в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте ранее, данный показатель оказывался наиболее лабильным, резко увеличенным при большинстве локализаций злокачественного процесса и его изменения нередко коррелировали с состоянием больных и эффективностью проводимой терапии. Значительные изменения погруженности белков в липидный матрикс мембран клеток крови выявлены при онкогинекологической патологии, раке молочной железы, раке легкого, раке орофарингеальной области, злокачественных поражениях головного мозга [13, 14]. У больных раком молочной железы с высокой эффективностью химиотерапевтического лечения наблюдалась нор-

мализация изначально увеличенной погруженности белков в липидный матрикс мембран эритроцитов и лимфоцитов крови при отсутствии положительных изменений у больных со стабилизацией процесса [15]. Следовательно, при РЖ изменение погруженности белков в липидный матрикс мембран эритроцитов отличалось от картины, наблюдавшейся при других формах рака.

Отдельно следует остановиться на показателях эритроцитарных мембран у больных с IV стадией поражения желудка. У этих больных повышение текучести было более выражено в липидном бислое – 62,4%, чем в зоне белок-липидных контактов – 32,3%, в то время как во всех других группах больных более выраженным было увеличение текучести в зоне белок-липидных контактов. Максимальному среди всех групп увеличению текучести липидного слоя соответствовало и наибольшее увеличение полярности липидной фазы мембран и погруженности белков в липидный матрикс. Текучесть липидного бислоя у больных с IV стадией была статистически значимо выше, чем у больных аденокарциномой G1-2 и ПКР (на 54,7 и 38,6% соответственно). Выяв-

лена также тенденция к статистической значимости более высоких уровней полярности у этих больных относительно больных ПКР (на 5,4%) и погруженности относительно больных аденокарциномой G1-2 и G3, ПКР (на 34,3; 37,7 и 38,4% соответственно). Статистически значимым у больных с IV стадией было превышение погруженности белков относительно сниженного уровня этого показателя у больных G4 + G2-3 (на 60,2%), при тенденции к снижению текучести белок-липидных контактов (на 31,7%) относительно той же группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, для большинства обследованных больных РЖ было характерно увеличение текучести мембран эритроцитов, более выраженное в зоне белок-липидных контактов, но наблюдавшееся и в липидном бислое. Наибольшие изменения были выявлены при наличии в опухоли желудка недифференцированных клеток. При этом наблюдалось увеличение текучести мембран эритроцитов как при аденокарциноме желудка, так и при ПКР, что также сопровождалось более выраженным повышением полярности липидной фазы мембран при аденокарциноме. И только для группы G4 + G2-3 было характерно статистически значимое снижение погруженности белков в липидный матрикс мембраны.

Известно, что текучесть характеризует способность мембран реагировать на происходящие в организме нарушения, в том числе и на развитие злокачественного процесса [16]. Причиной увеличения текучести липидного бислоя может стать усиление процессов свободнорадикального окисления липидов мембран, их взаимодействие с продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменение липидного состава мембран [3, 17]. К основным факторам, определяющим текучесть мембран, относятся содержание холестерина, способствующего более жесткой упорядоченности липидного бислоя, и содержание ненасыщенных липидов, повышающих текучесть и проницаемость мембран [2]. Поскольку липиды мембран формируют среду для функционирования мембранных белков, то изменение структуры липидного бислоя ведет к нарушению конформации связанных с ним белков. Интенсификация свободнорадикального окисления белков мембраны приводит к изменению их третичной структуры, повышению агрегации белков или фрагментации их, что способствует увеличению текучести в зоне белок-липидных контактов, погруженности белков в липидный матрикс и, как следствие, снижению их функциональных возможностей, в том числе рецепторного аппарата [5]. Показа-

но, что участки мембран (домены), обогащенные холестерин и сфинголипидами, со встроенными в них рецепторами эпидермального фактора роста (EGF), эстрогенов и др., участвуют в пролиферации клеток, в то время как обогащенный керамидом домен со встроенными рецепторами Fas (CD95) и TNF-R1 запускает работу каспаз и способствует процессу апоптоза [2]. Изменения в липидных доменах и в белках, находящихся внутри домена, могут быть вовлечены в злокачественную трансформацию, неконтролируемый рост, инвазивность и метастазирование [18], а также влиять на состояние антиоксидантной и протеолитической систем, играющих важную роль при онкопатологии [19, 20].

На функциональную важность изменения белковой составляющей мембран при злокачественной патологии косвенно указывает выявленная в эритроцитах больных РЖ большая выраженность увеличения текучести мембран в зоне белок-липидных контактов. С активацией процессов свободнорадикального окисления, как одной из причин увеличения текучести мембран эритроцитов, согласуются полученные нами результаты об интенсификации ПОЛ в плазме крови и эритроцитах больных раком желудка. При этом уровень продуктов ПОЛ и степень нарушения сопряженной работы антиоксидантных ферментов эритроцитов увеличивались при снижении дифференцировки аденокарциномы и, особенно, при наличии в опухоли недифференцированных клеток [21].

Анализ изменений свойств мембран, происходящих при раке, привел к заключению, что увеличение текучести мембран опухолевых клеток способствует метастазированию, а снижение текучести обуславливает развитие множественной лекарственной устойчивости [2]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что функционально значимые особенности структуры характерны не только для опухолевых клеток. Изменение текучести, полярности липидного бислоя и погруженности в него белков происходят и в мембранах эритроцитов, завися при этом от гистологических характеристик опухоли, типов рака и стадий процесса. Таким образом, результаты, полученные при изучении мембран эритроцитов при раке желудка, согласуются с высказанным зарубежными учеными [2, 22, 23] мнением о том, что углубленные исследования клеточных мембран и их липидного состава, т.е. липидомики различных типов рака и стадий процесса, а также модификация мембранных компонентов предоставляют большие возможности для лечения и профилактики рака и будут чаще использоваться в ближайшие годы в качестве маркеров прогноза и прогрессирования при злокачественной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение текучести мембран эритроцитов в зоне белок-липидных контактов и липидном бислое, как правило, сопровождается небольшим по величине, но статистически значимым повышением полярности липидной фазы мембран, характерно для больных РЖ и усиливается по мере снижения степени дифференцировки опухоли. У больных с IV стадией процесса выявлено максимальное увеличение текучести и полярности липидного бислоя, сопровождаемое значительным ростом погруженности белков в липидный матрикс. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения структурных и, следовательно, функциональных свойств мембран, характерные не только для опухолевых клеток, но и для клеток крови, могут вносить вклад в особенности развития опухолевого процесса и использоваться в качестве прогностических маркеров прогрессирования заболевания и успешности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Alves A.C., Ribeiro D., Nunes C., Reis S. Review biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1858 (9): 2231–2244. DOI: 10.1016/j.bbamem.2016.06.025.
- Zalba S., Hagen ten T.L.M. Cell membrane modulation as adjuvant in cancer therapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2017; 52: 48–57. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.008.
- Степовая Е.А., Новицкий В.В., Гольдберг В.Е., Рязанцева Н.В., Ткаченко С.Б., Колосова М.В. Особенности состояния мембран и метаболизма эритроцитов у больных раком легкого. *Вопросы онкологии*. 2004; 50 (1): 63–67.
- Белоногов Р.Н., Титова Н.М., Дыхно Ю.А., Савченко А.А. Особенности редоксзависимой модификации белков в эритроцитах больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от стадии заболевания. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 6: 32–35.
- Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванов В.В., Жаворонюк Т.В., Часовских Н.Ю., Чудакова О.М., Бутусова Н.В., Яковлева Н.М. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 5 (2): 62–69.
- Batyuk L., Kizilova N. Dielectric properties of red blood cells for cancer diagnostics and treatment. *Acta Scientific Cancer Biology*. 2018; 2 (10): 55–60.
- Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980: 320.
- Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989: 276.
- Дятловицкая Э.В. Сфинголипиды и злокачественный рост. *Биохимия*. 1995; 60 (6): 843–850.
- Shinitzky M. Membrane fluidity in malignancy adversative and recuperative. *Biochim. Biophys. Acta*. 1984; 738 (4): 251–261. DOI: 10.1016/0304-419x(83)90007-0.
- Pop D.A., Jucu V. Membrane microviscosity in cell/virus systems. *Romanian Journal of Virology*. 1993; 44 (1-2): 79–83.
- Baritaki S., Apostolakis S., Kanellou P., Dimanche-Boitrel M.-T., Spandidos D.A., Bonavida B. Reversal of tumor resistance to apoptotic stimuli by alteration of membrane fluidity: therapeutic implications. *Adv. Cancer Res.* 2007; 98: 149–190. DOI: 10.1016/S0065-230X(06)98005-1.
- Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Владимирова Л.Ю., Снежко И.В., Шалашная Е.В., Немашкалова Л.А., Нескубина И.А., Качесова П.С. Прогностическое значение показателей состояния мембран и свободнорадикальных процессов в крови онкологических больных. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск*. 2005; 1: 27–30.
- Горошинская И.А., Неродо Г.А., Сурикова Е.И., Неродо Е.А., Немашкалова Л.А., авторы; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, патентообладатель. Способ прогнозирования возникновения рецидива рака вульвы. Патент Российской Федерации 2517541. 10 января 2013.
- Горошинская И.А., Владимирова Л.Ю., Шалашная Е.В., Немашкалова Л.А. Исследование показателей свободно-радикальных процессов и состояния мембран у больных раком молочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2004; 4: 46–51.
- Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск, 2004: 202.
- Лебедева В.А., Пушкарев С.В., Сафронов И.Д., Трунов А.Н. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2007; 2: 42–45.
- Hryniewicz-Jankowska A., Augoff K., Biernatowska A., Podkalicka J., Sikorski A.F. Membrane rafts as a novel target in cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2014; 1845 (2): 155–165. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.01.006.
- Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма. *Вопросы онкологии*. 1999; 45 (5): 538–541.
- Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестник Южного научного центра РАН*. 2008; 4 (2): 93–98.
- Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Малинин С.А., Каминский Г.В., Маслов А.А., Кит О.И. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (дата обращения: 15.01.2019)
- Bandu R., Mok H.J., Kim K.P. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2016; 37 (2): 107–138. DOI: 10.1002/mas.21510.
- Yan G., Li L., Zhu B., Li Y. Lipidome in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 33429–33439. DOI: 10.18632/oncotarget.7960.

Вклад авторов

Горошинская И.А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи. Немашкалова Л.А. – проведение определения показателей мембран, участие в подборе литературы. Франциянц Е.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Сурикова Е.И. – анализ клинических показателей больных для разделения их на группы. Медведева Д.Е. – сбор материала для исследования и предоставление информации по больным. Маслов А.А. – диагностика, определение плана лечения больных, вошедших в исследование.

Сведения об авторах

Горошинская Ирина Александровна, д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0001-6265-8500.

Немашкалова Людмила Анатольевна, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-2713-8598.

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-3618-6890.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-4318-7587.

Медведева Дарья Евгеньевна, врач-онколог, аспирант, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону.

Маслов Андрей Александрович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 3, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону.

(✉) **Горошинская Ирина Александровна**, e-mail: iagor17@mail.ru.

Поступила в редакцию 29.03.2019

Подписана в печать 25.12.2020