

## ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В.ТОЛКАЧЕВА, С.Н.КУЛАКОВА, И.Н.ЛЫСЕНКО, БАБУСАЙЛИ АБДУЛЛА АХМЕД, СТОГОВА Э.В.

Симферопольский госуниверситет, Институт питания РАМН, г.Москва

Методом газожидкостной хроматографии исследован жирнокислотный состав сывороточного альбумина больных с онкопатологией легких и молочной железы. Выявлены различия в содержании жирных кислот семейств  $\omega 6$  и  $\omega 3$ , зависящие от стадии заболевания и локализации опухоли. Установлено общее для обеих патологий увеличение коэффициента  $\omega 6/\omega 3$  на ранних стадиях развития опухолевого процесса, что может служить диагностическим тестом начальных этапов канцерогенеза в организме.

**Ключевые слова:** онкопатология, диагностика канцерогенеза, жирнокислотный состав сывороточного альбумина.

**Введение.** Сывороточный альбумин (СА) является важным звеном биохимической перестройки организма при патологических состояниях, благодаря своей функции переносчика разнообразных эндогенных и экзогенных соединений. Как было показано ранее, этот белок при различных патологических состояниях, в том числе при онкопатологии, претерпевает изменения и приобретает новые, не свойственные нативному белку физико-химические свойства [1,2,3,4]. При этом были выявлены функциональные особенности модифицированного альбумина, выражающиеся в повышенном связывании некоторых низкомолекулярных метаболитов, таких, как липиды и продукты их перекисного окисления [5]. Особый интерес в этом отношении вызывает транспорт альбумином жирных кислот — весьма мобильных источников энергии и наиболее уязвимых субстратов перекисного окисления. В предыдущих исследованиях нами были выявлены изменения жирнокислотного состава СА при онкопатологии гепатодуоденальной зоны, и, в частности, обнаружено повышение связывания белком полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [5]. В настоящей работе предпринята попытка изучения связывания альбумином жирных кислот в зависимости от стадии заболевания и локализации опухоли, что, возможно, позволит углубить представление о роли сывороточного альбумина в развитии патологического процесса.

**Методика.** Обследовано 69 больных с мастопатией и злокачественными опухолями молочной железы и 40 больных раком легких в зависимости от стадии. Взятие крови проводили по медицинским показаниям в онкологическом диспансере города Симферополя. Контрольную группу составили 15 доноров.

Из сыворотки крови альбумин выделяли методом электрофореза в полиакриламидном геле с трис-глициновым буфером (рН 8.3) [6,7]. Мономерность белка проверяли при помощи дискэлектрофореза [7]. Полученные препараты альбумина были лиофилизированы.

Газо-хроматографический анализ метиловых эфиров жирных кислот проводили на хроматографе "Intersmat" (Франция) с пламенно-ионизационным детектором. Использовали стеклянную набивную колонку 0,4.210 см, наполненную 10%-ным Silar

10С на хромосорбе W/AW 80-100 меш. Скорость газа-носителя азота 40 мл/мин, температура колонки 182°С, температура детектора и испарителя 220° и 240°С соответственно. Липидные экстракты из препаратов альбумина получали по методу Фолча [8]. Жирные кислоты (ЖК) метилировали с применением 14% тетрафторида бора в метаноле [9]. Идентификацию осуществляли путем сравнения смеси со стандартными препаратами метиловых эфиров насыщенных и ненасыщенных ЖК от  $C_{10}$  до  $C_{25}$ . Состав жирных кислот рассчитывали методом внутреннего нормирования с использованием интерпретатора. Индивидуальные ЖК представлены в процентах от суммы всех жирных кислот. Для уточнения химической природы ряда компонентов смесей использовали хромато-массо-спектрометр "Финиган 3200" с автоматической системой обработки данных.

**Результаты и обсуждение.** Газо-хроматографический анализ жирных кислот, связанных сывороточным альбумином доноров и онкологических больных, выявил 24 насыщенных и ненасыщенных ЖК от  $C_{12}$  до  $C_{22}$ . В альбумине больных с разными локализациями злокачественных опухолей содержались одинаковые ЖК, но относительные количества и динамика их изменения в зависимости от степени развития заболевания при изучаемых патологиях оказались различными.

Так, у больных с онкопатологией молочной железы заслуживает внимания снижение содержания альбуминсвязанных ПНЖК, особенно выраженное в начальный период развития злокачественной опухоли (стадия T1), по сравнению с донорами и больными мастопатией, у которых по данному показателю различий практически не было (табл. 1,2). При третьей стадии количество ПНЖК приближается к норме. Следует отметить, что изменения в составе ПНЖК произошли, в основном, за счет жирных кислот семейства  $\omega 6$  (18:2 и 20:4). Аналогичные изменения прослеживаются и для ЖК семейства  $\omega 3$  (18:3, 20:5, 22:6) (рис. 1). Это подтверждается и характером изменений соотношения жирных кислот этих двух семейств  $\omega 6/\omega 3$  (табл. 1). Содержание насыщенных и моноеновых жирных кислот при онкопатологии молочной железы не претерпевало существенных изменений в динамике развития патологического процесса.

Таблица 1

Некоторые метаболические показатели альбумин-связанных полиненасыщенных жирных кислот доноров и больных с онкопатологией легких и молочной железы

Исследуемые группы	Показатели метаболизма жирных кислот			
	ПНЖК	$\omega 6$ (18:2+20:4)	$\omega 3$ (18:3+20:5+22:5+22:6)	$\omega 6/\omega 3$
Доноры	19,52±1,73	13,64±1,30	3,59±0,35	3,80
Больные				
мастопатией	19,87±1,88	13,12±1,33	3,21±0,32	4,09
РМЖ, T1	11,89±1,18	8,68±0,69	0,90±0,08	9,64
РМЖ, T2	13,25±1,30	9,38±0,90	1,80±0,15	5,21
РМЖ, T3	17,71±1,69	13,33±1,10	1,91±0,19	7,00
РМЖ, T4	15,54±1,45	11,06±1,05	1,00±0,09	11,08
РЛ, T1+T2	20,91±2,00	16,93±1,25	1,45±0,12	11,67
РЛ, T3	19,56±1,52	13,77±1,12	3,03±0,30	4,54
РЛ, T4	16,74±1,56	10,49±1,02	2,70±0,22	3,88

РМЖ — рак молочной железы, РЛ — рак легких

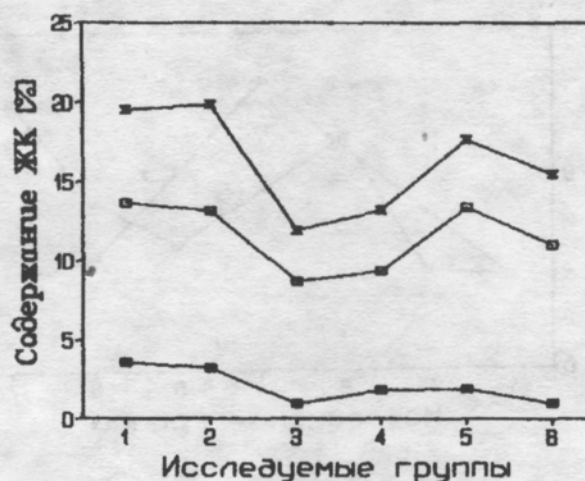


Рис 1. Динамика содержания общей суммы альбумин-связанных полиненасыщенных жирных кислот ( ), а также жирных кислот семейства ω6 ( ) и ω3 ( ) у больных с онкопатологией молочной железы.

Исследуемые группы: 1 — контрольная группа; 2 — больные мастопатией; 3-6 — больные раком молочной железы первой (3), второй (4), третьей (5) и четвертой (6) стадий.

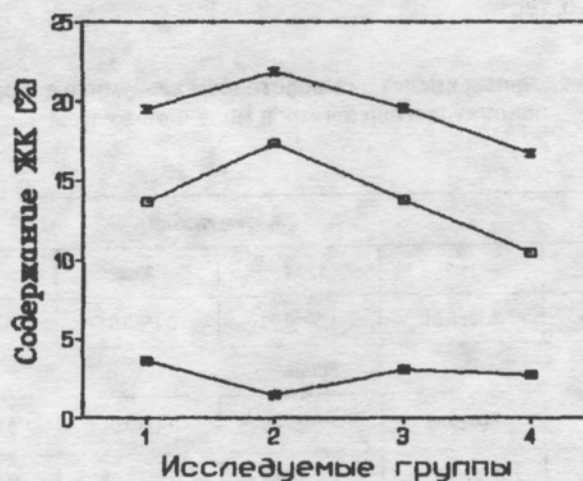


Рис 2. Динамика содержания общей суммы альбумин-связанных полиненасыщенных жирных кислот ( ), жирных кислот семейства ω6 ( ) и ω3 ( ) у больных раком легких.

Исследуемые группы: 1 — контрольная группа; 2-4 — больные раком легких первой-второй (2), третьей (3) и четвертой (4) стадий.

При изучении СА у больных раком легких также были выявлены значительные изменения в составе ПНЖК ω6 и ω3 (рис. 2). Парциальные доли кислот этих семейств изменялись в зависимости от стадии заболевания, но характер изменений был иным, в отличие от рака молочной железы (табл. 1,2). В большей степени изменения произошли за счет жирных кислот семейства ω3 ( $1,45 \pm 0,07$  на первой-второй стадии рака и  $3,59 \pm 0,35$  у доноров).



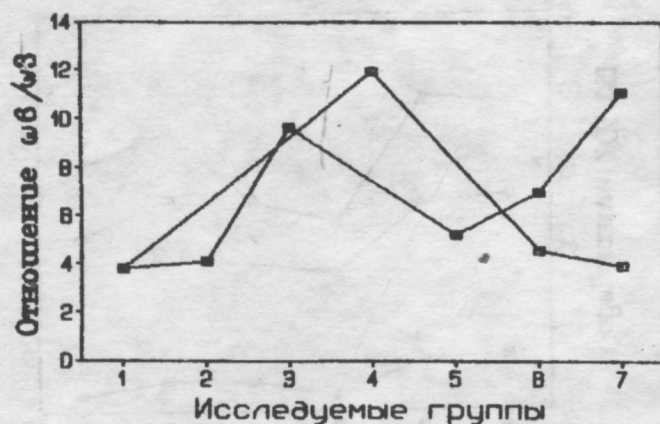


Рис 3. Уровень отношения  $\omega 6/\omega 3$  у больных с онкопатологией легких (○) и молочной железы (■).

Исследуемые группы: 1 — контрольная группа, 2 — больные мастопатией (○), 3-7 — больные раком первой (3), первой-второй (4): второй (5), третьей (6) и четвертой (7) стадий.

Интересно отметить, что для двух различных типов локализации опухолей (рак молочной железы и рак легких) характерно резкое увеличение соотношения  $\omega 6/\omega 3$  на начальных этапах развития болезни (рис. 3), что может быть использовано в качестве диагностического теста.

Таблица 2

Состав некоторых жирных кислот в сывороточном альбумине доноров и больных с онкопатологией легких и молочной железы

Исследуемые группы	Жирные кислоты					
	18:2	18:3	20:4	20:5	22:5	22:6
Доноры	12,04±1,15	3,13±0,31	1,60±0,09	0,15±0,01	0,17±0,01	0,14±0,01
Больные:						
больные мастопатией	12,02±1,18	2,00±0,15	1,10±0,09	0,47±0,04	0,32±0,03	0,42±0,03
РМЖ, Т1	7,25±0,71	0,30±0,02	1,43±0,13	0,35±0,03	0,10±0,01	0,15±0,005
РМЖ, Т2	9,13±0,87	1,09±0,08	0,25±0,02	0,06±0,003	0,25±0,02	0,40±0,04
РМЖ, Т3	10,97±1,04	0,44±0,04	2,41±0,24	0,08±0,006	0,50±0,04	0,89±0,08
РМЖ, Т4	9,32±0,93	0,45±0,04	1,74±0,15	0,20±0,01	0,15±0,01	0,20±0,02
РЛ, Т1+Т2	13,98±1,28	0,50±0,05	2,95±0,29	0,30±0,03	0,35±0,03	0,30±0,01
РЛ, Т3	11,52±1,14	2,00±0,19	2,25±0,21	0,50±0,05	0,15±0,01	0,38±0,03
РЛ, Т4	9,87±0,91	1,90±0,19	0,62±0,03	0,40±0,02	0,20±0,02	0,20±0,01

РМЖ — рак молочной железы; РЛ — рак легких

При отдельном рассмотрении жирных кислот семейства  $\omega 3$  обращает на себя внимание значительное повышение содержания 22:6  $\omega 3$  у больных со злокачественными новообразованиями двух локализаций, что согласуется с полученными нами ранее данными у больных с опухолями гепатодуоденальной зоны [10]. Аналогичное увеличение для жирной кислоты 20:5  $\omega 3$  наблюдалось у больных раком легких, причем в большей степени при выраженной стадии развития опухолевого процесса ( $0,12 \pm 0,01$  у доноров и  $0,50 \pm 0,005$  у больных с третьей стадией рака). В литературе имеются данные о влиянии 20:5  $\omega 3$  на развитие опухолевых образований, в частности, их подавление [11]. Повышение связывания альбумином 20:5  $\omega 3$  на поздних стадиях опухолеобразования можно рассматривать как необходимость усиленного использования ее быстро растущими опухолевыми клетками в метаболических реакциях, что приводит к дефициту эйкозапентаеновой кислоты в клетках других тканей и нарушает их нормальное функционирование. Однако нельзя исключить повышенное содержание 20:5  $\omega 3$  в альбумине как возможное проявление этим белком защитных свойств.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о зависимости альбумин-связанных ПНЖК различных семейств от степени онкозаболевания и локализации опухолевого процесса. Соотношение жирных кислот  $\omega 6/\omega 3$  может быть использовано в качестве диагностического показателя начальных стадий развития злокачественной опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасарьян С.Н., Троицкий Г.В., Алахов Ю.Б.//Докл. АН СССР. - 1980. -Т.255. -N 1. -стр.222-224
2. Троицкий Г.В., Ажицкий Г.Ю., Багдасарьян С.Н., Толкачева Н.В.//Лаб.дело. -1976. - N 12. -стр.89-98
3. Троицкий Г.В., Кирюхин И.Ф., Толкачева Н.В.//Вопр.мед.химии. -1974. -Т.20. -N 1. -стр.24-31
4. Candian G., Rigetty G., Delfino G.//Electrophoresis. -1984. -Vol.5. -P.217-222
5. Толкачева Н.В., Левачев М.М., Медведев Ф.А.//Вопр.мед.химии. -1989. -N 2. -стр.89-92
6. Ажицкий Г.Ю., Багдасарьян С.Н.//Лаб.дело. -1975. -N 12. -стр.712-714
7. Маурер Г. Диск-электрофорез: пер. с нем. -М., 1971
8. Folch J., Less M., Sloan-Stanley G.H.//J.Biol.Chem. -1957. -Vol.226. -P.497-501
9. Larmali R.A., March J., Ficsh C.//J.NCI. -1984. -Vol.73. -P.457-461
10. Толкачева Н.В., Левачев М.М., Кулакова С.Н.//Вопр.онкол. -1991. -N 3. -стр.293-297
11. Morris W.R., Smith L.M. (1964)//J.Lipid Research. -1964. -Vol.5. -P.600-608

## MODIFICATION OF SERUM ALBUMIN FATTY ACID COMPOSITION OF PATIENTS WITH LUNG AND MAMMARY GLAND ONCOPATHOLOGY

*N.V.Tolkacheva, S.N.Kulakova, I.N.Lysenko, B.A.Ahmed, E.V.Stogova*

Simferopol State University, Institute of Nutrition, Moscow

Serum albumin fatty acid composition of patients with lung and mammary gland oncopathology was investigated by chromatography method. Differences in the contents of families 6 and 3 fatty acids were showed that depend on disease stage and tumour localization.  $\omega 6/\omega 3$  ratio increase in the early stages of tumour process was established for both pathologies. These findings can be used in a diagnostic test to discover early stages of tumour.

**Key words:** oncopathology, diagnostic of cancerogenesis, serum albumin free fatty acid composition.