

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна статтяDOI: <https://doi.org/10.25305/unj.112092>**Содержание молекул средней массы в периферической крови больных при опухолях головного мозга различной гистоструктуры***Лисяный Н.И., Бельская Л.Н., Станецкая Д.Н., Потапова А.И.*

Отдел нейроиммунологии
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П.Ромоданова НАМН Украины,
Киев, Украина

Поступила в редакцию 04.05.17.
Принята к публикации 05.08.17.

Адрес для переписки:

Лисяный Николай Иванович,
Отдел нейроиммунологии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Вступление. При опухолевых процессах в организме возникают местные воспалительные реакции, нарушается противоопухолевый иммунитет, в периферической крови повышается уровень различных низкомолекулярных факторов – молекул средней массы (МСМ). Содержание и вид этих веществ зависят от особенностей патологических процессов в организме.

Цель. Определить уровень МСМ в крови больных при опухолях головного мозга.

Материалы и методы. Исследованы 39 образцов крови больных с опухолью мозга и 11 образцов условно здоровых лиц. Уровень МСМ определяли по методу Н.И. Габриеляна с спектрофотометрическим исследованием при длине волны 254 и 280 нм. Полученные результаты обработаны методами статистики.

Результаты. Установлено, что у больных при опухолях головного мозга в периферической крови уровень МСМ был больше, чем у здоровых лиц, особенно при длине волны 254 нм. Уровень МСМ зависел от гистоструктуры опухолей: при глиальных опухолях и аденомах гипофиза он несколько выше, чем при менигиомах и метастатических опухолях.

Выводы. Уровень МСМ в крови больных при опухолях головного мозга зависит от их природы и может быть критерием тяжести воспалительных и метаболических процессов в организме при разных опухолях мозга и комбинированном лечении больных.

Ключевые слова: *опухоли головного мозга; молекулы средней массы.*

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(3):14-7.

The content of middle-weight molecules in the peripheral blood of patients with brain tumors of different histostructure*Nikolai I. Lisyanyi, Ludmila N. Belskaya, Diana N. Stanetskaya, Antonina I. Potapova*

Department of Neuroimmunology,
Romodanov Neurosurgery Institute,
Kyiv, Ukraine

Received, May 4, 2017.
Accepted, August 5, 2017.

Address for correspondence:

Nikolay Lisyanyi, Department of
Neuroimmunology, Romodanov
Neurosurgery Institute, 32 Platona
Mayborody St, Kyiv, Ukraine, 04050,
e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Background. In tumor processes in the body the local inflammatory reactions occur, antitumor immunity is impaired and various low-molecular factors level increases in peripheral blood, particular middle-weight molecules (MWM). The content and nature of these substances depends on the characteristics of pathological processes in the body.

Aim was to determine the blood MWM level in patients with brain tumors.

Materials and methods. The study included 39 blood samples of patients with brain tumors and 11 blood samples of healthy people. MWM level was determined by NI Gabrielyan method with spectrophotometric determination at a wave length of 254 and 280 nm. The results were processed using statistical methods.

Results. The patients with brain tumors were found to have increased MWM level in peripheral blood compared to healthy individuals, especially when set at 254 nm. MWM level depended on tumors histostructure with slightly higher concentration in glial tumors and pituitary adenomas compared to meningioma and metastases.

Conclusion. MWM level in the blood of patients with brain tumors depends on tumor nature and may serve as an indicator of inflammatory and metabolic processes in the body in the combined modality treatment of brain tumors.

Key words: *brain tumors; middle-weight molecules.*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(3):14-7.

Вміст молекул середньої маси у периферійній крові хворих при пухлинах головного мозку різної гістоструктури

Лісяний М.І., Бельська Л.М., Станецька Д.М., Потапова А.Г.

Відділ нейроімунології Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 04.05.17.
Прийнята до публікації 05.08.17.

Адреса для листування:

Лісяний Микола Іванович,
Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна,
04050, e-mail: nitun.neuro@gmail.com

Вступ. При пухлинних процесах в організмі виникають місцеві запальні реакції, порушується протипухлинний імунітет, підвищується рівень в крові різних низькомолекулярних чинників – молекул середньої маси (МСМ). Вміст та вид цих речовин залежать від особливостей патологічних процесів в організмі.

Мета. Визначити рівень МСМ в крові хворих при пухлинах головного мозку.

Матеріали і методи. Досліджені 39 зразків крові хворих з пухлиною головного мозку та 11 зразків умовно здорових осіб. Вміст МСМ визначали за методикою Н.І. Габрієляна з спектрофотометричним визначенням за довжини хвилі 254 та 280 нм. Отримані результати опрацьовані статистичними методами.

Результати. Встановлено, що у хворих з наявністю пухлин головного мозку в периферійній крові рівень МСМ вищий, ніж у здорових осіб, особливо за довжини хвилі 254 нм. Рівень МСМ залежав від гістоструктури пухлин: при гліальних пухлинах та аденомах гіпофіза він був дещо вищим, ніж при менингіомах та метастатичних пухлинах.

Висновки. Рівень МСМ в крові хворих з пухлинами головного мозку залежить від природи пухлини і може бути критерієм тяжкості запальних та метаболічних процесів в організмі за різних пухлин головного мозку та комбінованого лікування хворих.

Ключові слова: пухлини головного мозку; молекули середньої маси.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(3):14-7.

Онкологический процесс в организме сопровождается формированием местной воспалительной реакции и нарушением противоопухолевой иммунной защиты. В поздней фазе канцерогенеза у больных с множественными метастазами или без них возникают признаки интоксикационного синдрома с накоплением в крови различных токсических продуктов МСМ, которые образуются в процессе протеолиза в поврежденных тканях, плазме крови и отражают тяжесть эндогенной интоксикации [1–4].

Эффекты МСМ характеризуются соответствием критериям токсичности, многообразием патофизиологических изменений на молекулярном, клеточном и системном уровнях, угнетением иммунной системы и т.д. Дисбаланс активности протеазной и антипротеазной систем характерен для многих заболеваний. При этом для полной нейтрализации избытка протеаз эндогенных ингибиторов недостаточно. Это особенно проявляется при воспалении и злокачественном росте [1,2,4]. Вследствие активации протеолиза образуется большое количество продуктов деградации клеток и белков – пептидов с молекулярной массой 300-5000 Д [1,5]. Они оказывают влияние на жизнедеятельность всех систем и органов, поскольку построению близки к регуляторным пептидам [6]. МСМ способны соединяться и блокировать рецепторы любой клетки, неадекватно влияя на ее метаболизм и функции [6,7]. Наряду с термином МСМ в англоязычной литературе широко используют и другие «Medium size peptides», «Uremic toxin», «Heat shock protein» и др.

Многие авторы считают именно МСМ универсальным биохимическим маркером, отражающим уровень патологического метаболизма белков, коррелирующим с основными клиническими и лабораторными

прогностическими критериями метаболических нарушений [7–10].

Определение содержания МСМ в плазме крови широко используют в клинической практике с момента разработки быстрого и доступного спектрофотометрического метода и определения при длине волны 254 нм [3,11]. Изучению химической природы МСМ и их клиническому значению посвящены многочисленные публикации [1,2,12]. В то же время, изменение содержания МСМ в крови больных при нейроонкологических процессах недостаточно изучено, поэтому задачей исследования явилось изучение содержания МСМ в периферической крови больных до операции при некоторых часто возникающих опухолях головного мозга различной гистоструктуры.

Материалы и методы исследования. Изучено содержание МСМ у 39 больных с различными опухолями мозга: глиома выявлена у 9, аденома гипофиза – у 12, менингиома – у 10, метастатические опухоли – у 8. Гистологический тип опухоли определяли по общепринятой классификации при исследовании удаленных новообразований. Контрольную группу составляли 11 условно здоровых лиц.

Содержание МСМ определяли по методу Н.И. Габриэляна и соавторов [3] с дополнениями В.Б. Гаврилова и соавторов [9] с оценкой ультрафиолетового поглощения на спектрофотометре СФ-24 при длине волны 254 и 280 нм в стандартных кварцевых кюветах размером 4 x 1 см. Определение содержания МСМ при двух показателях длины волны позволяет оценить состав и спектр МСМ [9]. При длине волны 280 нм определяют протеины и пептиды и, вероятно, можно определять и МСМ, имеющие пептидную (белковую) природу; а при длине волны 254 нм – молекулы нуклеотидной природы, так как при длине волны 260 нм

исследуют нуклеиновые кислоты [9]. По показателям экстинкции при длине волны 280 и 254 нм рассчитывали индекс концентрации (ИК) МСМ как отношение показателей при длине волны 254 и 280 нм.

Полученные результаты оценивали по программе статистической обработки для Microsoft excel 2007 с определением среднего арифметического, стандартного статистического отклонения ($m \pm \delta$) и показателя t-критерия Стьюдента.

Результаты. При исследовании уровня МСМ в двух диапазонах у больных и условно здоровых лиц (**табл. 1**) установлено, что уровень средних молекул нуклеотидного диапазона (254 нм) в 2,0-2,5 раза выше, чем пептидного (280 нм). При сопоставлении содержания МСМ в крови больных и в контрольной группе отмечено, что содержание МСМ, определяемых при длине волны 280 нм, практически не различалось, тогда как при длине волны 254 нм у больных было статистически значимо больше ($p=0,017$), что свидетельствовало о появлении в крови различных МСМ, которые, по-видимому, отражают определенные патологические процессы. Особенно наглядны различия содержания МСМ после определения ИК.

При исследовании установлено, что содержание МСМ в крови больных зависело от вида опухоли (**табл. 2**).

Так, наибольшее содержание МСМ при длине волны 280 нм отмечено при менингиомах и аденомах гипофиза, при глиальных опухолях и метастазах уровень МСМ не отличался от такового в контрольной группе. Уровень МСМ при длине волны 254 нм при глиомах, аденомах гипофиза и менингиомах был примерно одинаковым и статистически значимо превышал таковой в контрольной группе; при метастатических опухолях его повышение определено как статистически незначимое ($p=0,17$). Следовательно, содержание в крови фракций МСМ, определяемых при длине волны 254 нм, практически не зависело от природы первичной опухоли головного мозга, тогда как при длине волны 280 нм – различалось, хотя и статистически незначимо.

ИК МСМ изменялся разнонаправленно, наибольшим он был при глиомах, несколько меньшим – при аденомах гипофиза, при менингиомах и метастазах – значительно меньше, чем в контроле, что свидетельствовало о зависимости ИК МСМ от гистоструктуры опухолей головного мозга. Статистически достоверные различия ИК МСМ были только при глиомах и менингиомах по сравнению с таковым в контроле. Анализируя разнонаправленные изменения ИК МСМ в крови при разных опухолях, мы установили, что ИК МСМ при глиомах и аденомах гипофиза статистически значимо отличался от такового при менингиомах и метастазах ($p<0,05$), тогда как при глиомах и аденомах гипофиза, метастазах и менингиомах статистических различий не было ($p>0,05$). Не изучена зависимость уровня МСМ от степени злокачественности опухоли. Так, в группе больных с глиомами у 4 выявлена глиобластома, у 3 – анапластическая астроцитомы, по одному наблюдению – протоплазматическая астроцитомы и олигодендроастроцитомы, учитывая незначительное число наблюдений, статистическую значимость различий уровня МСМ невозможно определить. Обобщение в дальнейшем большего числа наблюдений, вероятно, позволит оценить зависимость уровня МСМ от степени анаплазии, структуры, размеров и локализации опухолевого очага, а также особенностей перифокального отека.

Установленные в исследовании данные о различном составе МСМ, которые определяли при длине волны 254 и 280 нм, свидетельствуют, что у нейроонкологических больных более высокий уровень МСМ, определенных при длине волны 254 нм, чем 280 нм. Природа этих МСМ не изучена, не идентифицированы соединения, среди МСМ определяют различные биологические молекулы, такие как мочевины, креатинин, продукты протеолиза распада клеток, фактор роста и др. [12–14]. Содержание и состав МСМ определяются характером патологии, например, почечная недостаточность, уремия, гепатит, последствия черепно-мозговой травмы, инфекции, кахексия и т.д. [1,10,14–16]. Молекулярная природа

Таблица 1. Содержание МСМ в сыворотке крови у больных с опухолью мозга и здоровых лиц

Группы обследованных	Содержание МСМ (ед.опт.пл.) при длине волны, нм ($m \pm \delta$)		ИК МСМ 254/280 нм
	254	280	
Больные с опухолью мозга (n=39)	0,116±0,022*	0,048±0,018	2,659±1,093
Здоровые (n=11)	0,100±0,017	0,046±0,007	2,188±0,385
p	0,017	0,28	0,020

Примечание.* - показатель поглощения на спектрофотометре СФ-24.

Таблица 2. Содержание МСМ в сыворотке крови больных при опухолях головного мозга различного гистогенеза

Тип опухоли	Содержание МСМ (ед.опт.пл.) при длине волны, нм ($m \pm \delta$)		ИК МСМ 254/280 нм
	280	254	
Глиома (n=9)	0,045±0,018*, $p=0,111$	0,117±0,019*, $p=0,018$	2,988±1,511, $p=0,045$
Менингиома (n=10)	0,073±0,045, $p=0,011$	0,115±0,032, $p=0,05$	1,409±0,948, $p=0,051$
Аденома гипофиза (n=12)	0,051±0,014, $p=0,075$	0,115±0,019, $p=0,017$	2,365±0,49, $p=0,18$
Метастазы (n=8)	0,037±0,026, $p=0,39$	0,108±0,020, $p=0,17$	1,572±0,653, $p=0,075$
Контрольная группа (n=11)	0,046±0,007	0,100±0,017	2,188±0,385

Примечание.* - показатель поглощения на спектрофотометре СФ-24.

и происхождение МСМ в крови больных с опухолями мозга в достаточной степени не изучены, а переносить данные, приведенные выше, на опухоли мозга достаточно сложно и, вероятно, нецелесообразно. Нами установлено, что уровень МСМ зависит как от длины волны, при которой их определяли, так и ИК МСМ, а также вида опухоли. Вероятно, многие другие факторы, в частности, возраст пациентов, наличие других заболеваний, образ жизни и питания могут вносить коррективы в содержание МСМ в периферической крови. Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что оптимальным является определение уровня МСМ при длине волны 254 и 280 нм с последующим вычислением ИК МСМ.

Клиническое и прогностическое значение определения уровня МСМ в периферической крови, на наш взгляд, заключается не только в диагностике полиорганной недостаточности, эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции, но и в оценке метаболической активности растущих опухолей и их влияния на организм, иммунитет, течение послеоперационного периода у больных и, возможно, на продолженный рост новообразования. Дальнейшие исследования по изучению содержания МСМ в периферической крови больных при опухолях головного мозга позволят ответить на эти и многие другие вопросы.

Выводы

1. У больных с опухолями головного мозга в периферической крови определяют повышение уровня МСМ по сравнению с таковым у здоровых лиц.

2. В периферической крови больных при опухолях мозга присутствуют МСМ, которые можно определить с помощью спектрофотометра при длине волны 254 и 280 нм; уровень МСМ при длине волны 254 нм выше, чем при 280 нм.

3. Уровень МСМ в периферической крови при длине волны 254 нм был выше при глиомах, менигиомах и аденомах гипофиза, чем при метастатических опухолях.

4. ИК МСМ в крови, который отражает соотношения фракций МСМ, определенных при разной длине волны спектрофотометра, является усредненным показателем, который более выражено изменяется в зависимости от природы опухоли, чем отдельные показатели фракций МСМ, и может быть использован в клинических исследованиях.

References

1. Karyakina EV, Belova S.V. Molekuly sredney massy kak integral'nyy pokazatel' metabolicheskikh narusheniy (obzor literatury). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;(4):3-10. Russian.
2. Gromashevskaya LL. «Srednie molekuly» kak odin iz pokazateley «metabolicheskoy intoksikatsii» v organizme. *Laboratornaya diagnostika*. 1997;(1):11-16. Russian.
3. Gabrielyan NI, Dmitriev AI, Kulakov GP, Melikyan AM, Shcherbaneva OI. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya «srednikh molekul» v plazme krovi pri nefrologicheskikh zabolevaniyakh. *Klinicheskaya meditsina*. 1981;(10):38-42. Russian.
4. Kishkun AA, Kudina AS, Ofitova AD, Mishurina RB. Znachenie «srednikh molekul» v otsenke urovnya endogennoy intoksikatsii. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 1990;(2):41-44. Russian.
5. Gabrielyan NI, Levitskiy ER, Dmitriev AA. Skringovyy metod opredeleniya srednikh molekul v biologicheskikh

- zhidkostyakh: Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 1985. 23 p. Russian.
6. Nemchenko NS, Belozerova LA, Eryukhin IA, Shanin VYu, Chernyakov GM. Rol' srednemolekulyarnykh peptidov v patogeneze travmaticheskoy bolezni. *Vestnik khirurgii imeni II Grekova*. 1994;7(12):65-69. Russian.
7. Val'dman BM, Volchegorskiy IA, Puzhevskiy AS, Yarovinskiy BG, Livshits RI. Srednemolekulyarnye peptidy krovi kak endogennye regulatory perekisnogo okisleniya lipidov v norme i termicheskikh ozhogakh. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1991;37(1):23-26. Russian.
8. Metal'nykova AN, Hromashevs'ka LL, Markov IS, Antonyak KR, Myronova NI, Yanushevs'ka RI. Efektyvnist' enterosorbtsiynoy terapiyi u likuvanni khvorykh na SNID i VIL-nosiyiv. Abstracts of the Conference «HIV / AIDS Problems»; 26 January 1995; Kiev, Ukraine. Kiev; 1995. P. 119-120. Ukrainian.
9. Gavrilo VB, Bidula MM, Furmanchuk DA, Konev SV, Aleynikova OV. Otsenka intoksikatsii organizma po narusheniyu balansu mezhdru nakopleniem i svyazyvaniem toksinov v plazme krovi. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999;(2):13-15. Russian.
10. Nikolaychik VV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya endogennoy intoksikatsii i sovershenstvovanie putey detoksikatsii [dissertation]. Minsk (Belarus): Minsk Medical Institute. 1984. Russian.
11. Nikolaychik VV, Moin VM, Kirkovskiy VV, Mazur LI, Lobacheva GA, Bychko GN, Baratashvili GG. Sposob opredeleniya «srednikh molekul». *Laboratornoe delo*. 1991;(10):13-18. Russian.
12. Galaktionov SG, Nikolaichik VV, Tseitin VM, Mikhneva LM. "Middle molecules" Endotoxins of peptide nature. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. Springer Nature; 1983 Nov;17(11):759-65. doi: 10.1007/bf00765126.
13. Xu X, Liu X, Ling Q, Wei Q, Liu Z, Xu X, Zhou L, Zhang M, Wu J, Huang J, Sheng J, Zheng S, Li L. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2013;8(3):e58738. DOI:10.1371/journal.pone.0058738. PubMed PMID: 23516546; PubMed Central PMCID: PMC3597613.
14. Xu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J, Kiechl S, Wick G. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):14-20. doi:10.1161/01.cir.102.1.14. PubMed PMID: 10880409.
15. Rutkowski P, Słominska EM, Szołkiewicz M, Aleksandrowicz E, Smolenski RT, Wołyniec W, Renke M, Wisterowicz K, Swierczynski J, Rutkowski B. Relationship between uremic toxins and oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(3):243-8. doi:10.1080/00365590601017170. PubMed PMID: 17469035.
16. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Aug;37(1):44-8. doi:10.1007/s12016-008-8097-7. PubMed PMID: 18985284.