

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-006.04; 57.043

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-243-255>

Поступила в редакцию 25.11.2022

Received 25.11.2022

Н. Д. Пузан¹, В. Н. Беляковский², И. А. Чешик¹, И. В. Михайлов²

¹Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ (ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ) НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Аннотация. Флуоресцентным методом исследования установлено, что общая концентрация альбумина находится в пределах нормальных значений как для здоровых, так и для онкобольных на протяжении всего курса лучевой терапии. Анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина (эффективная концентрация альбумина, резерв связывания альбумина и индекс токсичности) у больных раком шейки матки, показал, что количество полноценно функционирующего белка статистически достоверно снижается при сравнении с таковым в группе здоровых людей.

При изучении влияния лучевой терапии на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина онкобольных определено следующее: в 57 % случаев значения показателя индекса токсичности, характеризующего заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами, увеличиваются после курса лучевой терапии, а в 43 % – уменьшаются; после 1-го сеанса лучевой терапии определяется дальнейшая динамика показателя индекса токсичности после лечения; возможно, место проживания пациента является определяющим фактором при развитии индивидуальной реакции транспортной системы сывороточного альбумина на действие терапевтических доз ионизирующего излучения.

Определение альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, в частности индекса токсичности, у больных раком шейки матки, следует использовать в качестве индивидуального диагностического и прогностического критерия в динамике наблюдения за пациентами, проходящими лучевую терапию.

Ключевые слова: общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, резерв связывания альбумина, индекс токсичности, лучевая терапия, рак шейки матки

Для цитирования: Влияние ионизирующего излучения (лучевой терапии) на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина у больных раком шейки матки / Н. Д. Пузан [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 243–255. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-243-255>

Natallia D. Puzan¹, Vasilii N. Belyakovskiy², Igor A. Cheshik¹, Igor V. Mihailov²

¹Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

EFFECT OF IONIZING RADIATION (RADIATION THERAPY) ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF SERUM ALBUMIN WITH CERVICAL CANCER

Abstract. The study of the literature on the detoxification properties of an albumin molecule and a prognostic value of determining albumin indicators allows us to conclude that it is undoubtedly important to assess the structural and functional properties of albumin in cancer patients at all stages of the diagnostic and treatment process already at the present time. At the same time, the lack of information makes it necessary and promising to widely introduce the fluorescent method for assessing total and effective albumin concentrations in the clinical and scientific work of oncologists.

Therefore, the aim of our work was to study the effect of radiation therapy on the structural and functional state of serum albumin in patients with cervical cancer.

In order to study radiation-induced changes in serum albumin when irradiated with therapeutic doses of ionizing radiation, the biological material (blood) of 28 people from the Gomel region was used: 1st group (control) – 13 healthy people; 2nd group – 15 patients diagnosed with cervical cancer who underwent remote gamma therapy (30 Gy). The collection of biological material in the 2nd group was carried out as follows: upon admission to patient treatment; after the 1st session of radiotherapy (2 Gy); after the 3rd session of radiotherapy (6 Gy); after the 5th session of radiotherapy (10 Gy); after the 7th session of radiotherapy (14 Gy); after the 10th session of radiotherapy (20 Gy), and after the 15th session of radiotherapy (30 Gy).

According to A. Gryzunov, G. E. Dobretsov's method, the following indicators were determined: total albumin concentration (TAC) – the number of albumin molecules capable of binding toxic ligands is equal to the albumin concentration determined in any other way; effective albumin concentration (EAC) – the number of albumin binding centers is unoccupied by

toxic ligands; the reserve of albumin binding (RAB) – it reflects the degree of structural modification of the protein; the index of toxicity (IT) – it characterizes the filling of albumin centers with toxic ligands.

The total albumin concentration is within normal values, both for healthy and cancer patients throughout the course of radiation therapy. The analysis of the indicators characterizing the structural and functional state of serum albumin (EAC, RAB, and IT) in patients with cervical cancer showed that the amount of fully functioning protein statistically significantly decreases when compared with a group of healthy people.

When studying the effect of radiation therapy on the structural and functional state of serum albumin in cancer patients, the following was determined:

in 57 % of cases, the values of the IT indicator increase after a course of radiotherapy, and in 43 % – decrease;

after the 1st session of radiotherapy, further dynamics of IT after treatment is determined: if after 2 Gy the values of the IT indicator increase, then by the end of therapy this indicator will be higher than that when entering treatment, and, conversely, if after 2 Gy the values of the IT indicator decrease, then after the course of radiotherapy this indicator will be less than that when entering treatment;

it is possible that the patient's place of residence is a determining factor in the development of an individual reaction of the serum albumin transport system to the effect of therapeutic doses of ionizing radiation.

The determination of albumin indicators characterizing the structural and functional state of serum albumin, in particular, the index of toxicity in patients with cervical cancer should be used as an individual diagnostic and prognostic criterion in the dynamics of observation of patients undergoing radiation therapy.

Keywords: total albumin concentration, effective albumin concentration, reserve of albumin binding, index of toxicity, radiation therapy, cervical cancer

For citation: Puzan N. D., Belyakovskiy V. N., Cheshik I. A., Mihailov I. V. Effect of ionizing radiation (radiation therapy) on the structural and functional state of serum albumin with cervical cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 3, pp. 243–255 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-3-243-255>

Введение. В 2010 г. во всем мире было зарегистрировано 454 000 случаев заболевания раком шейки матки и 200 000 смертей [1]. В 2013 г. у 485 000 женщин был диагностирован данный тип рака и 236 000 пациентов умерли от этой злокачественной опухоли [2, 3]. В 2018 г. было 570 000 случаев заболевания раком шейки матки и 311 000 смертей [4]. В этом же году центры по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов сообщили о глобальной заболеваемости раком шейки матки в 12 831 вновь диагностированном случае и о 4207 смертях [5]. Из всей этой статистики 85 % случаев приходится на развивающиеся страны, а пик заболеваемости падает на возрастную группу 40–45 лет [6]. Несмотря на значительное улучшение в лечении рака шейки матки и принятие эффективных профилактических мер, таких как скрининг на вирус папилломы человека и вакцинация, общий прогноз у женщин с данной опухолью остается плохим [7].

В настоящее время наиболее эффективными методами лечения являются лучевая терапия (ЛТ) [4, 8–14], химиотерапия [9, 10, 12, 13] и хирургические методы [8, 10, 12, 13].

Что касается ЛТ, то она основана на способности ионизирующего излучения повреждать жизненно важные структуры клетки, прежде всего ДНК, в результате чего они теряют способность к делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. Окружающие опухоль нормальные ткани, в первую очередь соединительная, способны обеспечивать резорбцию погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарация). По этой причине при применении ЛТ стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их нормальных тканей [15].

Для полного или частичного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая доза излучения. Доза, которая способна тотально разрушать опухоли, в среднем составляет 60–80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей колеблется в широких пределах – от 30 до 100 Гр, достигая даже 120 Гр. Подведение таких больших доз лимитируется опасностью повреждения окружающих опухоль нормальных тканей [15].

Начиная с 1920-х годов при ЛТ принят режим традиционного, или классического, фракционирования, заключающегося в подведении разовых очаговых доз в 1,8–2,0 Гр ежедневно 5 раз в неделю до достижения суммарной очаговой дозы [15]. Но даже при таком щадящем варианте облучения возникают выраженные лучевые реакции со стороны здоровых тканей [15, 16].

Следует также отметить, что ни в отчет НКРЗ за 2009 г., ни в отчет НКРЗ за 2019 г. дозы от ЛТ не включались в расчетные дозы облучения населения, поскольку оценка эффективной дозы для населения, проходящего ЛТ, является более сложной, чем для других видов медицинского облучения [17].

Многочисленными исследованиями установлено, что при поражении организма опухолью происходит мобилизация липидов из жировой ткани, а также из мышц сердца и печени. Механизм этой мобилизации схож с таковым при хроническом стрессе. Подобная перестройка гомеостаза не может не отразиться на состоянии альбумина [18].

Показано, что альбумин *in vivo* подвергается многим реакциям, которые могут повлиять на его структуру и, следовательно, на его взаимодействие с другими веществами. Одной из таких реакций *in vivo* является окисление, которое усиливается при наличии заболевания, особенно рака. Раковые клетки производят гораздо больше активных форм кислорода (АФК), чем неизменные клетки. Затем концентрация свободных радикалов увеличивается, что порождает окислительный стресс. АФК оказывают разрушительное действие на белки, липиды клеточных мембран и нуклеиновые кислоты. Влияние свободных радикалов на структуру белков проявляется в модификации аминокислотных остатков и протетических групп в сложных белках. Прямым эффектом окисления белка является разрушение полипептидной цепи и образование поперечных связей между одной или несколькими полипептидными цепями. Эти изменения приводят к увеличению или потере биологической активности. Тирозины и остатки триптофана, которые представлены в основных сайтах связывания альбумина, очень чувствительны к окислению. Что касается сывороточного альбумина человека (HSA), то он представляет собой смесь меркаптальбумина (HMA, восстановленная форма, потенциально важная мишень для окислительного стресса) и немеркаптальбумина (HNA, окисленная форма) [19].

Турецкие ученые [20] показали, что уровни модифицированного ишемией альбумина выше при очень тяжелых заболеваниях, связанных с воспалением и окислительным стрессом (например, у больных раком желудка, предстательной железы, мягких тканей и нейробластомой).

Китайские ученые [21] отметили, что уровень предоперационного альбумина является прогностическим фактором при некоторых видах рака.

Российские ученые установили, что у больных раком желудка 4-й степени значительно снижается связывающая способность альбумина – до 76–85 %. Поэтому для оценки диагностической значимости и информативности показателей, характеризующих связывающую способность альбумина, необходимо продолжить исследования этого показателя у пациентов с онкологией [18].

Изучение литературы по вопросу дезинтоксикационных свойств молекулы альбумина и прогностического значения альбуминовых показателей позволяет сделать вывод о несомненной важности оценки в настоящее время структурно-функциональных свойств альбумина у онкологических пациентов на всех этапах диагностического и лечебного процесса. В то же время недостаточность сведений требует широкого внедрения флуоресцентного метода оценки общей и эффективной концентраций альбумина в клиническую и научную работу онкологов [22].

Цель нашей работы – изучение влияния лучевой терапии на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина у больных раком шейки матки.

Материалы и методы исследования. С целью изучения радиационно-индуцируемых изменений сывороточного альбумина при облучении терапевтическими дозами ионизирующего излучения использовался биологический материал (кровь) 28 человек из Гомельской области:

1-я группа (контроль) – 13 здоровых лиц;

2-я группа – 15 пациентов с диагнозом «рак шейки матки», проходивших дистанционную гамма-терапию (30 Гр) на аппарате «ЛУ» или «Рокус-М». Данная группа была разделена на две подгруппы (2-А – 14 человек, 2-Б – 1 человек). Забор биологического материала проводился следующим образом:

2_0 – при поступлении на стационарное лечение;

2_1 – после 1-го сеанса ЛТ (2 Гр);

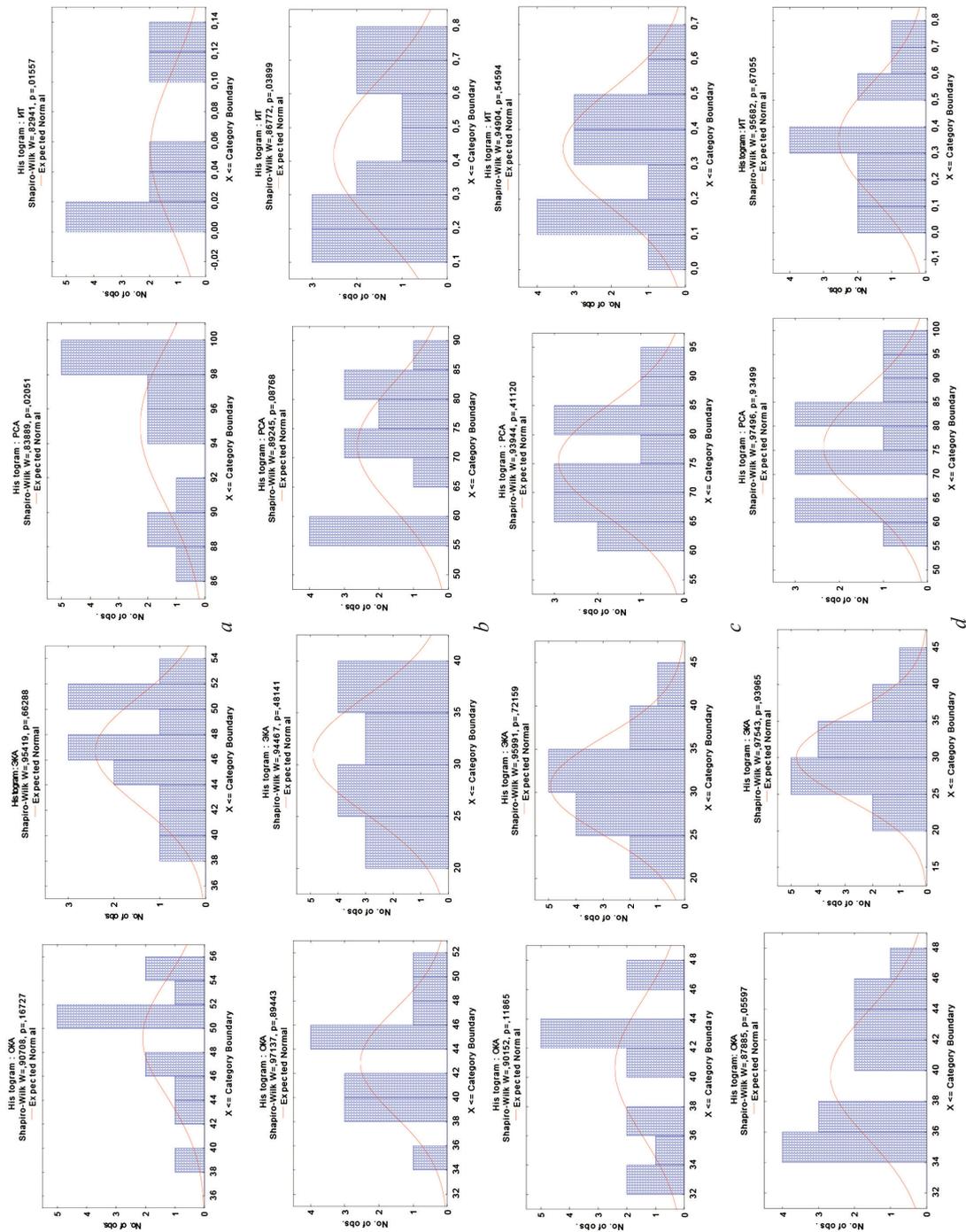
2_3 – после 3-го сеанса ЛТ (6 Гр);

2_5 – после 5-го сеанса ЛТ (10 Гр);

2_7 – после 7-го сеанса ЛТ (14 Гр);

2_{10} – после 10-го сеанса ЛТ (20 Гр);

2_{15} – после 15-го сеанса ЛТ (30 Гр).



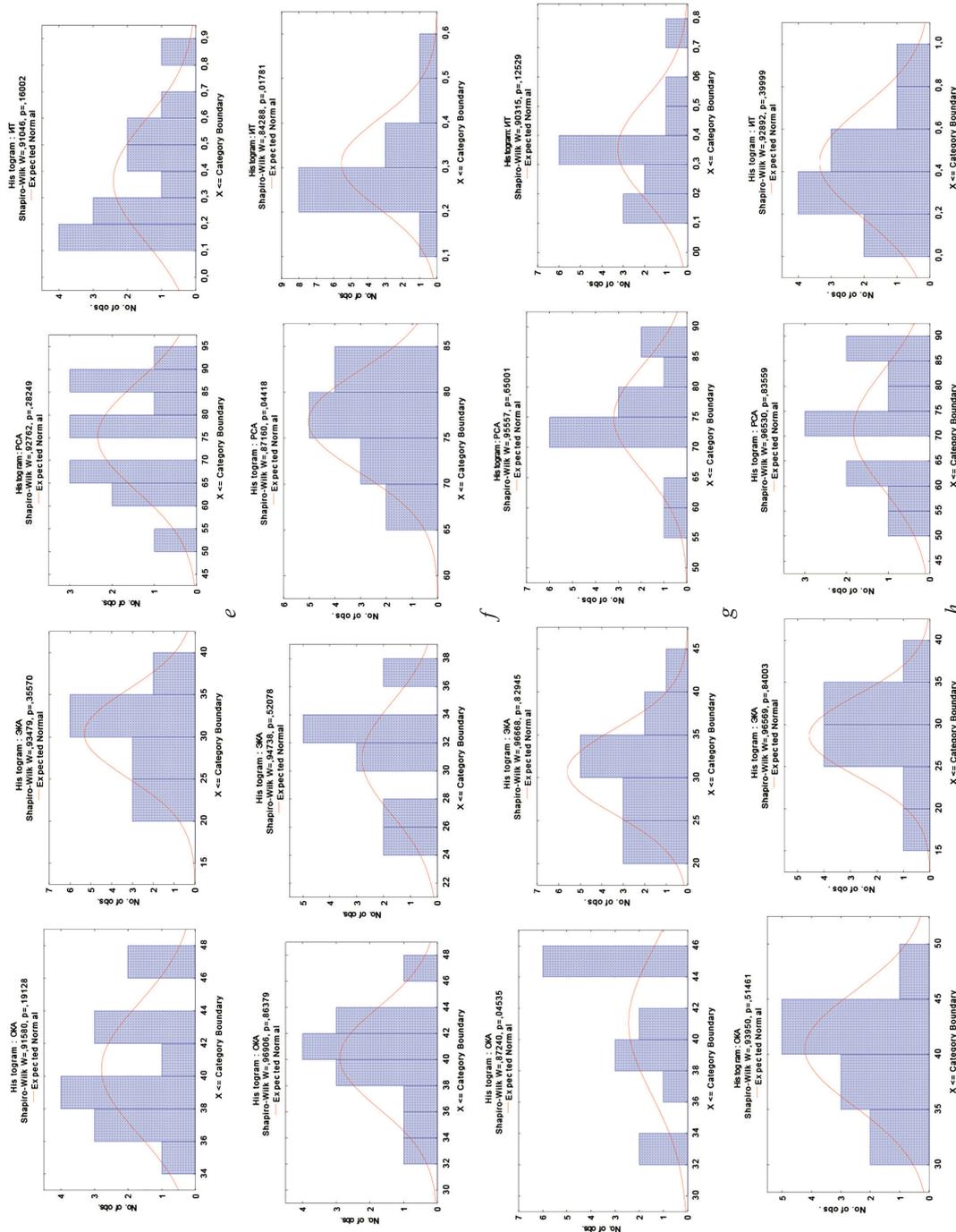


Рис. 1. Гистограммы распределения значений альбуминовых показателей (ОКА, ЭКА, РАБ и ИТ) в группах: $a - 1$ (здоровые); $b - 2_0 - A$ (онкобольные при поступлении на лечение); $c - 2_1 - A$ (после 2 Гр); $d - 2_3 - A$ (после 6 Гр); $e - 2_5 - A$ (после 10 Гр); $f - 2_7 - A$ (после 14 Гр); $g - 2_{10} - A$ (после 20 Гр); $h - 2_{15} - A$ (после 30 Гр)
 Fig. 1. Distribution histograms of the values of albumin indicators (TAC, EAC, RAB, and IT) in groups: $a - 1$ (healthy); $b - 2_0 - A$ (cancer patients on admission to treatment); $c - 2_1 - A$ (after 2 Gy); $d - 2_3 - A$ (after 6 Gy); $e - 2_5 - A$ (after 10 Gy); $f - 2_7 - A$ (after 14 Gy); $g - 2_{10} - A$ (after 20 Gy); $h - 2_{15} - A$ (after 30 Gy)

В день забора биологического материала (кровь) с разрешения обследуемых помимо общих показателей, назначенных лечащим врачом, в образцах крови пациентов дополнительно изучались показатели структурно-функционального состояния сывороточного альбумина.

Во всех пробах с помощью набора реактивов «ЗОНД-Альбумин» (НИМВЦ «Зонд», РФ) по стандартной методике [18] на спектрофлуориметре СМ 2203 Solar (РБ) определяли:

общую концентрацию альбумина (ОКА) – количество молекул альбумина, способных связывать токсические лиганды, соответствует концентрации альбумина, определенной любым другим способом;

эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) – количество незанятых токсическими лигандами центров связывания альбумина;

резерв связывания альбумина (РСА = ЭКА/ОКА·100 %) – отражает степень структурной модификации белка;

индекс токсичности (ИТ = ОКА/ЭКА–1) – характеризует заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами.

Работа выполнялась при стабильной температуре (+23 °С) в кюветном отделении прибора, так как изменение температуры может повлиять на структурное и физико-химическое состояние сывороточного альбумина [23].

Полученные результаты анализировали с помощью программы Statistica 7.0 следующим образом:

проверка соответствия полученных групп данных закону нормального распределения (использовали *W*-тест Шапиро–Уилка, так как в выборках было менее 50 обследуемых);

статистическая обработка всех данных с помощью параметрического *t*-теста Стьюдента для независимых переменных (этот метод анализа был выбран потому, что все полученные данные соответствовали закону нормального распределения).

Для анализа результатов (представлены в виде таблиц и рисунков) использовали программы Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Все полученные данные вначале были проверены на соответствие закону нормального распределения *W*-тестом Шапиро–Уилка. Гистограммы распределения значений альбуминовых показателей (ОКА, ЭКА, РСА и ИТ) приведены на рис. 1.

Так как все данные соответствовали закону нормального распределения, статистическая обработка была выполнена с помощью параметрического *t*-теста Стьюдента для независимых переменных (табл. 1).

У здоровых лиц ОКА в организме взрослого человека составляет 35–55 г/л, а альбуминовые центры свободны от токсических лигандов, поэтому ЭКА близка к ОКА, РСА близок к 100 %, а ИТ – к нулю. При различных заболеваниях из-за заполнения альбуминовых центров токсинами ЭКА становится ниже ОКА, а величина ИТ возрастает [18].

Как видно из представленных данных (табл. 1), ОКА находится в пределах нормальных значений как для здоровых лиц (1-я группа), так и для онкобольных на протяжении всего курса ЛТ (2_0 -А– 2_{15} -А группы).

Анализ ЭКА (табл. 1) в группе 2_0 -А показал, что у больных раком шейки матки количество полноценно функционирующего белка статистически достоверно снижается (на 33,8 % при сравнении с группой здоровых лиц). Данное утверждение также подтверждается статистически достоверным отличием значений РСА и ИТ (при сравнении с группой здоровых лиц): РСА у онкобольных ниже на 24,2 %, а ИТ выше на 720 %.

По мнению авторов данного метода исследования альбумина, чем выше ИТ, тем больше свободных токсинов в крови, подлежащих детоксикации. Что касается РСА, то чем меньше этот показатель, тем в большей степени изменена конформация молекулы и тем меньше свободных центров связывания [24].

Следовательно, в организме онкобольных наблюдается большое количество токсинов, подлежащих детоксикации, количество главного транспортно-детоксикационного белка крови (альбумина) находится в норме, однако «качество» данного белка сильно отличается от такового у здоровых людей.

Таблица 1. Значения альбуминовых показателей в сыворотке крови 1 и 2-А групп, среднее ± станд. откл.

Table 1. Albumin indicator values in the blood serum of groups 1 and 2-A, mean ± stand. deviation

Группа	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ, отн. ед.
1 (здоровые)	49,20 ± 4,93	46,68 ± 4,29	95,06 ± 4,59	0,05 ± 0,05
2 ₀ -А (до лечения)	42,89 ± 4,38	30,93 ± 5,69**	72,07 ± 10,64**	0,41 ± 0,22**
2 ₁ -А (2 Гр)	40,64 ± 4,62	30,71 ± 5,64**	75,44 ± 9,60**	0,34 ± 0,16**
2 ₃ -А (6 Гр)	39,71 ± 4,18	30,10 ± 5,81**	75,74 ± 11,82**	0,35 ± 0,21**
2 ₅ -А (10 Гр)	40,44 ± 3,99	30,36 ± 5,25**	75,20 ± 11,92**	0,36 ± 0,23**
2 ₇ -А (14 Гр)	40,14 ± 3,85	30,87 ± 3,99**	76,80 ± 5,54**	0,30 ± 0,10**
2 ₁₀ -А (20 Гр)	41,04 ± 4,58	30,71 ± 4,98**	74,87 ± 8,73**	0,35 ± 0,17**
2 ₁₅ -А (30 Гр)	40,49 ± 5,19	28,65 ± 4,80**	71,26 ± 11,95**	0,44 ± 0,26**

Примечание. Достоверность показателей указана при сравнении с группой здоровых лиц (1-я группа): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Также следует отметить, что после курса ЛТ у некоторых пациентов наблюдается увеличение значений показателя ИТ (8 человек), а у некоторых – уменьшение (6 человек). Динамика изменения значений ИТ у онкобольных (в целой группе – 14 чел.; в группе пациентов, у которых наблюдалось увеличение значений ИТ, – 8 чел.; в группе пациентов, у которых наблюдалось уменьшение значений ИТ, – 6 чел.) на протяжении всего курса ЛТ представлена на рис. 2.

Исходя из полученных данных видно, что уже после 1-го сеанса ЛТ (2₁-А группа) определяется дальнейшая динамика ИТ после лечения: если после введения 2 Гр значения данного показателя увеличиваются, то и к окончанию терапии ИТ будет выше, чем при поступлении на лечение, и наоборот – если после введения 2 Гр значения ИТ уменьшаются, то и после курса ЛТ данный показатель будет меньше.

Чтобы попытаться понять, почему же в 57 % случаев (8 человек из 14) происходит увеличение значений показателя ИТ после курса ЛТ, а в 43 % (6 человек из 14) – уменьшение его значений, обратились к дополнительным параметрам, таким как стадия заболевания (рак шейки матки), наличие сопутствующих заболеваний и район проживания в Гомельской области.

Что касается сопутствующих заболеваний, то здесь в группу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были включены артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, а в группу желудочно-кишечных заболеваний (ЖКЗ) – гастрит, панкреатит, холецистит и пиелонефрит.

На рис. 3–5 представлены данные по группе онкобольных (8 человек), у которых наблюдалось увеличение значений показателя ИТ после курса ЛТ.

На рис. 6–8 представлены данные по группе онкобольных (6 человек), у которых наблюдалось уменьшение значений показателя ИТ после курса ЛТ.

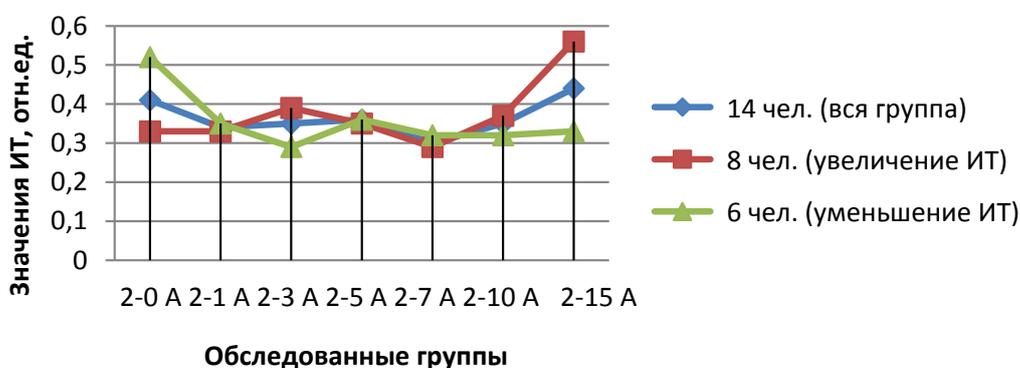


Рис. 2. Динамика изменения значений показателя ИТ

Fig. 2. Dynamics of changes in the IT indicator values



Рис. 3. Структура стадий заболевания в группе, где наблюдается увеличение значений показателя ИТ (8 человек)

Fig. 3. Structure of the disease stages in the group with an increase in the IT indicator values (8 patients)



Рис. 4. Структура сопутствующих заболеваний в группе, где наблюдается увеличение значений показателя ИТ (8 человек)

Fig. 4. Structure of the concomitant diseases in the group with an increase in the IT indicator values (8 patients)



Рис. 5. Доля пациентов с увеличением значений показателя ИТ в зависимости от района проживания (8 человек)

Fig. 5. Proportion of patients with an increase in the IT indicator values depending on the area of residence (8 patients)



Рис. 6. Структура стадий заболевания в группе, где наблюдается уменьшение значений показателя ИТ (6 человек)

Fig. 6. Structure of the disease stages in the group with a decrease in the IT indicator values (6 patients)

Таким образом, в 57 % случаев в группе больных раком шейки матки после курса ЛТ наблюдается увеличение значений показателя ИТ и преобладание следующих показателей:

- стадия заболевания – 2 (62,5 %);
- сопутствующие заболевания – ССЗ (62,5 %);
- район проживания – Жлобинский и Петриковский (по 25 %).

Что касается остальных 43 % случаев, то в группе больных раком шейки матки, у которых после курса ЛТ наблюдается уменьшение значений показателя ИТ, преобладали следующие показатели:

- стадия заболевания – 2 (83,3 %);
- сопутствующие заболевания – ССЗ + ЖКЗ (49,9 %);
- районы проживания – Рогачевский и Гомельский (по 50 %).



Рис. 7. Структура сопутствующих заболеваний в группе, где наблюдается уменьшение значений показателя ИТ (6 человек)

Fig. 7. Structure of the concomitant diseases in the group with a decrease in the IT indicator values (6 patients)



Рис. 8. Доля пациентов с уменьшением значений показателя ИТ в зависимости от района проживания (6 человек)

Fig. 8. Proportion of the patients with a decrease in the IT indicator values depending on the area of residence (6 patients)

Следовательно, можно предположить, что само место проживания пациента является определяющим фактором при развитии индивидуальной реакции транспортной системы сывороточного альбумина на действие терапевтических доз ионизирующего излучения.

Согласно данным Н. Г. Власовой с соавт. [25], средняя доза облучения населения, усредненная за период 2001–2004 гг., в Жлобинском районе составила 0,087 мЗв/год, в Петриковском – 0,046 мЗв/год, а в Рогачевском и Гомельском районах в несколько раз больше – 0,208 и 0,167 мЗв/год соответственно.

Сопоставление полученных нами данных и результатов Н. Г. Власовой с соавт. позволяет сделать следующие выводы: проживание на территории с меньшей дозой облучения (Жлобинский и Петриковский районы) будет способствовать более медленной элиминации токсинов из организма больных раком шейки матки при прохождении курса ЛТ (наблюдалось увеличение значений показателя ИТ), и наоборот, проживание на территории с большей дозой облучения (Рогачевский и Гомельский районы) будет способствовать более быстрой элиминации токсинов из организма больных раком шейки матки при прохождении курса ЛТ (наблюдалось уменьшение значений показателя ИТ).

Особый интерес представляет 2-Б группа, куда входила пациентка, у которой при снижении уровня ОКА выявлено повышение ЭКА после 10-го сеанса ЛТ (табл. 2). Подобный случай был описан нами при изучении структурно-функционального состояния сывороточного альбумина у беременных в норме и при патологии [26].

Т а б л и ц а 2. Значения альбуминовых показателей в сыворотке крови пациентов 2-Б группы

Table 2. Albumin indicator values in the blood serum of group 2-B

Группа	ЭКА, г/л	ОКА, г/л	РСА, %	ИТ, отн. ед.
2 ₀ -Б (до лечения)	29,59	41,27	71,70	0,39
2 ₁ -Б (2 Гр)	27,24	42,78	63,67	0,57
2 ₃ -Б (6 Гр)	32,53	45,18	72,00	0,39
2 ₅ -Б (10 Гр)	28,05	40,50	69,26	0,44
2 ₇ -Б (14 Гр)	22,94	38,95	58,90	0,70
2 ₁₀ -Б (20 Гр)	49,84	44,69	111,52	-0,10
2 ₁₅ -Б (30 Гр)	32,18	41,10	78,30	0,28

Альбумин является одним из основных транспортных белков сыворотки крови и представлен большим количеством конформеров, отличающихся по свойствам от нативного белка. Для белковой цепи характерно большое количество пространственных структур: каждый аминокислотный остаток имеет около 10 возможных конформаций, т. е. цепь из 100 остатков включает порядка 10^{100} различных структур. Таким образом, белок принимает «свою» пространственную конформацию из 10^{100} возможных. При этом молекула белка может «почувствовать» стабильность конформации только попав прямо в нее, так как отклонение даже на 0,1 нм может очень сильно повысить энергию цепи в плотной белковой глобуле [26].

Возможно, под действием факторов окружающей среды для молекулы альбумина выгоднее и быстрее принять одну из множества конформаций, чем сразу отвечать синтезом дополнительных молекул. Как мы полагаем, это имеет место в случае превышения значений ЭКА над значениями ОКА, хотя, по определению, ОКА должна быть равна ЭКА [26].

С другой стороны, это может быть процесс «развертывания» молекулы альбумина и увеличение количества доступных для зонда центров связывания. Подобное явление было описано в работе Ю. А. Грызунова с соавт. [18], которые, изучая влияние метаболитов на связывание зонда с альбумином, наблюдали увеличение интенсивности флуоресценции зонда К-35 при определении ЭКА, что, по мнению авторов, связано с ростом числа центров связывания в «загруженной» молекуле белка [26].

При существующем объеме информации данное транзитное состояние (превышение значений ЭКА над значениями ОКА) можно рассматривать как одно из проявлений компенсаторной реакции организма на молекулярном уровне. Гетерогенная полифункциональная система сывороточного альбумина, как и любая другая функциональная система, находится в состоянии динамического равновесия ($\text{ЭКА} \leftrightarrow \text{ОКА}$), осуществляя компенсаторно-приспособительные реакции организма по поддержанию и сохранению гомеостаза [26].

Таким образом, данная научно-исследовательская работа наглядно демонстрирует тот факт, что определение альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина (ЭКА, РСА и ИТ), в частности ИТ, у больных раком шейки матки, следует использовать в качестве индивидуального диагностического и прогностического критерия в динамике наблюдения за пациентами, проходящими ЛТ.

Выводы

1. Общая концентрация альбумина находится в пределах нормальных значений как для здоровых лиц, так и для онкобольных на протяжении всего курса лучевой терапии. Анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина (эффективная концентрация альбумина, резерв связывания и индекс токсичности) у больных раком шейки матки, показал, что количество полноценно функционирующего белка статистически достоверно снижается в сравнении с таковым в группе здоровых лиц.

2. При изучении влияния лучевой терапии на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина онкобольных установлено следующее:

в 57 % случаев значения показателя индекса токсичности, характеризующего заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами, увеличиваются после курса лучевой терапии, а в 43 % – уменьшаются;

после 1-го сеанса лучевой терапии определяется дальнейшая динамика показателя индекса токсичности после лечения: если после введения 2 Гр значения данного показателя увеличиваются, то и к окончанию терапии индекс токсичности будет выше, чем при поступлении на лечение, и наоборот, если после введения 2 Гр значения показателя индекса токсичности уменьшаются, то и после курса лучевой терапии данный показатель будет меньше, чем при поступлении на лечение;

возможно, место проживания пациента является определяющим фактором при развитии индивидуальной реакции транспортной системы сывороточного альбумина на действие терапевтических доз ионизирующего излучения.

3. Определение альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, в частности индекса токсичности, у больных раком шейки матки, следует использовать в качестве индивидуального диагностического и прогностического критерия в динамике наблюдения за пациентами, проходящими лучевую терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Cervical cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) is sensitive to cisplatin and resistant to nab-paclitaxel / T. Murakami [et al.]. // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37, N 1. – P. 61–65. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11289>
2. Nomogram predicting overall survival in operable cervical cancer patients / R.-R. Zheng [et al.]. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 987–993. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000987>
3. Tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R overcomes nab-paclitaxel resistance in a cervical cancer PDOX mouse model / K. Miyake [et al.]. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 229, N 6. – P. 1683–1690. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05147-3>
4. Inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway with copper oxide nanoparticles from *Houttuynia cordata* plant: attenuating the proliferation of cervical cancer cells / H. Chen [et al.]. // *Artific. Cells, Nanomed. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 49, N 1. – P. 240–249. <https://doi.org/10.1080/21691401.2021.1890101>
5. Prognostic value of systemic hemato-immunological indices in uterine cervical cancer: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression of observational studies / X. Han [et al.]. // *Gynecol. Oncol.* – 2021. – Vol. 160, N 1. – P. 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.011>
6. Modified Glasgow prognostic score is an independent prognostic factor in patients with cervical cancer undergoing chemoradiotherapy / Y. Xiao [et al.]. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, N 5. – P. 5273–5281.
7. Wang, J. Identification and validation of potential mRNA-microRNA-long-noncoding RNA (mRNA-miRNA-lncRNA) prognostic signature for cervical cancer / J. Wang, C. Zhang // *Bioengineered.* – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 898–913. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1890377>
8. Ермакова, Н. А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н. А. Ермакова // *Практ. онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 211–219.
9. Deterioration of nutritional status of patients with locally advanced cervical cancer during treatment with concomitant chemoradiotherapy / M. Sanchez [et al.]. // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2019. – Vol. 32, N 4. – P. 480–491. <https://doi.org/10.1111/jhn.12649>
10. T-box transcription factor TBX1, targeted by microRNA-6727-5p, inhibits cell growth and enhances cisplatin chemosensitivity of cervical cancer cells through AKT and MAPK pathways / H. Liu [et al.]. // *Bioengineered.* – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 565–577. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1880732>
11. Uracil-5-yl *O*-sulfamate: an illusive radiosensitizer. Pitfalls in modeling the radiosensitizing derivatives of nucleobases / P. Spisz [et al.]. // *J. Phys. Chem. B.* – 2020. – Vol. 124, N 27. – P. 5600–5613. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c03844>
12. Al-Musywel, H. A. Effect of gold nanoparticles on radiation doses in tumor treatment: a Monte Carlo study / H. A. Al-Musywel, A. Laref // *J. Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, N 9. – P. 2073–2080. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2329-0>
13. Powathil, G. G. Towards predicting the response of a solid tumour to chemotherapy and radiotherapy treatments: clinical insights from a computational model / G. G. Powathil, D. J. A. Adamson, M. A. J. Chaplain // *PLOS Comp. Biol.* – 2013. – Vol. 9, N 7. – P. e1003120. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003120>
14. Rational design of cancer-targeted BSA protein nanoparticles as radiosensitizer to overcome cancer radioresistance / Y. Huang [et al.]. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2014. – Vol. 6, N 21. – P. 19217–19228. <https://doi.org/10.1021/am505246w>
15. Артемова, Н. А. Нетрадиционные режимы фракционирования дозы как модификатор лучевой терапии у больных раком легкого / Н. А. Артемова // *Здравоохранение.* – 2008. – № 1. – С. 24–29.
16. Chemical and biological basis for development of novel radioprotective drugs for cancer therapy / R. Checker [et al.]. // *Free Rad. Res.* – 2021. – Vol. 55, N 5. – P. 595–625. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1876854>
17. Patient radiation exposure: imaging during radiation oncology procedures: executive summary of NCRP Report No. 184 / M. T. Milano [et al.]. // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2020. – Vol. 17, N 9. – P. 1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.002>
18. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине : сб. ст. / под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. – М. : Ириус, 1994. – 226 с.
19. The influence of oxidative stress on serum albumin structure as a carrier of selected diazaphenothiazine with potential anticancer activity / M. Maciazek-Jurzyk [et al.]. // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14, N 3. – P. 285. <https://doi.org/10.3390/ph14030285>
20. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? / H. Y. Ellidag [et al.]. // *Gut and Liver.* – 2013. – Vol. 7, N 6. – P. 675–680. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.6.675>
21. Systemic inflammatory score predicts overall survival in patients with cervical cancer / M. Xu [et al.]. // *J. Cancer.* – 2021. – Vol. 12, N 12. – P. 3671–3677. <https://doi.org/10.7150/jca.56170>
22. Афанасьева, А. Н. Клиническое значение определения альбуминовых показателей у онкологических больных / А. Н. Афанасьева, В. А. Евтушенко // *Анестезиология и реаниматология.* – 2004. – № 6. – С. 64–68.

23. Нямаа, Д. Влияние среды на функциональные и структурные свойства сывороточных альбуминов. II. Влияние температуры на N-форму сывороточного альбумина человека / Д. Нямаа, О. Бат-Эрдэнэ, Э. А. Бурштейн // Молекуляр. биология. – 1984. – Т. 18, вып. 4. – С. 972–977.
24. Афанасьева, А. Н. Влияние интраоперационной лучевой терапии на альбуминовые показатели крови больных раком желудка / А. Н. Афанасьева, В. А. Евтушенко // Рос. онколог. журн. – 2006. – № 2. – С. 41–44.
25. Дозы облучения населения Гомельской области от основных источников радиационного воздействия, в том числе медицинской рентгенодиагностики / Н. Г. Власова [и др.]. // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 3 (9). – С. 7–18.
26. Клиническое значение определения состояния центров связывания сывороточного альбумина при беременности / Н. Д. Луковская [и др.]. // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2008. – № 3. – С. 58–63.

References

- Murakami T., Murata T., Kawaguchi K., Kiyuna T., Igarashi K., Hwang H. K. [et al.]. Cervical cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) is sensitive to cisplatin and resistant to nab-paclitaxel. *Anticancer Research*, 2017, vol. 37, no. 1, pp. 61–65. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11289>
- Zheng R.-R., Huang X.-W., Liu W.-Y., Lin R.-R., Zheng F.-Y., Lin F. Nomogram predicting overall survival in operable cervical cancer patients. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017, vol. 27, no. 5, pp. 987–993. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000987>
- Miyake K., Murata T., Murakami T., Zhao M., Kiyuna T., Kawaguchi K. [et al.]. Tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R overcomes nab-paclitaxel resistance in a cervical cancer PDOX mouse model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2019, vol. 229, no. 6, pp. 1683–1690. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05147-3>
- Chen H., Feng X., Gao L., Mickymaray S., Paramasivam A., Alfaiz F. A., Almasmoum H. A., Ghaith M. M., Al-maimani R. A., Ibrahim I. A. A. Inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway with copper oxide nanoparticles from *Houttuynia cordata* plant: attenuating the proliferation of cervical cancer cells. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2021, vol. 49, no. 1, pp. 240–249. <https://doi.org/10.1080/21691401.2021.1890101>
- Han X., Liu S., Yang G., Hosseini-fard H., Imani S., Yang L., Maghsoudloo M., Fu S., Wen Q., Liu Q. Prognostic value of systemic hemato-immunological indices in uterine cervical cancer: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression of observational studies. *Gynecologic Oncology*, 2021, vol. 160, no. 1, pp. 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.011>
- Xiao Y., Ren Y.-K., Cheng H.-J., Wang L., Luo S.-X. Modified Glasgow prognostic score is an independent prognostic factor in patients with cervical cancer undergoing chemoradiotherapy. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, vol. 8, no. 5, pp. 5273–5281.
- Wang J., Zhang C. Identification and validation of potential mRNA-microRNA-long-noncoding RNA (mRNA-miRNA-lncRNA) prognostic signature for cervical cancer. *Bioengineered*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 898–913. <https://doi.org/10.1080/021655979.2021.1890377>
- Ermakova N. A. The role of chemotherapy at various stages of cervical cancer treatment. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology], 2002, vol. 3, no. 3, pp. 211–219 (in Russian).
- Sánchez M., Castro-Eguiluz D., Luvián-Morales J., Jiménez-Lima R., Aguilar-Ponce J. L., Isla-Ortiz D., Cetina L. Deterioration of nutritional status of patients with locally advanced cervical cancer during treatment with concomitant chemoradiotherapy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2019, vol. 32, no. 4, pp. 480–491. <https://doi.org/10.1111/jhn.12649>
- Liu H., Song M., Sun X., Zhang X., Miao H., Wang Y. T-box transcription factor TBX1, targeted by microRNA-6727-5p, inhibits cell growth and enhances cisplatin chemosensitivity of cervical cancer cells through AKT and MAPK pathways. *Bioengineered*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 565–577. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1880732>
- Spisz P., Zdrowowicz M., Kozak W., Chomicz-Mańka L., Falkiewicz K., Makurat S. [et al.]. Uracil-5-yl O-sulfamate: an illusive radiosensitizer. Pitfalls in modeling the radiosensitizing derivatives of nucleobases. *Journal of Physical Chemistry B*, 2020, vol. 124, no. 27, pp. 5600–5613. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c03844>
- Al-Musywel H. A., Laref A. Effect of gold nanoparticles on radiation doses in tumor treatment: a Monte Carlo study. *Journal of Lasers in Medical Science*, 2017, vol. 32, no. 9, pp. 2073–2080. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2329-0>
- Powathil G. G., Adamson D. J. A., Chaplain M. A. J. Towards predicting the response of a solid tumour to chemotherapy and radiotherapy treatments: clinical insights from a computational model. *PLOS Computational Biology*, 2013, vol. 9, no. 7, p. e1003120. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003120>
- Huang Y., Luo Y., Zheng W., Chen T. Rational design of cancer-targeted BSA protein nanoparticles as radiosensitizer to overcome cancer radioresistance. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2014, vol. 6, no. 21, pp. 19217–19228. <https://doi.org/10.1021/am505246w>
- Artemova N. A. Unconventional dose fractionation regimens as a modifier of radiation therapy in patients with lung cancer. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2008, no. 1, pp. 24–29 (in Russian).
- Checker R., Patwardhan R. S., Jayakumar S., Murya D. K., Bandekar M., Sharma D., Sandur S. K. Chemical and biological basis for development of novel radioprotective drugs for cancer therapy. *Free Radical Research*, 2021, vol. 55, no. 5, pp. 595–625. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1876854>
- Milano M. T., Mahesh M., Mettler F. A., Elee J., Vetter R. J. Patient radiation exposure: imaging during radiation oncology procedures: executive summary of NCRP Report No. 184. *Journal of the American College of Radiology*, 2020, vol. 17, no. 9, pp. 1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.002>

18. Gryzunov Yu. A., Dobretsov G. E. (eds.). *Serum albumin in clinical medicine: a collection of articles*. Moscow, Irius Publ., 1994. 226 p. (in Russian).
19. Maciążek-Jurczyk M., Morak-Młodawska B., Jeleń M., Kopeć W., Szkudlarek A., Owczarzy A., Kulig K., Rogóż W., Pożycka J. The influence of oxidative stress on serum albumin structure as a carrier of selected diazaphenothiazine with potential anticancer activity. *Pharmaceuticals*, 2021, vol. 14, no. 3, p. 285. <https://doi.org/10.3390/ph14030285>
20. Ellidag H. Y., Bulbuler N., Eren E., Abusoglu S., Akgol E., Cetiner M., Yılmaz N. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut and Liver*, 2013, vol. 7, no. 6, pp. 675–680. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.6.675>
21. Xu M., Wu Q., Cai L., Sun X., Xie X., Sun P. Systemic inflammatory score predicts overall survival in patients with cervical cancer. *Journal of Cancer*, 2021, vol. 12, no. 12, pp. 3671–3677. <https://doi.org/10.7150/jca.56170>
22. Afanas'eva A. N., Evtushenko V. A. Clinical value of determination of albumin values in cancer patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and intensive care], 2004, no. 6, pp. 64–68 (in Russian).
23. Nyamaa D., Bat-Erdene O., Burstein E. A. The influence of the medium on the functional and structural properties of serum albumins. II. The effect of temperature on the N-form of human serum albumin. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology], 1984, vol. 18, no. 4, pp. 972–977 (in Russian).
24. Afanas'eva A. N., Evtushenko V. A. The effect of intraoperative radiotherapy on albumin blood count in patients with gastric cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* [Russian journal of oncology], 2006, no. 2, pp. 41–44 (in Russian).
25. Vlasova N. G., Kuznetsov B. K., Visenberg Yu. V., Leshcheva S. V., Eventova L. N., Matskevich S. A., Kalinin D. I. Doses in Gomel population due to main sources of radiation, including chernobyl and medicine radiology. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and environmental issues*, 2006, no. 3 (9), pp. 7–18 (in Russian).
26. Lukovskaya N. D., Gromyko N. L., Baranovskaya E. I., Malenchenko A. F. Clinical significance of determining the state of serum albumin binding centers during pregnancy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2008, no. 3, pp. 58–63 (in Russian).

Информация об авторах

Пузан Наталья Дмитриевна – науч. сотрудник. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1518-7715>. E-mail: natali_lu@tut.by

Беляковский Василий Николаевич – д-р мед. наук, профессор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: vnbel55@mail.ru

Чешик Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.cheshik@gmail.com

Михайлов Игорь Викторович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Information about the authors

Natallia D. Puzan – Researcher. Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1518-7715>. E-mail: natali_lu@tut.by

Vasiliy N. Belyakovskiy – D. Sc. (Med.), Professor. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: vnbel55@mail.ru

Igor A. Cheshik – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.cheshik@gmail.com

Igor V. Mikhailov – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru