

РОЛЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ РОСТЕ ПЕРЕВИВАЕМОЙ ГЕПАТОМЫ 22А У МЫШЕЙ

Киселева Екатерина Прохоровна, Зеленский Евгений Александрович, Соколов Алексей Викторович

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Острофазный белок церулоплазмин принадлежит к числу патологических маркеров прогрессии опухолевого роста. Концентрация церулоплазмина в крови повышена при росте многих опухолей, и в ряде случаев эти показатели коррелируют с плохим прогнозом и неэффективным ответом на лучевую и химиотерапию. Однако его роль в опухолевой прогрессии не вполне ясна. Мы предположили, что он является патогенетическим фактором и участвует в метаболической перестройке организма, способствующей прогрессированию заболевания.

Цель

Сопоставить изменения концентрации церулоплазмина в крови с рядом гуморальных метаболических показателей, а также объемом некроза в опухоли в динамике роста солидной перевиваемой гепатомы 22а.

Материалы и методы

Мышам СЗНА подкожно инокулировали 2×10^5 клеток гепатомы 22а. В сыворотке крови оценивали концентрации: церулоплазмина по оксидазной активности с парафенилендиамином, провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) иммуноферментным методом, железа и цинка колориметрически и с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии, общего холестерина и триглицеридов на аутоанализаторе, а также учитывали на гистологических препаратах опухоли площади, занимаемые некротизированной и жизнеспособной тканью [3].

Результаты

Подъем церулоплазмина в крови начинался на 14 сутки синхронно с появлением центральных некрозов в опухоли и сопровождал дальнейший прирост некротизированной ткани. Повышение концентрации IL-6 в крови началось на 7 сутки и могло служить триггером для развития острофазной реакции, приводящей к усилению синтеза церулоплазмина, а также к развитию, начиная с 21 суток, гипоферремии и гипоцинкемии. Неожиданным результатом оказалось одновременное появление в крови повышенного уровня церулоплазмина и триглицеридов. Возможно, что церулоплазмин, как транспортный белок, доставляет в жировую ткань ионы меди, способствующие липолизу. IL-6 также может принимать участие в поддержании липолиза в жировой ткани.

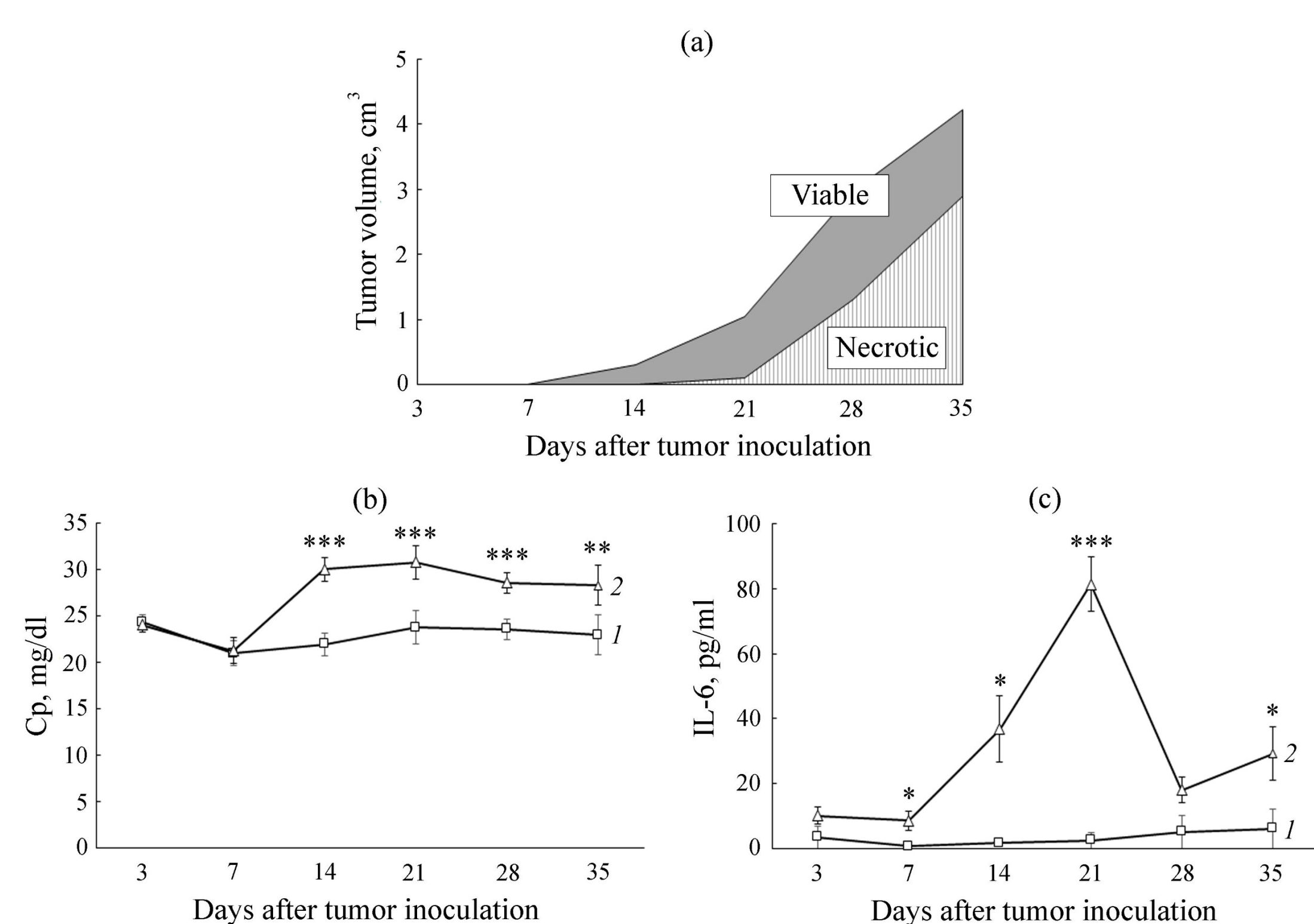


Рис. 1. Динамика развития центральных некрозов в опухоли (а) и влияние опухолевого роста на концентрацию церулоплазмина (б) и IL-6 (в) в сыворотке крови. По оси ординат: (а) – объем опухоли, см³; кривыми обозначены площади, занимаемые жизнеспособной (светло-серый) и некротизированной (темно-серый) тканью опухоли на гистологических срезах в процентах от общего объема (в 10 полях зрения с вычислением средней для каждой мыши, $n = 4$); (б) – концентрация церулоплазмина в сыворотке крови, мг/дл, $n = 6-15$; (в) – концентрация IL-6 в сыворотке крови, пг/мл, $n = 5-11$. По оси абсцисс – дни после инокуляции опухоли, сутки. Обозначения: 1 – контрольные животные, 2 – мыши с гепатомой 22а. Здесь и далее данные представлены в виде средней величины и ошибки среднего ($M \pm SEM$), звездочками обозначены достоверные различия между опухолевой (2) и контрольной (1) группами животных: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

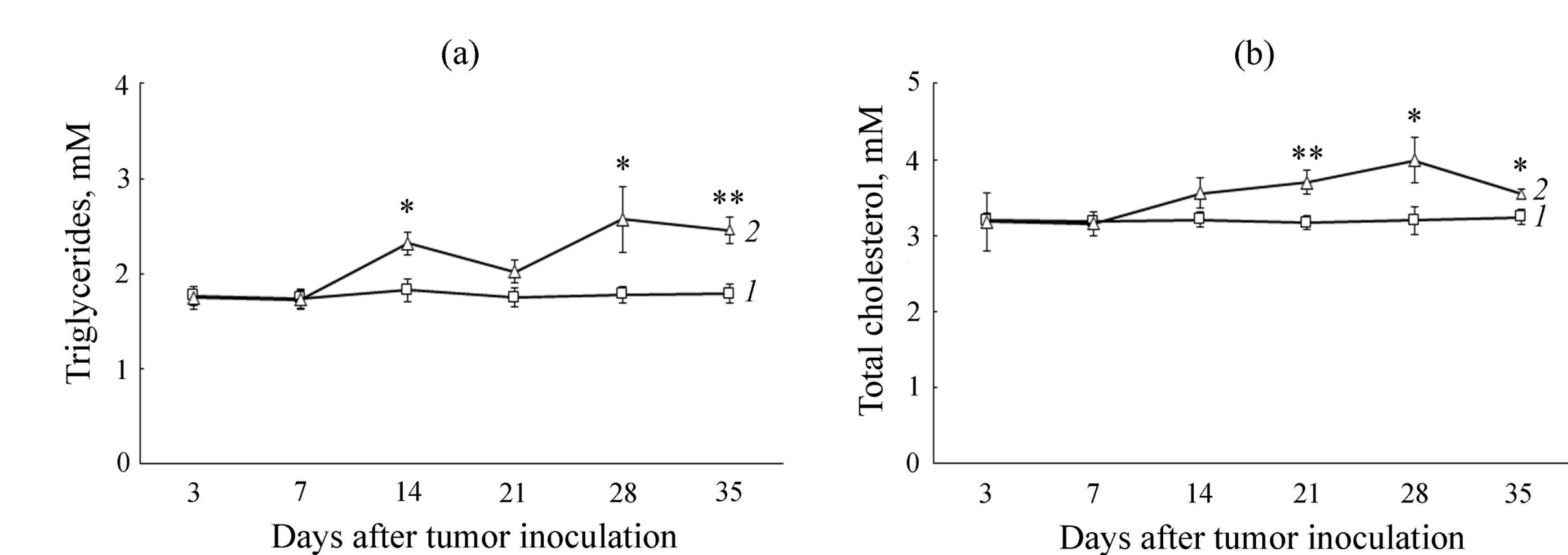


Рис. 2. Влияние опухолевого роста на концентрацию липидов в сыворотке крови. По оси ординат: (а) – содержание триглицеридов, мМ; (б) – содержание общего холестерина, мМ, 1 – у контрольных животных, 2 – у мышей с гепатомой 22а. В каждой группе 8-10 мышей. По оси абсцисс – время после инокуляции гепатомы 22а, сутки.

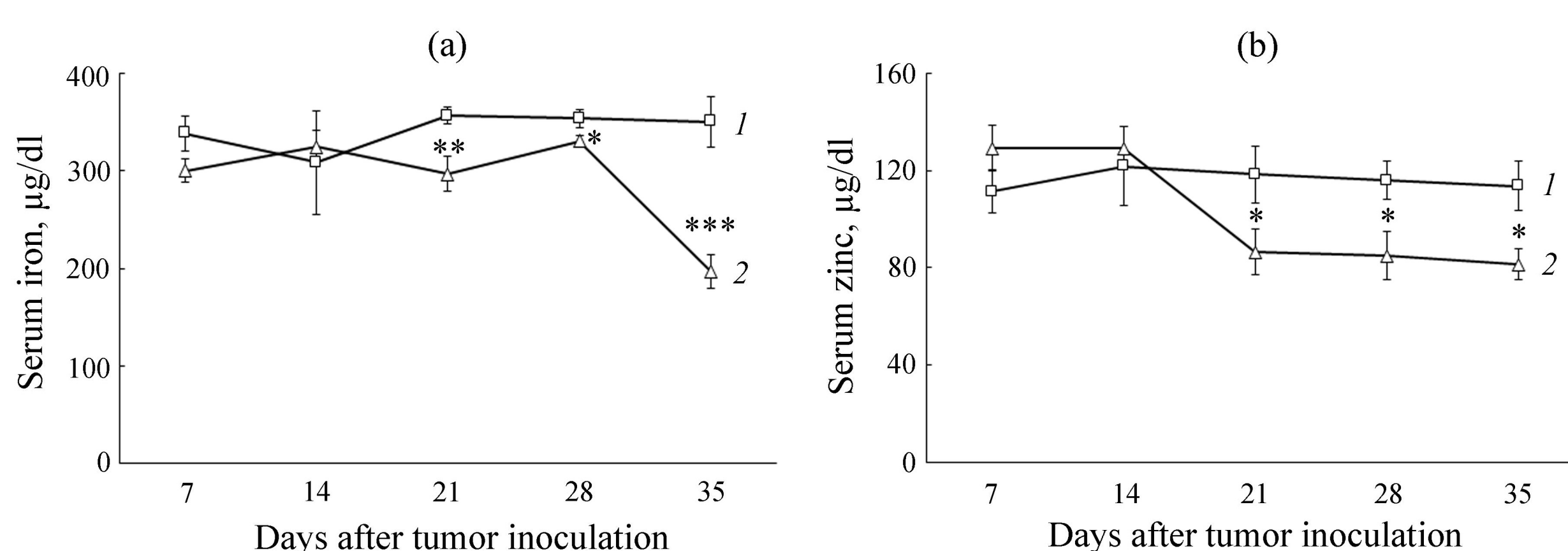


Рис. 3. Влияние опухолевого роста на содержание цинка и негемового железа в сыворотке крови. По оси ординат: концентрация железа (а) и цинка (б) в сыворотке крови, µg/dl; 1 – у контрольных мышей и 2 – у мышей с гепатомой 22а. В каждой группе 15-20 мышей. По оси абсцисс – время после инокуляции гепатомы 22а, сутки.

Выводы

Рост гепатомы 22а сопровождается развитием центральных некрозов в опухоли и системной воспалительной реакцией с повышением в крови концентрации церулоплазмина и цитокина IL-6, а также развитием гиперлипидемии, дефицита железа и цинка. Мы предполагаем, что Ср является важным патогенетическим фактором, участвующим в обеспечении опухолей необходимыми липидными метаболитами, поскольку Ср совместно с IL-6 может поддерживать процесс липолиза в жировой ткани, доставляя туда ионы меди. E-mail: ekissele@yandex.ru

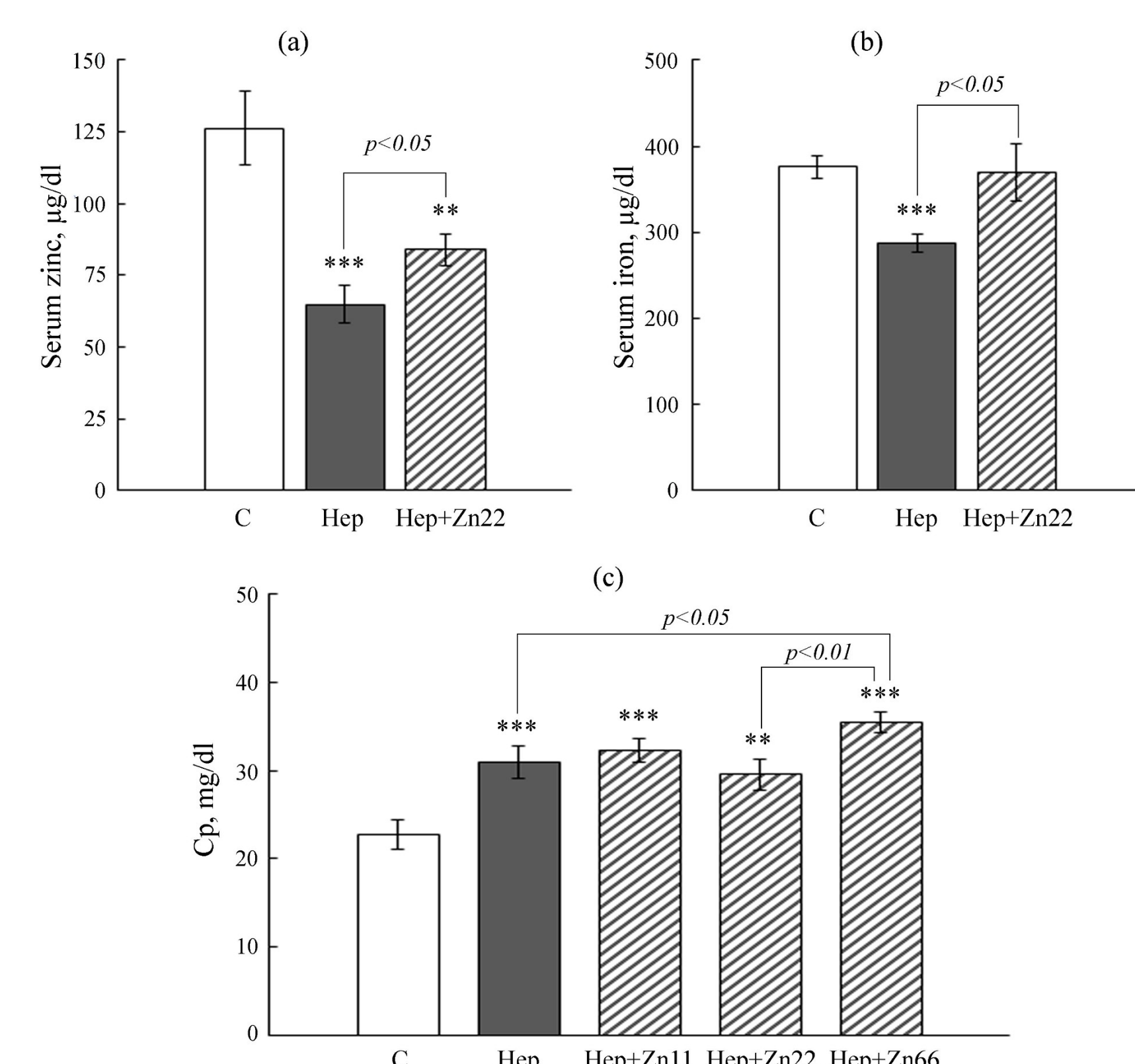


Рис. 4. Влияние опухолевого роста и приема сульфата цинка в течение 21-х суток на концентрацию эндогенного цинка, негемового железа и церулоплазмина в сыворотке крови. По оси ординат: концентрация (а) – цинка, µg/dl, (б) – железа, µg/dl и (в) – церулоплазмина, мг/дл, в сыворотке крови животных. По оси абсцисс – группы животных. Обозначения: С (Control) – контрольные животные; Hep (Hepatoma) – мыши с гепатомой 22а; Hep+Zn11, Hep+Zn22 и Hep+Zn66 – мыши с гепатомой 22а, получавшие сульфат цинка в концентрациях 11, 22 или 66 мг/мл с питьевой водой соответственно. В каждой группе 15-20 мышей. Звездочками обозначены достоверные различия каждой из опытных групп по отношению к группе контрольных животных (С).

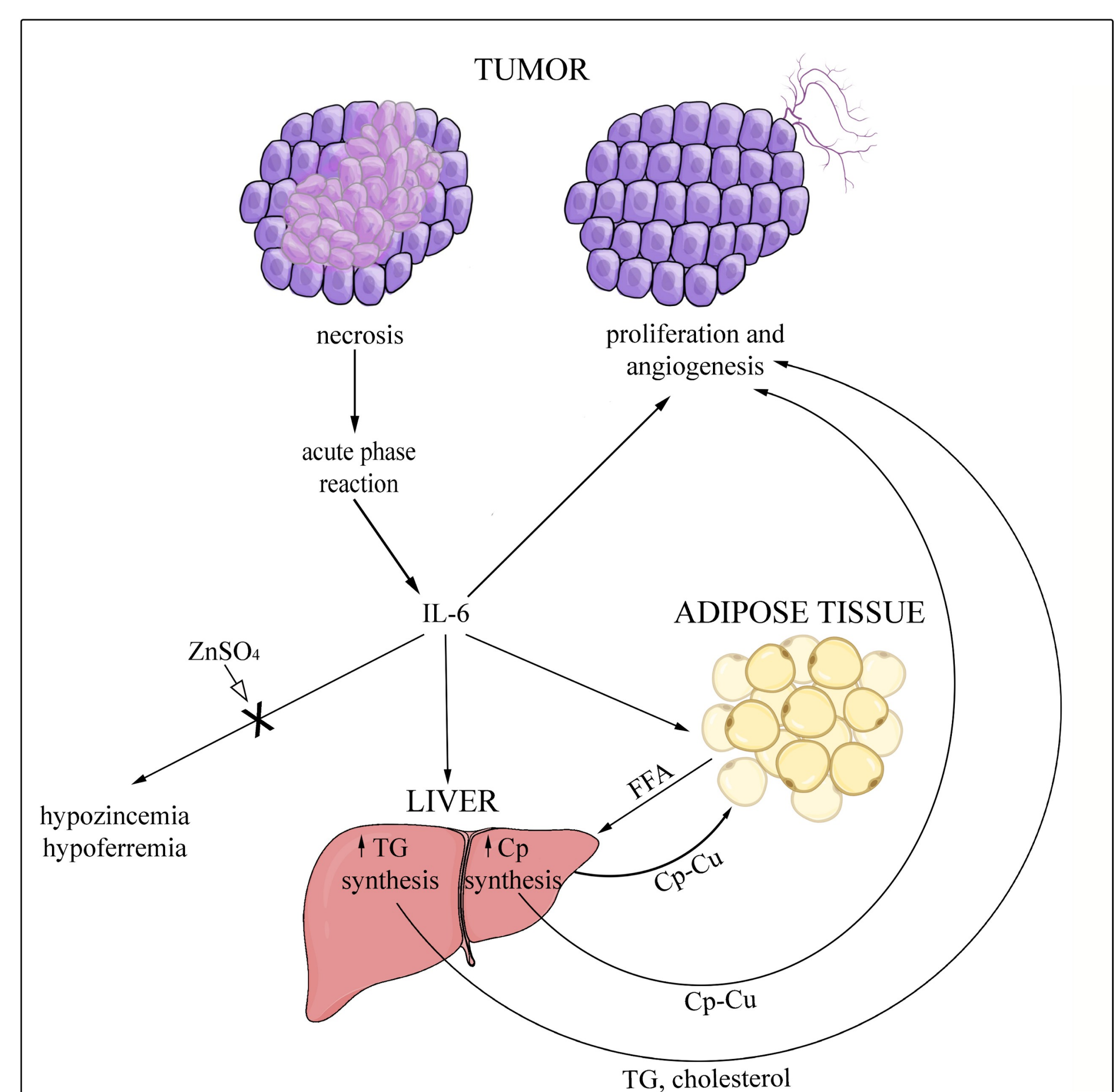


Рис. 5. Гипотетическая схема системных метаболических изменений при росте гепатомы 22а у мышей. Циркулирующий Ср является важным патогенетическим фактором опухолевого роста и вносит существенный вклад в обеспечение метаболических запросов растущей опухоли. Ср участвует в этом напрямую – путем доставки в опухоль меди и косвенно – через мобилизацию липидов. Появление центральных некрозов в опухоли стимулирует синтез провоспалительного цитокина IL-6, который инициирует синтез Ср в печени, развитие гипоцинкемии и гипоферремии, а также усиливает пролиферацию и ангиогенез в самой опухоли. Кроме того, IL-6 стимулирует липолиз в жировой ткани, синтез жирных кислот и холестерина в печени, секрецию триглицеридов. Ср транспортирует медь в жировую ткань, способствуя липолизу. Гиперлипидемия оказывает протуморогенный эффект, поскольку холестерин и жирные кислоты являются важными метаболитами, обеспечивающими опухолевый рост. Ср доставляет в опухоль медь, которая необходима для пролиферации и новообразования сосудов. Обозначения: Ср – церулоплазмин, TG – триглицериды, FFA – свободные жирные кислоты, ↑ – повышение.