

Л.М. Гуніна

Інститут онкології
АМН України, Київ

Ключові слова: злоякісні пухлини, мембрани еритроцитів, перекисне окиснення ліпідів, анемія, гемореологія, метастазування.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ

Резюме. Розглянуто механізми змін структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та їх роль у розвитку анемії, мікрогемореологічних порушень, модифікації імунної відповіді, метастазуванні та забезпеченні адекватної реакції на антибластичну терапію злоякісних новоутворень.

Останнім часом модифікації структурно-функціонального стану мембран при найрізноманітніших патологічних станах — від атеросклерозу, передраку і раку, інфекційних і психічних захворювань до опікової хвороби та синдрому хронічної втоми — приділяється все більше уваги [1–9]. Інтерес до вивчення даної проблеми зумовлений тим, що порушення на мембранному рівні лежать в основі подальших метаболічних змін [10] і відіграють велику роль у патогенезі багатьох захворювань, які супроводжуються збільшенням темпів проліферації та порушенням диференціювання клітин [11].

Незважаючи на те, що клітинні мембрани різних тканин мають специфічні особливості, що проявляється різного ступеня порушенням структурно-функціонального стану під дією пошкоджуючих факторів, у більшості випадків можна встановити подібну спрямованість змін [7, 12]. Для вивчення стану плазматичних мембран, особливо в клінічних умовах, часто використовують мембрани еритроцитів, що, як вважають, достатньо адекватно відображають стан загального пулу клітинних мембран [13].

Дослідження еритроцитів периферичної крові у пацієнтів з онкологічним захворюванням є одним із перспективних шляхів вирішення проблеми пошуку показників, що характеризують загальний стан організму [14]. Наприклад, саме на моделі тіней еритроцитів було встановлено, що порушення фізико-хімічних властивостей плазматичних мембран призводить до змін взаємодії клітин з протипухлинними препаратами [15]. Як свідчить аналіз даних літератури, результати досліджень змін еритроцитарних мембран неповні та суперечливі, але в цілому підтверджують існування залежності між їх станом і вираженістю симптомів онкологічного захворювання та ефективністю лікування [16, 17].

Протягом досить тривалого часу вважали, що головними функціями еритроцитів є транспорт кисню та участь у тромбоутворенні. Тому зміни характеристик цих клітин найчастіше пов'язували тільки з розвитком анемії та порушеннями гемореології [18, 19]. Було доведено участь еритроцитів в імунних реакціях, а також у депонуванні, транспортуванні та метаболізмі гормонів, лікарських речовин, нейромедіаторів тощо. Це свідчило про можливість

використання змін показників стану мембрани для діагностики і прогнозування перебігу багатьох захворювань [17, 20–22]. При онкологічних захворюваннях вивчення стану системи крові тривалий час теж проводилося у межах проблеми «анемія та рак», причому анемію розглядали як вторинну ознаку існування злоякісного новоутворення в організмі, особливо за наявності кровотечі [23–25]. В останні десятиріччя отримані нові факти стосовно значно більш широких функціональних властивостей червоних клітин крові при розвитку пухлин [26–28].

Мембрана еритроцита — це складний ліпід-білковий бішар. Внутрішній та зовнішній шари вміщують гідрофільні фосфатні групи фосfolіпідів, у яких гідрофобні ланцюги жирних кислот обернені до середини, зовнішня поверхня збагачена в основному фосфатидилхоліном і сфінгомієліном, у той час як внутрішня поверхня вміщує більше фосфатидилсерину [14, 29]. Кількість молекул холестерину приблизно дорівнює кількості молекул фосfolіпідів. Основним з білків мембрани еритроцита є спектрин, який утворює сітку, що вистилає внутрішню поверхню мембрани. Із спектрином взаємодіють актиноподібні білки [30]. Крізь увесь бішар проходять нитки глікофору, причому гідрофобна його частина знаходиться у центральній ділянці, де локалізовані ланцюги жирних кислот мембрани. Глікофорин є більш гідрофільним на зовнішньому та внутрішньому боці мембрани, де він відповідно контактує з плазмою і з вмістом еритроцита. Ферменти, такі, як ацетилхолінестераза, АТФаза, НАД · Н-дегідрогеназа, гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, можливо, і деякі протеази, міцно пов'язані з мембраною еритроцита [2, 29, 31]. До внутрішнього складу еритроцита, крім дуже концентрованого водного розчину гемоглобіну, входять в основному гліколітичні ферменти, 2,3-дигліцерофосфат та інші фосфорильовані інтермедіати метаболізму, глутатіон та електроліти [29]. Гемоглобін знаходиться в цитозолі у квазікристалічному стані [32]. Еритроцит не має структури, хоча в деяких дослідженнях обговорюється можливість наявності в ньому строми [28]. Його відносно гомогенний вміст обмежений високоструктурованою мембраною, яка слугує поверхнею розділу з плазмою або іншим се-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

редовищем і значною мірою визначає форму, розмір і функціональні можливості еритроцита [33].

В нормі еритроцит є двовігнутою клітиною — дискоцитом, діаметр якого 7,3–7,8 мкм. Об'єм еритроцита складає 85–95 фл. У периферичній крові здорової людини кількість дискоцитів правильної форми складає близько 85%, а дискоцитів зміненої форми з одним або множинними виступами, гребенями — 12–13%. Близько 2% — це передгемолітичні форми еритроцитів у формі купола або сфери. Спостерігаються також поодинокі дегенеративно змінені еритроцити [34]. Зменшення кількості еритроцитів у периферичній крові в більшості випадків свідчить про знижене їх утворення кістковим мозком або на збільшену деструкцію при нормальному продукуванні. Поряд зі змінами кількості еритроцитів у периферичній крові можливі зміни їх якісних характеристик (в першу чергу діаметра, об'єму, форми): макро- і мікроцитоз, пойкилоцитоз, анізоцитоз [34, 35].

Зміни форми еритроцитів та пошкодження їх мембран спостерігаються при розвитку злоякісних новоутворень в експериментальних та клінічних умовах, але вираженість порушень при різних локалізаціях пухлини варіює [5, 36, 37]. Зокрема, порушення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів виявляють у 45–80% пацієнтів з колоректальним раком [38]. При злоякісних пухлинах не виключена поява ехіноцитів — еритроцитів з остеподібними утвореннями, кількість яких в окремих випадках може досягати 30%. Встановлено, що остеподібна трансформація поверхневої архітекtonіки еритроцитів пов'язана з пригніченням діяльності симпатичної нервової системи [26]. Крім того, при злоякісній трансформації порушується динамічна рівновага між компонентами глікокаліксу і суто еритроцитарної мембрани, тобто структур, що формують в'язко-упорядкований каркас клітин [11].

Порушення поверхневої структури мембран еритроцитів, зміни осмотичної стійкості та періоду напівжиття еритроцитів при злоякісних новоутвореннях можуть бути зумовлені хронічним стресовим впливом, який призводить до зниження в мембранах вмісту високомолекулярних білків і посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зниження активності супероксиддисмутази та змін співвідношення фосфоліпідних компонентів мембрани [39–42]. Накопичення поліамінів і гангліозидів, сорбція на мембранах токсичних речовин, зміни вмісту сіалових кислот у мембрані теж є факторами, які формують поверхневу структуру еритроцита [26, 31, 35]. Тривалий вплив аномальних продуктів метаболізму призводить до конформації білково-фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів, ущільнення їх з різким зниженням трансмембранної транспортної функції і формуванням так званої жорсткої мембрани [13, 43]. Вірогідно, саме це деякою мірою пояснює той встановлений в експериментальних дослідженнях факт, що резистентність еритроцитарних мембран в організмі, ураженому пухлиною, до

дії гіпотонічних розчинів, механічних факторів, гемолітичних речовин тощо перевищує норму [26]. Пізніше аналогічні дані щодо резистентності та здатності червоних клітин крові до деформування були отримані у хворих на рак молочної залози (РМЗ) III–IV стадії, причому водночас було встановлено, що порушення стану еритроцитарних мембран і трансмембранного переносу погіршує й енергетичний метаболізм в самому еритроциті зі зниженням вмісту АТФ й активності піруваткінази [44, 45].

Поряд з підвищенням резистентності мембрани до дії руйнуючих чинників, знижується її здатність до деформації, що призводить до розвитку мікрогемореологічних порушень. Зменшення деформованості мембрани зумовлено не тільки зрушеннями структури ліпід-білкового бішару, але й конформаційними змінами внаслідок зв'язування гемоглобіну з білком спектрином [32, 39]. Зміни поверхневої архітекtonіки та функціонального стану мембран еритроцитів вже на початковому етапі розвитку злоякісної пухлини пов'язані з дефектами формування тетрамеру спектрину і дезорганізацією скелетних білків [30, 46]. У хворих зі злоякісними новоутвореннями, особливо із супутньою анемією, відбувається дискоординація синтезу ліпідних елементів мембрани та скелетних білків, що може бути пояснено також порушенням контролю за синтетичними процесами з боку еритропоєтину [47].

На кількісні та якісні показники стану еритроцитів при злоякісних новоутвореннях може суттєво впливати ендокринний дисбаланс, який супроводжує різноманітні біохімічні зрушення. Зокрема, естрогени виявляють виражену гальмівну дію щодо еритропоєзу і гемолізуючу — самих еритроцитів [26]. У мембранах еритроцитів хворих на РМЗ значно знижується вміст фосфоінозитидів з одночасним підвищенням концентрації фосфатидилсеринів, фосфатидилетаноламінів та лізоформ фосфоліпідів. Відома здатність еритроцитарних мембран шляхом метилювання метаболізувати фосфатидилетаноламіни у фосфатидилхоліни. Переміщення останнього за короткий проміжок часу на зовнішній бік мембрани відіграє важливу роль у забезпеченні структурної та функціональної адаптації клітин до постійних змін навколишнього середовища [14]. Порушення цього механізму у хворих з онкопатологією свідчить про зниження адаптаційних можливостей еритроцитів при розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин, що супроводжується появою анемії, гемореологічних зрушень і погіршує результати цитостатичної терапії [48].

Слід зазначити, що, за даними деяких авторів, анемія при злоякісному рості виникає лише при достатньо поширеному процесі й далеко не в усіх випадках [25], але це відзначається в основному в тих спостереженнях, в яких анемія визначається лише як зниження рівня гемоглобіну в периферичній крові. Поява гемоаналізаторів дала дослідникам змогу швидко і достовірно визначати не тільки традиційні

гематологічні показники, але й об'єм і ступінь анізоцитозу еритроцитів та їх насиченість гемоглобіном. При застосуванні сучасних методів дослідження було встановлено, що анемія при злоякісних новоутвореннях, яка зумовлена різними факторами (модифікація мембран, патологічний синтез гемоглобіну, зміни активності внутрішньоеритроцитарних ензимів), виникає у переважній кількості хворих. У цих випадках лікування анемії повинно залежати від причини її розвитку [5, 19, 25, 49]. Крім того, ретельне вивчення показників червоної крові в динаміці експериментального канцерогенезу дало змогу виявити ознаки анемії вже на початкових стадіях формування пухлини [26, 50]. Ці дані на якісно новому рівні були підтвержені і в клінічних умовах при визначенні вмісту гемоглобіну в самому еритроциті [40].

Появу анемії при онкологічних захворюваннях не слід пов'язувати тільки з наявністю кровотеч з перфорованих судин при поширеному процесі, при оперативних втручаннях або з порушенням синтезу гемоглобіну внаслідок втрати заліза з тих чи інших причин. Значно більш коректно розглядати зміни структури та функції еритроциту як один з численних паранеопластичних синдромів, обумовлених взаємовідношеннями пухлина — організм [51]. Анемія є найбільш вираженою при поширених формах злоякісних новоутворень [40, 52], наприклад, у хворих на рак шлунка IV стадії, особливо у разі локалізації пухлини в антральному відділі та змішаній формі росту [53, 54], але перші ознаки зниження рівня гемоглобіну при використанні сучасних методів дослідження можна встановити і на початкових етапах канцерогенезу.

Ми вважаємо дуже важливим вивчення механізмів впливу порушень структурно-функціонального стану мембран еритроцитів на вираженість анемії, оскільки її корекція за допомогою гемотрансфузій, наприклад, у доопераційний період, супроводжується значною імуносупресією зі зменшенням кількості Т-хелперів і природних кілерів [55], що погіршує безпосередні та віддалені наслідки лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями [56]. Застосування власної консервованої крові у пацієнтів цієї категорії з цілком зрозумілих причин не виявляє вираженої антианемічної дії, хоча й не призводить до імуносупресії [55]. Тому при злоякісних новоутвореннях існує нагальна потреба у пошуку інших засобів корекції анемії, що базуються на врахуванні комплексу механізмів її виникнення. Взагалі гематологи зазначають, що термін «анемія при злоякісних новоутвореннях» (АЗН), який дуже часто використовується при описанні цього явища у хворих з пухлинами, вказує лише на те, що кожний випадок такої анемії зумовлений виключно пухлиною [57]. В дійсності ж АЗН відповідно до великої та малої кількості ретикулоцитів можна поділити на 2 основні групи: гіпер- та гіпорегенераторні анемії. АЗН може бути виключно наслідком хронічного захворювання або зумовлюватися (підсилюватися) міелосупресивною хіміопроменевою терапією. Звичайно для АЗН характерні такі

патофізіологічні риси: скорочення періоду життя еритроцитів; зменшення реутилізації заліза кістковим мозком; неадекватна реакція синтезу еритропоєтину на ступінь анемії [57]. В останньому випадку важливу роль у зниженні впливу еритропоєтину на клітини-мішені відіграють цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин, ІЛ-1 [58].

Останнім часом також встановлено, що порушення структурно-функціонального стану еритроцитарних мембран здатні призводити до деформації молекул мембранозв'язаного гемоглобіну з частковою втратою його реакційної здатності [32]. Мембранна деформація може спричинити активацію внутрішньоеритроцитарного гемолізу, що, в свою чергу, може впливати на процес розвитку пухлини, оскільки N-кінцеві фрагменти гемолізу гемоглобіну, зокрема, α -1-31, мають здатність стимулювати проліферацію трансформованих клітин [52, 59].

Збільшення при розвитку злоякісної пухлини фракції мембранозв'язаного гемоглобіну, яке зумовлене зростанням структурованості глікокаліксу, супроводжується зниженням вмісту вільного гемоглобіну [40], що порушує киснево-транспортну функцію еритроцитів з прогресуванням тканинної гіпоксії [60]. Розвиток порушень мікрореології крові і тканинної гіпоксії у хворих онкологічного профілю може бути також обумовлений підвищенням агрегаційної здатності еритроцитів внаслідок змін структурно-функціонального стану їх мембран і величини ξ -потенціалу [27, 60]. Ендогенна інтоксикація, яка є невід'ємним супутником онкологічного процесу, призводить не тільки до зниження здатності еритроцитів до деформації з подальшим порушенням гемореології [31], але й до дисфункції червоного кров'яного ростка [19]. Хірургічні втручання та загальна анестезія у хворих цієї категорії супроводжуються змінами метаболізму вуглеводів в мембранах та в цитозолі еритроцитів, що ще більше погіршує ситуацію [61].

Сучасні інтенсивні схеми хіміопроменевого лікування негативно впливають на стан системи кровотворення, зокрема на еритроцитарний. Цілоком природно, що стан еритроцитарних мембран зрілих червоних клітин периферичної крові теж погіршується. Це є опосередкованим вторинним фактором, який призводить до зниження концентрації реакцієноспроможного гемоглобіну в еритроциті [40]. Під час проведення цитостатичної терапії, як свідчать результати експериментальних та клінічних досліджень, значно посилюються процеси ПОЛ, знижується концентрація відновленого глутатіону, тобто виникає дисбаланс у проксидантно-антиоксидантній системі в мембранах еритроцитів [62]. Водночас підвищуються їх сорбційна здатність та проникність, глікокалікс стає більш структурованим, ущільненим. Майже у 20% пацієнтів середній об'єм еритроцита становить більше 95 фл, у 30% — менше 85 фл, тобто прогресує анізоцитоз [40, 63]. Поряд з тим, знижується абсолютний вміст гемоглобіну в еритроциті. Встановлений чіткий зв'язок між порушен-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

нями структурно-функціонального стану мембран еритроцитів і збільшенням проявів анемії, що потребує корекції вказаних метаболічних зрушень [64]. Гормонотерапія, зокрема із застосуванням тамоксифену, теж супроводжується структурними перебудовами та збільшенням лізису еритроцитарних мембран і розвитком гемолітичної анемії [45].

З порушеннями структурно-функціонального стану еритроцитарної мембрани, крім розвитку анемії, пов'язують зміни деяких показників імунної системи організму [28]. Відомо, що еритроцити з модифікованою поверхневою структурою при взаємодії з рецепторами Т-лімфоцитів здатні негативно впливати на імунну відповідь [65]. З плазми крові хворих онкологічного профілю виділено субстанцію, що спричинює розвиток анемії (AIS) і під впливом якої відбуваються конформаційні порушення еритроцитарних мембран та пригнічується клітинний імунітет [44].

У хворих на хронічний мієлолейкоз дезорганізація плазматичної мембрани еритроцитів корелює зі змінами синтезу анкірину, що призводить до накопичення ланцюга 3 та зниження побудови аутологічного IgG [46]. Один з пептидів вилочкової залози — низькомолекулярний білок тимодепресин — у низьких дозах попереджує розвиток анемії, а у високих — зумовлює апоптоз [66, 67]. Цілком ймовірно, що мішенню для дії цього пептиду є рецептори до факторів росту, і він здатний не тільки стимулювати кровотворні клітини-попередники, але й приводити до конформації мембран зрілих клітин крові. Пептиди такого типу, як вважають автори, зможуть захистити кровотворні клітини від ушкоджуючої дії цитостатичних препаратів, що дає підстави застосовувати їх у лікуванні хворих з онкопатологією [68].

Слід зазначити, що деформація мембран еритроцитів, які беруть участь у формуванні «тромбогенно-онкогенного» ембола, може прискорювати процеси метастазування [69]. Цей феномен пов'язаний

не тільки з посиленням міжклітинної взаємодії, але й з порушенням функціонального стану протеїназ, фіксованих на мембрані [70].

Грунтуючись на проведеному аналізі даних літератури, нами була складена схема, яка в узагальненому вигляді відображає фактори структурно-функціональної перебудови еритроцитарних мембран і шляхи впливу останньої на перебіг і прояви злоякісного пухлинного процесу (рисунок).

ЛІТЕРАТУРА

1. **Какауридзе НГ.** Влияние экзогенного холестерина на функциональную морфологию форменных элементов крови в динамике атерогенеза. Лік справа 2000; 7–8: 22–7.
2. **Гула НМ, Маргітч ВМ, Коваленко ВМ та ін.** Жирні кислоти мембран еритроцитів за ішемічної хвороби серця. Укр біохім журн 2002; 73 (6): 134–7.
3. **Федів ОІ.** Вплив «Вобензиму®» на деякі показники окислювально-протиоксидантного гомеостазу та морфофункціональний стан еритроцитів у хворих на виразкову хворобу похилого та старечого віку. Лік справа 2000; (7–8): 80–4.
4. **Марченко ММ, Николок ІД, Бевзо ВВ.** Стан антиоксидантної системи організму щурів та корекція його препаратом із лікарських рослин у динаміці росту карциноми Герена. Укр біохім журн 1999; 71 (6): 76–9.
5. **Гуліна ЛМ, Кабан ОП, Коробко ВБ.** Зміни функціонального стану мембран еритроцитів та вмісту гемоглобіну у хворих на рак шлунка в постчорнобильський період. В: 36 наук праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології», 1999; 4 (24): 73–9.
6. **Козько ВН, Кацапов ДВ, Градиль ГИ.** Клинико-лабораторная оценка состояния клеточных мембран при пневмонии, осложняющей грипп и острое респираторное вирусное инфекции. Лаб. диагностика 2000; (3): 17–20.
7. **Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Кублинская ММ.** Изменения липидной фазы мембраны эритроцитов при параноидной шизофрении. Бюл эксперим биологии и медицины 2002; 133 (1): 98–101.
8. **Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Рязанцев ВП, Бычков АВ.** Влияние ожоговой травмы на эритроциты. Гематология и трансфузиология 2002; 47 (1): 25–9.
9. **Коваленко АН, Логановский КН.** Синдром хронической усталости и метаболический синдром X у пострадавших влед-

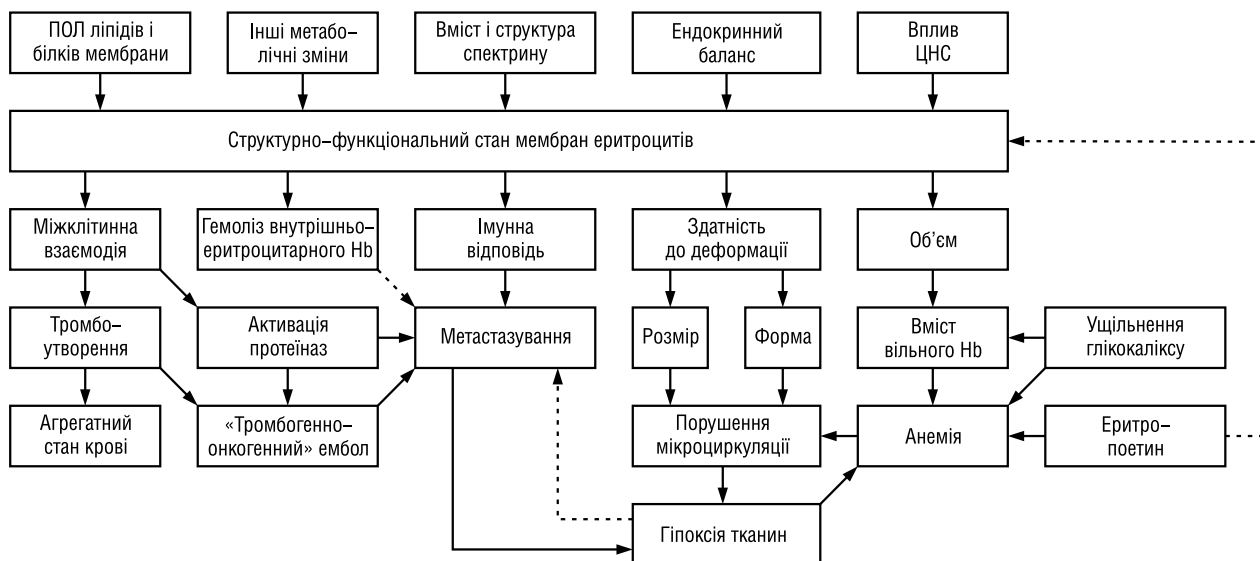


Рисунок. Причини і наслідки структурно-функціональної перебудови еритроцитарних мембран при злоякісних новоутвореннях

стве Чернобыльской катастрофы — мембранная патология? Укр мед часопис 2001; 6 (26): 70–81.

10. **Геннис Р.** Биомембраны: молекулярная структура и функция. Москва, 1997. 324 с.

11. **Семко ГА.** Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе. Укр біохім журн 1998; 70 (3): 113–8.

12. **Баджиян СА, Казарян ПА, Акопов СЭ, Саарян АВ.** Изменения структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов под влиянием ионизирующей радиации. Радиационная биология. Радиоэкология 1995; 35 (3): 364–9.

13. **Михайлович ВА, Марусанов ВЕ, Бичун АБ, Доманская ИА.** Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации. Анестезиология и реаниматология 1995; (5): 66–9.

14. **Доманский ВЮ.** Функциональное состояние и фосфолипидный состав эритроцитов у больных раком молочной железы. Вопр онкологии 1992; 38 (10): 1194–202.

15. **Тонгур АМ, Андреева НА, Гаджиева АК и др.** Изменение физико-химических свойств мембран эритроцитов при взаимодействии их с противоопухолевыми препаратами проспидином и томизином. Эксперим онкология 1980; 2 (3): 54–7.

16. **Шалімов СО, Литвиненко ОО, Гуніна ЛМ та ін.** Вплив нового вітчизняного багатокомпонентного рослинного екстракту на токсичні властивості крові та стан еритроцитарних мембран під час хіміотерапії хворих з поширеним раком органів черевної порожнини. Укр хіміотерапевт журн 2000; 2 (6): 22–6.

17. **Bizzaro N, Florin F.** Coexistence of erythrocyte agglutination and EDTA-dependent platelet clumping in a patient with thymoma and plasmocytoma. Arch Pathol Lab Med 1999; 123 (2): 159–62.

18. **Павловский ДП.** Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при раке желудка и кишечника. Вопр онкологии 1996; (2): 37–42.

19. **Карабанов ГН, Огий ИИ, Решетова ЛА.** Микроциркуляция у больных раком желудочно-кишечного тракта и некоторые возможности коррекции ее нарушений. Вопр онкологии 1998; 44 (6): 672–5.

20. **Brigden M.** Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. Am Fam Physician 1999; 60: 1443–50.

21. **Лисовская ИЛ, Шурхина ЕС, Атауллаханов ФИ и др.** Фильтрационно-осмотический метод оценки распределения эритроцитов по реологическим параметрам. Обоснование и практические приложения. Гематол и трансфузиол 1999; 44 (3): 20–4.

22. **Ямайкина ИВ, Фурманчук ДА.** Перекрестный метод анализа скорости оседания и коэффициента агрегации эритроцитов в медицинской диагностике. Гематол и трансфузиол 1999; 44 (3): 39–42.

23. **Василенко ВХ, Рапопорт СИ, Сальман ММ и др.** В: Опухоли желудка. Клиника и диагностика. Москва: Медицина, 1989: 77–83.

24. **Белоус АМ, Конник КТ.** Физиологическая роль железа. Киев: Наук думка, 1991. 189 с.

25. **Морщакова ЕФ, Павлов АД, Румянцев АГ.** Анемии при злокачественных новообразованиях: патогенез и способы коррекции. Гематол и трансфузиол 1999; 44 (6): 61–2.

26. **Кашулина АП, Терещенко ИП.** Изменения эритроцитов при злокачественных новообразованиях. Патол физиология и эксперим терапия 1985; (5): 76–82.

27. **Степовая ЕА, Часовских НЮ, Новицкий ВВ.** Обратимая агрегация эритроцитов у онкологических больных. Клиническая диагностика 1998; (6): 21–2.

28. **Backer J, Cornbleet PI.** Erythrocyte disorders. In: Laboratory medicine—test selection and interpretation. Eds Howanitz IH, Howanitz PI. N-Y: Churchill Livingstone, 1991: 447–98.

29. **Бойтлер Э.** Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. Москва: Медицина, 1981. 255 с.

30. **Hanspal M, Patek I.** Biogenesis of normal and abnormal red blood cell membrane skeleton. Semin Hematol 1992; 29 (4): 305–19.

31. **Гуніна ЛМ.** Эндогенна інтоксикація та обмежений протеоліз на етапах лікування злоякісних новоутворень [Автореф дис ... канд біол наук]. Київ: ІЕПОР, 1998. 19 с.

32. **Вальовка ГЙ, Назаренко ВІ, Коробов ВМ, Великий ММ.** Фізико-хімічна характеристика та функціональні властивості мембранозв'язаного гемоглобіну. Укр біохім журн 1998; 70 (6): 59–63.

33. **Черницький ЕА.** Структура и функции эритроцитарных мембран. Минск, 1981. 93 с.

34. **Бебешко ВГ, Хомазюк ИН, Клименко ВИ, Бруслова ЕМ.** Метод рекомендации «Клиническая оценка показателей периферической крови у пострадавших при Чернобыльской катастрофе». Киев, 2000. 32 с.

35. **Ray MR, Chowdhury JR.** Osmotic fragility, sialic acid content and survival of circulating erythrocytes in anemic tumor-bearing mice. Neoplasia 1999; 36 (2): 155–60.

36. **Djaldetti V, Fishman P, Chaimoff C, et al.** Severe alteration of red blood cells from the vessels of colorectal tumors. Arch Pathol Lab Med 1995; 109 (1): 62–4.

37. **Deliconstantinos G, Villiotou V, Stavrides N, et al.** Nitric oxide and peroxynitrite production by human erythrocytes: a causative factor of toxic anemia in breast cancer patients. Anticancer Res 1995; 15 (4): 1435–46.

38. **Гуніна ЛМ, Бердинських НК, Гоголь СВ та ін.** Застосування церулоплазміну при хіміотерапії злоякісних новоутворень в експерименті та клініці. Онкологія 2001; 3(1): 48–50.

39. **Мишук ИИ, Березовская ЗБ, Оссовская АБ и др.** Нарушение деформируемости эритроцитов. Анестезиология и реаниматология 1993; (2): 72–7.

40. **Гуніна ЛМ, Кабан АП, Коробко ВБ.** Роль трансформации мембраны эритроцита в развитии анемии у больных раком желудка. Онкология 2000; 2 (4): 247–249.

41. **Гоголь СВ.** Дослідження дії екзогенного церулоплазміну при хіміотерапії злоякісних новоутворень в експерименті та клініці [Автореф дис ... канд біол наук]. Київ: ІЕПОР, 2001; 20 с.

42. **Berti G, Ventrelli I, Cangupta Y.** Changes in phospholipides of red cell membrane in some dyserythropoetic anemias. Indian J Pathol Bacteriol 1999; 16 (3): 12–22.

43. **Мардар ГІ, Коваленко СВ.** Морфофункціональні зміни еритроцитів при судинних ураженнях мозку у хворих на гіпертонічну хворобу та церебральний атеросклероз. Лік справа 1998; (8): 7–10.

44. **Cruz Silva MM, Madeira VM, Almeida LM, Custodio IB.** Hemolysis of human erythrocytes induced by tamoxifen is related to disruption of membrane structure. Biochim Biophys Acta 2000; 1464 (1): 49–61.

45. **Ishiko O, Sugawa T, Tatsuta I, et al.** Anemia induced substances (AIS) in advanced cancer: inhibitory effect of AIS on the function of erythrocytes. Japan J Cancer Res 1997; 78 (6): 596–606.

46. **Kundu M, Basu I, Chakrabarti P.** Chronic myelogenous leukemia: alteration in red cell membrane band 3 and increased IgG binding. Indian J Biochem Biophys. 1999; 27 (6): 456–9.

47. **Koury MJ, Bondurant MC, Atkinson JB.** Erythropoietin control of terminal erythroid differentiation: maintenance of cell viability, production of hemoglobin and development of the erythrocyte membrane. Blood Cells 1997; 23 (1–2): 217–26.

48. **Гуніна ЛМ, Кабан ОП, Литвиненко ОО та ін.** Вплив церулоплазміну на функціональний стан мембран еритроцитів та вміст гемоглобіну в них при хіміотерапії хворих на місцевопоширений рак шлунка. В: Сб научн трудов Нац мед університету «Актуальные проблемы биологии и медицины» 2001; (1): 306–11.

49. **Doll DC, Weis RB.** Neoplasia and erythron. J Clin Oncol 1995; 3 (3): 429–46.

50. **Кашулина АП, Терещенко ИП, Александрова ЛМ.** Изменение формы эритроцитов в динамике опухолевого роста. Патол физиология и эксперим терапия 1980; (3): 53–5.

51. **Кавецкий РЕ.** Опухоль и организм. Киев: Госмедиздат, 1962. 301 с.

52. Пивник АВ, Моисеева ТН, Карпова ИВ и др. Изменения внутриэритроцитарного протеолиза гемоглобина при онкологических заболеваниях. Гематол и трансфузиол 2000; 45 (4): 14–8.

53. Березов ЮЕ, Айтаков ЭН. Корреляционная зависимость между степенью анемии и стадией поражения раком антрального отдела желудка. В: Организация онкологической помощи и пути ее совершенствования. Хабаровск, 1976; 61–3.

54. Бондарь ГВ, Думанский ЮВ, Яковец ЮИ и др. Непосредственные результаты хирургического лечения рака желудка, осложненного анемией. Клиническая хирургия 1992; (5): 1–4.

55. Щепотин ИБ, Эванс СРТ. В: Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев: Книга Плюс, 2000: 63–77.

56. Heiss VV, Mempel W, Delanoff CH. Blood transfusion — modulated tumour. First results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J Clin Oncology 1994; (12): 859–64.

57. Павлов АД, Морщакова ЕФ. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина при анемии. Гематол и трансфузиол 1999; 44 (3): 30–3.

58. Андреева ЛЮ, Тупицын НН, Овумян ГШ и др. Стволовые гемопоэтические клетки в крови онкологических больных: экспрессия CD34 и колониеобразование. Гематол и трансфузиол 1999; 44 (4): 3–6.

59. Запорожець ТМ. Дослідження біологічної активності комплексу пептидних фрагментів гемоглобіну *in vivo*. Вісн проблем біол і мед 2002; (3): 22–6.

60. Chien S. Blood cell deformability and interaction: from molecules to micromechanisms and microcirculation. Microvasc Res 2002; 54 (3): 243–54.

61. Голуб ИС, Авербаум ИМ, Галеева ОП. Влияние различных видов общей анестезии на метаболическую активность эритроцитов. Анестезиология и реаниматология 1999; (3): 14–8.

62. Гаврилюк ЛА, Шрайман МЛ. Состояние ферментной редокс-системы глутатиона в крови больных лимфопролиферативными заболеваниями. Вопр онкологии 1992; 38 (11): 1304–7.

63. Гуніна ЛМ, Мхітарян ЛС, Литвиненко ОО та ін. Вплив АТФ-лонг на клітинні мембрани еритроцитів при хіміотерапії хворих на місцевопоширений рак шлунка. Укр хіміотерапевт журн 2001; (3): 41–3.

64. Гуніна ЛМ, Кабан ОП, Бердинських НК та ін. Антианемічна активність церулоплазміну при хіміотерапії хворих на рак шлунка та прямої кишки. Укр хіміотерапевт журн 2001; (1): 55–7.

65. Прокопенко ЛГ, Конопля АИ, Кедровская НН. Изучение роли эритроцитов в стимуляции иммунного ответа при токсическом поражении печени. Патол физиология и эксперим терапия 1998; (4): 31–5.

66. Владимирская ЕБ, Иванова АА, Дейгин ВИ и др. Влияние тимических пептидов тимодепрессина и неогена на пролиферацию кроветворных клеток-предшественников. Гематол и трансфузиол 2000; 45 (4): 6–9.

67. Иванова АА, Дейгин ВИ, Владимирская ЕБ и др. Влияние тимических пептидов на апоптоз клеток человека. Гематол и трансфузиол 2000; 45 (4): 9–12.

68. Ветра ЯЯ, Иванова ЛВ, Крейле ИЭ. Цитокины. Гематол и трансфузиол 2000; 45 (4): 45–9.

69. Байкеев РФ, Цыплаков ДЭ, Бубякин АН и др. Тромбопластическая активность нормальных и опухолевых клеток человека. Гематол и трансфузиол 1993; 38 (2): 26–31.

70. Cercek L, Cercek B. Cancer-associated SCM-recognition. Immunodefence supression and erythrocytes serine proteinase protection peptide. Cancer Detect Prev 1999; 13 (3): 447–54.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN MALIGNANT NEOPLASMS

L. M. Gunina

Summary. *Mechanisms are discussed of changes in the structural and functional state of erythrocyte membrane and their role in the development of anemia, microhemorheologic abnormalities, modifications of the immune response, metastasizing, and adequate response to anti-blastic therapy of malignant neoplasm.*

Key Words: malignant tumors, membrane of erythrocytes, peroxide oxidation of lipids, anemia, hemorheology, metastasizing.

Адреса для листування:

Гуніна Л.М.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України,
e-mail: gunina-onco@yandex.ru