

*Е.В. Цырлина, О.Г. Крюкова, Т.Е. Порошина, Е.А. Туркевич, Н.Ю. Бараиш,
З.И. Муллахметова, В.Ф. Семиглазов, Л.М. Берштейн*

МИКРОВЯЗКОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗЬ С РЕЦЕПТОРНЫМ ФЕНОТИПОМ ОПУХОЛИ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Исследовано состояние вязкости мембран эритроцитов у больных раком молочной железы (68 — в менопаузе и 32 — с сохраненным менструальным циклом) в сопоставлении с содержанием рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани и возрастом пациентов. Показано, что по мере снижения гормонозависимости опухоли вязкость мембран эритроцитов повышается, что выражалось в снижении коэффициента эксимеризации (КЭ) пирена в белок/липидном и, в особенности, липид/липидном слоях мембраны. Повышение КЭ пирена в липид/липидном слое эритроцитарных мембран выше 1,7 усл. Ед., отражающее снижение их микровязкости, может рассматриваться как дополнительный внеопухолевый критерий отнесения новообразования к гормонозависимому типу.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонозависимость, вязкость мембран эритроцитов

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание, различающееся по морфологии, особенностям роста и чувствительности к проводимому лечению. Основными критериями для разделения этой патологии на определенные биологические типы служат морфологические, клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические признаки. К последним, в первую очередь, относятся рецепторы стероидных гормонов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), присутствие которых свидетельствует о чувствительности опухоли к гормонотерапии [7, 16], а также повышенная экспрессия гена HER2, кодирующего мембранный белок HER2/neu, который играет важную роль в патогенезе и прогрессировании определенных типов РМЖ.

Помимо собственно биологии опухолевой ткани, определяющей ее свойства и чувствительность к терапии, необходимо учитывать и особенности организма, способные влиять как на возникновение опухоли, так и на ее течение. Имеются указания на существование связи между эндокринно-обменными нарушениями и про-

цессами, происходящими в клетках, в том числе и опухолевых. Среди таких процессов должны быть, в частности, названы изменение уровня половых гормонов, гиперинсулинемия, активация системы инсулиноподобного фактора роста, которые способны — нередко с помощью дополнительных опосредующих факторов — оказывать воздействие на процессы клеточного деления и иммунитет (см. [1]). В определенном отношении, интегральным показателем гормонально-метаболических нарушений может служить индекс массы тела (ИМТ), связь которого с возникновением и течением некоторых новообразований доказана многими исследованиями [32].

Учитывая значение метаболического статуса в формировании свойств маммарных карцином, представляется целесообразным поиск критериев, которые, с одной стороны, связаны с организмом, а, с другой, могут быть использованы как характеристика свойств опухоли. Так, известно, что интегральным признаком, отражающим в том числе и особенности липидного и углеводного обменов, являются свойства мембран эритроцитов (МЭ), в частности, их вязкость. Текучесть и обратная ей величина — вязкость зависят от структуры мембраны и белок-липидных (бел/лип) и липид-липидных (лип/лип) взаимодействий в ней.

Состояние МЭ изучалось при различных патологических процессах и показано, что их состав и свойства меняются при изменении липидного состава крови [6, 27] и при сахарном диабете 1 и 2 типов [33]. Эти изменения выражаются в снижении текучести мембран, которое связывают с гликозилированием белков мембраны, а также с влиянием инсулина, который участвует в активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и способствует увеличению внутриклеточного уровня кальция [27]. Выраженные изменения текучести мембран описаны при онкологических заболеваниях [5]. Повышение микровязкости липидного бислоя МЭ наблюдали при раке легкого [8], желудка и кишечника, снижение — при злокачественной лимфоме [2]. Исследовав функциональные и структурные свойства мембран при различ-

ных заболеваниях, В.В.Новицкий и соавт. [4] пришли к заключению, что существует «тесная взаимосвязь между морфофункциональным состоянием цитолемм эритроцитов и биомембран других клеток организма и, таким образом, исследование мембран эритроцитов, как адекватных моделей, весьма важно для понимания возникновения и развития различных заболеваний и патологических состояний».

Интерес к состоянию текучести МЭ в сопоставлении с особенностями ткани РМЖ продиктован тем, что метаболический статус организма, который, как это показано выше, определяет состояние клеточных мембран, играет существенную роль и в патогенезе РМЖ. Это доказывается, в частности, связью избыточного веса тела и заболеваемости РМЖ в менопаузе [22].

Несмотря на большие достижения в области определения биологических особенностей РМЖ, на практике пациенты, отнесенные к гормонозависимым типам опухоли, то есть к люминальному А и люминальному В, не всегда эффективно реагируют на гормонотерапию. Так, показано, что только 70 %, а то и меньшая доля больных с РЭ+ и РП+ опухолями отвечают на антигормональные препараты и, напротив, гормонотерапия оказывается эффективной примерно у 10–20 % больных, опухоли которых отнесены к рецепторнегативным [9, 21]. Это заставляет вести дальнейший поиск доступных критериев, позволяющих охарактеризовать биологический тип РМЖ, гормонозависимость опухоли и наиболее успешно проводить терапию этого заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 100 первичных больных РМЖ, получавших лечение в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» на протяжении 2011–2013 годов. При этом, 68 пациенток находились в состоянии менопаузы, а у 32 имелся сохраненный менструальный цикл. Мембраны эритроцитов из венозной крови, взятой натощак, выделяли по методике J.T. Dodge и соавт. [14]. Содержание белка в препаратах мембран эритроцитов определяли по методу O. Lowry и соавт. [20]. Для исследования вязкости брали взвесь мембран таким образом, чтобы конечная концентрация белка в пробе составляла 0,1 мг/мл, и добавляли пирен до конечной концентрации 10 мкМ/л. Определение вязкости проводили на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi». Микровязкость мембран оценивали по коэффициенту эксимеризации (КЭ) пирена, то есть по отношению интенсивности флуоресценции эксимеров (димеров) пирена на волне 470 нм к показателю флуоресценции его мономеров на волне 370 нм. Избранными волнами возбуждения были 285 нм (для оценки микровязкости мембран зон белок-липидных (бел/лип) контактов) и 340 нм (в целях изучения микровязкости липид/липидного (лип/лип) слоя мембраны). Значение КЭ обратно показателю вязкости мембраны, то есть, чем выше КЭ пирена, тем ниже вязкость мембраны. Индекс массы тела рассчитывали по формуле вес тела, кг/(рост, м)². Результаты подвергали статистической обработке (включая

вычисление медианы, средней, ошибки средней и ранговый корреляционный анализ) в программе Statistica for Windows, версия 8.0.

Через 1–2 дня после взятия крови больные были подвергнуты оперативному вмешательству, в удаленной опухоли иммуногистохимически определяли уровень РЭ, РП, экспрессию HER-2/neu и показатель степени злокачественности G и проводили сопоставление этих параметров с полученными до операции данными о микровязкости эритроцитарных мембран. В группу рецепторположительных относили опухоли, уровень РЭ и РП в которых был ≥ 7 баллов по Allred [10]. Люминальный А и люминальный В (HER2–негативный вариант) типы различались только по величине степени злокачественности G [16].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что у нелеченных больных РМЖ существует определенная связь между вязкостью МЭ и гормонозависимостью опухолей, которая на данном этапе определялась по содержанию в опухоли РЭ и РП и ее принадлежности к одному из основных подтипов этого заболевания. По мере снижения гормонозависимости опухоли отмечено повышение вязкости, которое выражалось в снижении КЭ пирена как в бел/лип и, в особенности, лип/лип слоях мембраны (табл. 1). Связь вязкости МЭ и параметров, определяющих гормонозависимость опухоли, отмечена как у больных репродуктивного возраста, так и в менопаузе. Повышение вязкости лип/лип слоя МЭ было достоверным у пациенток с сохраненным менструальным циклом и люминальным В типом опухоли в случае позитивной HER2–экспрессии и индексе злокачественности G, равном 3, а также у больных с трижды негативными опухолями независимо от возраста.

Повышение вязкости МЭ по мере утраты опухолью гормонозависимости подтверждается и при определении доли больных с пониженным КЭ пирена в группах с различным содержанием РЭ и РП. Ориентируясь на медиану КЭ пирена, которая в бел/лип слое равнялась 1,0 усл. ед, а в лип/лип слое — 1,7 усл.ед, установили, что вязкость МЭ была повышена у пациентов с рецепторнегативными опухолями (то есть, КЭ пирена был ниже медианы) в бел/лип слое у больных в группе с сохраненным менструальным циклом, а в лип/лип слое — независимо от возраста пациенток (табл. 2).

Если сопоставить данные по величине КЭ пирена только с уровнем РЭ, то подтверждается достоверное снижение вязкости МЭ в лип/лип слое у пациенток менопаузального возраста с рецепторпозитивными новообразованиями (табл. 3).

Значение вязкости МЭ в лип/лип слое как потенциального критерия в определении гормонозависимости РМЖ у больных в менопаузе

Таблица 1

Вязкость мембран эритроцитов у больных с различным рецепторным фенотипом опухолей молочной железы

Группы	Состояние репродуктивной функции	Число больных	КЭ пирена бел/лип слоя (усл.ед)	КЭ пирена лип/лип слоя (усл.ед)	ИМТ, кг/м ² (усл.ед)
Люм. А (РЭ+, РП+, HER2<2, G<3)	Сохран. цикл	14	1,02 ± 0,08	1,7 ± 0,1	23,6 ± 0,9
	Менопауза	19	1,05 ± 0,06	1,7 ± 0,1	28,5 ± 1,0
Люм.В (РЭ+, РП+, HER2<2, G>3)	Сохран. цикл	4	0,96 ± 0,2	1,40 ± 0,3	20,3 ± 1,1
	Менопауза	6	1,02 ± 0,07	1,8 ± 0,2	26,9 ± 1,8
Люм. В (РЭ+, РП+, HER2>2, G>3)	Сохран. цикл	6	1,0 ± 0,15	1,23 ± 0,2*	24,0 ± 0,8
	Менопауза	4	1,03 ± 0,18	1,53 ± 0,2	30,8 ± 0,6
РЭ < 7, РП < 7, HER2 > 1 и G > 3	Сохран. цикл	4	1,17 ± 0,2	1,55 ± 0,2	26,7 ± 1,1
	Менопауза	6	0,99 ± 0,06	1,46 ± 0,2	27,6 ± 1,8
Трижды-негативный вариант РМЖ	Сохран. цикл	5	0,76 ± 0,15	1,3 ± 0,1**	21,5 ± 1,6
	Менопауза	10	0,99 ± 0,07	1,4 ± 0,1**	30,0 ± 1,3

* Разница достоверна в сравнении с больными с сохраненным циклом и люминальным А вариантом опухолей

** Разница достоверна в сравнении, соответственно, с больными с сохраненным циклом и менопаузой с люминальным А вариантом опухолей

Таблица 2

Доля лиц со сниженным коэффициентом эксимеризации пирена (то есть с повышенной микровязкостью эритроцитарных мембран) среди больных репродуктивного и менопаузального возраста — носительниц рецепторопозитивных и рецепторнегативных опухолей молочной железы

Группы	Состояние репродуктивной функции	Число больных в группе	Доля пациенток с КЭ пирена в бел/лип слое < 1,0 усл. ед	Доля пациенток с КЭ пирена в лип/лип слое < 1,7 усл. ед
РЭ ≥ 7, РП ≥ 7	Сохран. цикл	26	50 %	46 %
	Менопауза	28	28,5 %	42,8 %
РЭ < 7, РП < 7	Сохран. цикл	8	62,5 %	75 %
	Менопауза	22	36,3 %	59 %
Трижды-негативные	Сохран. цикл	5	60 %	75 %
	Менопауза	11	27 %	64 %

Таблица 3

Вязкость мембран эритроцитов у пациентов с различным содержанием в опухоли рецепторов эстрогенов

Группы	Состояние репродуктивной функции	Число больных в группе	КЭ пирена в бел/лип слое (усл. ед)	КЭ пирена в лип/лип слое (усл. ед)	Р
РЭ = 8 баллов	Сохран. цикл	26	0,95 ± 0,05	1,65 ± 0,09	> 0,05
	Менопауза	37	1,0 ± 0,03	1,80 ± 0,08	> 0,05
РЭ = 7 баллов	Сохран. цикл	5	0,93 ± 0,16	1,70 ± 0,2	> 0,05
	Менопауза	4	1,10 ± 0,1	1,70 ± 0,2	> 0,05
РЭ<6 баллов	Сохран. цикл	8	0,85 ± 0,12	1,26 ± 0,14	< 0,05*
	Менопауза	22	1,04 ± 0,06	1,55 ± 0,1	< 0,02*

* Разница достоверна в сопоставлении с больными репродуктивного и менопаузального возрастов с содержанием РЭ в опухоли на уровне 8 баллов

Таблица 4

Коэффициенты корреляции по Спирмену между содержанием рецепторов в опухоли и величиной коэффициента эксимеризации пирена в липид/липидном слое эритроцитарных мембран у больных РМЖ

Группы	Сопоставляемые Показатели	Число больных	Кэф. корр.	Р
Все больные	КЭ лип/лип и РЭ	100	0,23	0,019
	КЭ лип/лип и РП	100	0,18	0,067
С сохраненным менстру. циклом	КЭ лип/лип и РЭ	38	0,23	0,19
	КЭ лип/лип и РП	38	0,26	0,11
В менопаузе	КЭ лип/лип и РЭ	62	0,25	0,04
	КЭ лип/лип и РП	62	0,20	0,1

подтверждается тенденцией к положительной линейной (коэффициент корреляции с РЭ = 0,24, $p = 0,06$ и с РП = 0,20 $p = 0,1$) и ранговой корреляции (табл. 4) коэффициента эксимеризации.

В дополнение выяснилось, что определенный вклад во взаимоотношения, складывающиеся между рецепторным фенотипом опухоли и микровязкостью МЭ, вносит и величина индекса массы тела (ИМТ). В частности, была обнаружена тенденция к снижению вязкости МЭ в лип/лип слое, выражавшаяся в повышении КЭ пирена у больных в менопаузе, характеризующихся более высоким ИМТ (табл. 5).

Так, среднее значение КЭ пирена в лип/лип слое у больных с ИМТ >25 усл.ед., опухоли которых характеризовались высоким уровнем РЭ (≥ 7 баллов), составило $1,80 \pm 0,08$ усл.ед. (что указывает на снижение микровязкости) и только 36 % больных из этой группы имели КЭ ниже 1,7 усл.ед. В то же время, у больных с рецепторнегативными опухолями и величиной ИМТ < 25 усл.ед. эти показатели равнялись соответственно $1,37 \pm 0,1$ усл. ед. и 85 %. Хотя при корреляционном анализе установить наличие достоверных связей между ИМТ и вязкостью МЭ не удалось, полученные результаты указывают на то, что в менопаузе у больных раком молочной железы с Р+ новообразованиями снижение вязкости МЭ в лип/лип слое чаще сочеталось с повышенным ИМТ, что расценивается нами как дополнительный признак, указывающий на вероятную гормонозависимость опухоли.

Подводя итоги работы, можно констатировать, что у нелеченных больных РМЖ существует определенная зависимость между состоянием микровязкости мембран эритроцитов (МЭ) и гормонозависимостью опухоли/ее подтипом. Больные с люминальным А вариантом опухоли, со свойственным ему наиболее высоким содержанием рецепторов эстрогенов, характеризовались достоверно более низкой вязкостью липид/липидного слоя МЭ по сравнению с величиной этого параметра у больных с трижды негативными опухолями, причем, независимо от возраста пациенток. Кроме того, у больных с сохраненным менструальным циклом выявилось досто-

верное различие в вязкости МЭ при носительстве люминального А и люминального В типа опухоли (в случае позитивной экспрессии HER2 и величине G, равной 3). Напротив, при проведении корреляционного анализа достоверной оказалась, положительная связь между коэффициентом эксимеризации пирена (снижением вязкости МЭ) и уровнем РЭ лишь у пациентов менопаузального возраста, что можно рассматривать как дополнительное свидетельство различий между пре- и постменопаузальным вариантом РМЖ.

Дальнейшие исследования, как представляется, должны показать, какую роль играет возраст пациенток (а не только их менструальный статус) в формировании условий, влияющих на текучесть МЭ. То, что такой параметр, как состояние МЭ, может коррелировать со свойствами опухоли, подтверждается и данными Д.Б.Кормана и соавт., показавших, что повышение текучести, то есть снижение вязкости МЭ, которое отмечено при увеличении ненасыщенности липидов плазмы, у больных РМЖ ассоциировалось с более благоприятным прогнозом течения заболевания [3].

Структурные и функциональные свойства мембран клеток могут рассматриваться как один из существенных параметров в генезе различных патологических состояний. Как уже упоминалось, свойства МЭ, в частности их микровязкость, отражают общие особенности молекулярной организации плазматических мембран клеток, что позволяет сопоставлять данные, полученные при изучении функциональных особенностей МЭ с другими клеточными системами [4]. Вязкость МЭ можно рассматривать как отражение состояния различных гомеостатических систем организма, участвующих не только в специфической для клеток красной крови газотранспортной функции, но и во многих метаболических и иммунных процессах. Так, в опытах *in vitro* вязкость МЭ модифицировалась при добавлении в среду различных фракций липопротеидов (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП) [6].

Связь между гормонозависимостью опухолевой ткани, наличием в ней рецепторов и свой-

Таблица 5

Вязкость мембран эритроцитов у больных РМЖ в менопаузе в сопоставлении с уровнем рецепторов в опухоли и индексом массы тела

Группа	Число больных	ИМТ, кг/м ² усл. ед (по группам)	ИМТ, кг/м ² , усл.ед.	КЭ пирена в бел/лип слое, усл. ед.	Доля б-х с КЭ пирена в бел/лип слое < 1,0 усл. е	КЭ пирена в лип/лип слое, усл. ед	Доля б-х с КЭ пирена в лип/лип слое < 1,7 усл. е
РЭ < 7	5	< 25	$23,1 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,1$	20 %	$1,37 \pm 0,1$	80 %
	17	≥ 25	$30,2 \pm 0,9$	$1,0 \pm 0,07$	33 %	$1,6 \pm 0,1$	53 %
РЭ ≥ 7	11	< 25	$22,3 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,06$	36 %	$1,79 \pm 0,2$	45 %
	30	≥ 25	$30,3 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,04$	33 %	$1,80 \pm 0,08^*$	36 %

* Различия с группой пациентов с содержанием РЭ в опухолевой ткани <7 баллов и величиной ИМТ < 25 усл.ед. статистически достоверны.

ствами МЭ (в частности, таким параметром, как их текучесть) может определяться ролью, которую играет в обоих этих процессах метаболический статус организма. В качестве условного интегрального показателя метаболических сдвигов нередко рассматривается такой параметр как индекс массы тела. Известно, что повышенный вес тела положительно коррелирует с заболеваемостью РМЖ в менопаузальном возрасте [15, 18]. По некоторым данным, большая масса тела коррелирует с возникновением в менопаузе рецепторпозитивных опухолей молочной железы [19, 23, 32], но при этом, преимущественно, более гормонозависимого люминального А, но не люминального В типа [17, 24, 25]. На основании этих результатов высказывается предположение [26], что недопущение прибавки веса тела может явиться эффективным способом предупреждения возникновения рецепторпозитивных опухолей в менопаузе, что существенно и потому, что и смертность больных с Р+ опухолями молочной железы более высока в том случае, если пациентки характеризуются повышенной величиной ИМТ и гипергликемией [12, 13, 31].

В этом отношении заслуживает внимания, что вязкость МЭ находится в обратной зависимости от уровня в сыворотке адипонектина и лептина [28, 29]. Между тем, по некоторым сведениям, гиперлипидемия свойственна больным с рецепторпозитивными опухолями молочной железы [30], а содержание лептина более высоко в ткани РЭ+, ПР+ новообразований [11]. К гормонально-метаболическим параметрам, которые могут влиять как на состояние вязкости МЭ, так и на биологические свойства опухоли молочной железы, можно отнести и действие эстрогенов (уровень которых в крови в среднем выше у менопаузальных больных с избыточным весом), а также инсулина и инсулиноподобного фактора роста [19].

В целом же, есть основания рассматривать вязкость мембран эритроцитов как параметр, характеризующий состояние организма пациентки. Этот параметр отражает состояние плазматических мембран и других клеток, к которым, вероятно, как следует из представленных в настоящей работе сопоставлений с рецепторным фенотипом РМЖ, можно отнести и клетки опухолевой ткани.

Выводы:

1. По мере снижения гормонозависимости опухоли отмечено повышение вязкости мембран эритроцитов (МЭ), которое выражалось в снижении коэффициента эксимеризации (КЭ) пирена как в белок/липидных, так и, в особенности, липид/липидных слоях мембраны.

2. Значение вязкости МЭ в липид/липидном слое как потенциального критерия в определении гормонозависимости РМЖ у больных в менопаузе подтверждается обратной линейной и ранговой взаимосвязью этого показателя с содержанием РЭ в опухолевой ткани
3. Повышение КЭ пирена в липид/липидном слое МЭ выше 1,7 усл. ед. у больных с рецепторпозитивными опухолями молочной железы, отражающее снижение микровязкости клеточных мембран, может рассматриваться как дополнительный внеопухолевый критерий отнесения новообразования к гормонозависимому типу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. — СПб., Наука, — 2000. — С. 199.
2. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Горло Е.И. и др. Изменение микровязкости мембран лимфоцитов и эритроцитов крови у онкологических больных // *Вопр. мед. химии*. — 1999. — Т. 45. — № 1. — С. 53–57.
3. Корман Д.Б., Потапов С.Л., Шамаев В.И. и др. Ненасыщенные липиды крови у больных раком молочной железы // *Известия АН. Серия биологическая*. — 1992. — № 2. — С. 206–214.
4. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и др. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // *Бюлл. сиб. Мед.* — 2006. — № 2. — С. 62–69
5. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. — Томск. — STT, — 2000. — С. 288.
6. Панин Л.Е., Бутусова В.Н., Рязанцева Н.В. и др. Влияние липопротеинов крови и аполипопротеинов А-I, С и Е на микровязкостные свойства мембран эритроцитов // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 2009. — Т. 148. — № 9. — С. 273–276.
7. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. — СПб., — 2012. — С. 234.
8. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. и др. Структура и свойства липидного бислоя мембран эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2003. — Т. 136. — № 11. — С. 553–557.
9. Alba E., Calvo L., Albanell J. et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study // *Oncology*. — 2012. — Vol. 23 (12). — P. 3069–3074.
10. Brouckaert O., Paridaens R., Floris G. et al. A critical review: why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24. (1). — P. 47–53.
11. Cho Y.A., Sung M.K., Yeon J.Y. et al. Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype // *Cancer Res Treat.* — 2013. — Vol. 45 (3). — P. 210–219.

12. Connor A.E., Baumgartner R.N., Pinkston C., Baumgartner K. B. Obesity and risk of breast cancer mortality in Hispanic and Njn-Hispanic white women: the New Mexico Women's Health Study // J.Womens Health. — 2013. — Vol. 22 (4). — P. 368–377.
13. Contiero P., Berrino F., Tagliabue G. et al. Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study // Breast Cancer Res Treat. — 2013. — Vol. 138 (3). — P. 951–959.
14. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. Tre preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes // Archiv. Biochem. Biophys. — 1963. — Vol. 100. — P. 119–130.
15. Forte V., Pandey A., Abdelmessih R. Forte G. et al. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer // Cardiorenal Med. — 2012. — Vol. 2. — P. 143–162.
16. Hammond M.E., Hayes D. F., Wolff A. C. et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer // J Oncol Pract. — 2010. — Vol. 64. — P. 195–197.
17. Islam T., Matsuo K., Ito H., Hosono S. et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women // Ann Oncol. — 2012. — Vol. 23 (9). — P. 2435–2441.
18. Kimura K., Tanaka S., Iwamoto M. et al. Association between body mass index and breast cancer intrinsic subtypes in Japanese women // Exp Ther Med. — 2012. — Vol. 4 (3). — P. 391–396.
19. Ligibel J.A., Strickler H.D. Obesity and its impact on breast cancer: tumor incidence, recurrence, survival and possible interventions // Am Soc Clin Oncol Educ Book. — 2013. — P. 52–59.
20. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 256–275.
21. Masuda N., Sagara Y., Kinoshita T., Iwata H. et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 345–352.
22. Munsell M. F., Sprague B. L., Berry D. A. Body Mass Index and Breast Cancer Risk According to Postmenopausal Estrogen-Progestin Use and Hormone Receptor Status // Epidemiol Rev. — 2014. — Vol. 36 (1). — P. 114–136.
23. Pichard C., Plu-Bureau G., Neves-E et al., Insulin resistance, obesity and breast cancer risk // Maturitas. — 2008. — Vol. 60. — P. 19–30.
24. Phipps A. I., Malone K. E., Porter P. L. et al. Body Size and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2008. — Vol. 17. — P. 2078–2086.
25. Sueta A., Ito H., Islam T., Hosono S. et al. Differential impact of body mass index and its change on the risk of breast cancer by molecular subtype: A case-control study in Japanese women // Springerplus. — 2012. — Vol. 1 (1). — P. 39.
26. Suzuki R., Orsini N., Saji S et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis // Int J Cancer. — 2009. — Vol. 124 (3). — P. 698–712.
27. Tsuda K. Insulin and membrane microviscosity of erythrocytes as risk factors for stroke // Stroke. — 2003. — Vol. 34 (12). — P. 225–226.
28. Tsuda K. Roles of adiponectin and oxidative stress in the regulation of membrane microviscosity of red blood cells in hypertensive men—an electron spin resonance study // Journal of Obesity. — 2011. — Vol. 2011. — P. 54814.
29. Tsuda K., Nishio I. Leptin and membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. An electron paramagnetic resonance investigation // Am J Hypertens. — 2004. — Vol. 17 (4). — P. 375–379.
30. Valle A., Sastre-Serra J., Oliver J., Roca P. Chronic leptin treatment sensitizes MCF-7 breast cancer cells to estrogen // Cell Physiol Biochem. — 2011. — Vol. 28 (5). — P. 823–832.
31. Villarreal-Garza C., Shaw-Dulin R., Lara-Medina F. et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients // Exp Diabetes Res. — 2012. — Vol. 2012 (732027). — P. 1–8.
32. Vrieling A., Buck K., Kaaks R., Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis // Breast Cancer Res Treat. — 2010. — Vol. 123(3). — P. 641–649.
33. Waczulikova I., Sikurova L., Carsky J. et al. Decreased fluidity of isolated erythrocyte membranes in type 1 and type 2 diabetes. The effect of resorcyldene aminoguanidine // Gen Physiol Biophys. — 2000. — Vol. 19 (4). — P. 381–392.

*E.V. Tsyrlina, O.G. Kryukova, T.E. Poroshina,
E.A. Turkevich, N.Yu. Barash, Z.I. Mullakhmetova,
V.F. Semiglazov, L.M. Berstein*

MICROVISCOSITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN BREAST CANCER PATIENTS: CONNECTION WITH THE RECEPTOR PHENOTYPE OF THE TUMOR

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

The state of the viscosity of erythrocyte membranes in breast cancer patients (68 — in menopause and 32 — with saved menstrual cycle) was studied in comparison with the content of steroid hormone receptors in the tumor tissue and the age of patients. It is showed that the less hormone dependence of the tumor the higher viscosity of erythrocyte membranes that manifested by a decrease in the coefficient of eximerization (CE) of pyrene in the protein/lipid and in particular, lipid/lipid membrane layers. Increasing CE of pyrene in lipid/lipid layer of erythrocyte membranes above 1.7 units, reflecting a decline in their microviscosity, could be considered as an additional extra-tumor criterion for identification of the tumor as of hormone dependent type.

Key words: breast cancer, hormone dependence, viscosity of erythrocyte membranes

Поступила в редакцию 07.05.2014 г.