## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМ. С. І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

 ***На правах рукопису***

**ПЕТРОСЯН АРМЕН МИХАЕЛОВИЧ**

 **УДК 612.015.13:577.152.321:615.37:616-036.17+616-092**

**СИСТЕМА ПРОТЕОЛІЗУ І ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ**

 **ІМУНОГЛОБУЛІНІВ G В ПАТОГЕНЕЗІ ЗЛОЯКІСНИХ**

**НОВОУТВОРЕНЬ**

**(клініко-лабораторне дослідження)**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

**Дисертація**

**на здобуття науковою ступеня**

**кандидата медичних наук**

 **Науковий керівник**

 **Харченко Володимир Захарович**

 **доктор медичних наук,**

 **професор**

**Сімферополь – 2008**

**ЗМІСТ**

 стор.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.……………………………………..4

ВСТУП ….…………………………………………………………………..5

РОЗДІЛ 1. СИСТЕМА ПРОТЕОЛІЗУ І ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ

ІМУНОГЛОБУЛІНІВ G В ПАТОГЕНЕЗІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

* 1. Система протеолізу і канцерогенез.………………………………..16
	2. Структура імуноглобуліну G і склад його вуглеводних

детермінант……………………………………………………………..…20

* 1. Неспецифічне глікозилювання як чинник зміни структури олігосахаридних ланцюгів імуноглобулінів: роль некрозу клітин і гіперглікемії ………………………………………………………………24
	2. Лектиноферментний аналіз як метод оцінки глікозилювання імуноглобулінів …………………………………………………………..26
	3. Порушення балансу в протеїназ-інгібіторній системі та зміни глікозилювання глікопротеїнів при раку шлунка……………….……...28
	4. Зміни глікозилювання імуноглобулінів і порушення балансу в протеїназ-інгібіторній системі при множинній мієломі………………..33

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

* 1. Об′єкти досліджень: характеристика груп хворих ………………..39
	2. Методи вивчення стану протеїназ-інгібіторнюї системи ..……….41
	3. Методи виділення імуноглобулінів та їх легких ланцюгів, вивчення їх конформаційної стійкості та глікозилювання ……....................42
	4. Методи статистичної обробки одержаних результатів…………...47

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Система протеолізу сироватки крові у хворих на рак шлунка

3.1.1. Активність протеїназ-інгібіторної системи сироватки крові у хворих на рак шлунка до проведення хірургічної операції ………48

3.1.2. Оцінка тяжкості розвитку раку шлунка на основі даних системи протеолізу …………………………………………………..50

3.1.3. Кореляція тяжкості розвитку раку шлунка та показників активності протеїназ-інгібіторної системи зі стійкістю сироваткових IgG до трипсинового гідролізу ……………………..55

3.2 Активність протеїназ та їхніх інгібіторів у сироватці крові хворих на множинну мієлому ………………………………………………….....59

* 1. Взаємодія лектинів з імуноглобулінами в методиці лектиноферментного аналізу……………………………………………..61
	2. Вплив неспецифічного глікозилювання на зміни вуглеводних компонентів імуноглобулінів G………………………………………….67
	3. Використання лектиноферментного аналізу для діагностики рідкісних клінічних випадків множинної мієломи……………………..72
	4. Зміни глікозилювання IgG у хворих на рак шлунка і множинну мієлому, зв'язок змін вуглеводних детермінант IgG з їх конформаційною стабільністю

3.6.1. Показники глікозилювання парапротеїнів хворих на множинну мієлому, аналіз їх електрофоретичної рухливості…………………………………………………………....76

3.6.2. Зв'язок глікозилювання парапротеїнів хворих на множинну мієлому з їхньою конформаційною стійкістю …….......................87

3.6.3. Показники глікозилювання поліклональних імуноглобулінів G хворих на рак шлунка та аналіз їх стійкості до трипсинового гідролізу ……………………….………………….....91

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.…….98

ВИСНОВКИ …..…………………………………………………………120

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………................................122

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ААТ – альфа-1-антитрипсин

АМГ – альфа-2-макроглобулін

Б-Дж – білки Бенс-Джонса

ВК – вуглеводні компоненти

ЕПА – еластазоподібна активність

ІЛ – інтактний лектин

ІМ – інфаркт міокарду

ІТ – індекс тяжкості

ЛФА – лектиноферментний аналіз

ММ – множинна мієлома

НГ – неспецифічне глікозилювання

ПААГ – поліакриламідний гель

РШ – рак шлунка

ТПА – трипсиноподібна активність

Фр – фрагменти імуноглобулінів

ЦД – цукровий діабет

BSA – бичачий сироватковий альбумін

Fuc – фукоза

Gal – галактоза

GlcNAc – N-ацетилглюкозамін

GalNAc – N-ацетилгалактозамін

IgG – імуноглобулін G

Man – маноза

NeuAc – сіалова кислота

pI – ізоелектрична точка імуноглобулінів

PAGE – диск-електрофорез в поліакріламидному гелі

PBS – 0,005 М фосфатний буферний розчин з 0,15 М NaCl, рН = 7,4

SDS-PAGE – диск-електрофорез в поліакриламідному гелі в присутності додецилсульфату натрію

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Онкологічні захворювання призводять до високої смертності населення України, займаючи в її структурі друге місце [1], а темпи захворюваності цією патологією займають одне з провідних місць серед європейських держав. Так, щорічно в Україні виявляється біля 15-16 тис. нових випадків раку шлунка (РШ) [2, 3]. Тому дослідження патогенетичних ланок онкологічної патології стає все більш актуальним. До числа найбільш поширених злоякісних новоутворень вісцеральних органів відноситься РШ, а гемобластозів – множинна мієлома (ММ).

Злоякісний ріст клітин супроводжується істотними зрушеннями в протеолітичній системі крові і тканин. Причиною подібних змін є той факт, що ріст пухлини асоціюється з локальною секрецією нею протеолітичних ферментів, в результаті якої в зоні активної інвазії стає безперешкодним поширення пухлинних клітин в “очищене” внаслідок тканинної деструкції місце [4].

Ріст активності протеїназ призводить до посиленого вироблення їх інгібіторів. Так, при злоякісних новоутвореннях активність α1-антихімотрипсину, С1-інактиватора і α1-інгібітора протеїназ збільшується [4]. У пацієнтів з РШ виявлена висока експресія пухлино-асоційованого інгібітору трипсину, ріст його активності найбільш характерний для ранніх стадій розвитку захворювання, що може служити, на думку авторів, прогностичним чинником [5].

Отже, вивчення активності протеолітичних ферментів та інгібіторного потенціалу крові хворих на РШ в різні стадії хвороби дозволить запропонувати прогностичний критерій тяжкості розвитку РШ та віддаленого метастазування.

З іншого боку, протеолітичні ферменти розщеплюють ділянки онкологічних клітин, відповідальних за імуноспецифічність, тим самим, знижуючи їхні антигенні властивості. Процеси протеолізу можуть торкнутися також сироваткових імуноглобулінів; зміна модифікації останніх може призвести до падіння їх антигензв'язуючої здатності, а отже, до зниження протипухлинного гуморального імунітету [6].

Пухлинна тканина характеризується активацією процесів гліколізу і негативним ефектом Пастера – розпадом вуглеводів до пірувата і перетворення його в молочну кислоту в присутності кисню [7]. Не дивлячись на посилення ангіогенезу, пухлинні клітини в міру росту зазнають дефіцит кисню. Гіпоксія, що розвивається, призводить до появи фенотипічно більш агресивних клітин [8–12], які відрізняються інвазивним ростом [13, 14] та активним регіонарним і віддаленим метастазуванням [15–17]. З іншого боку, розвиток злоякісних новоутворень супроводжується також деструкцією пухлинних клітин і їх некрозом внаслідок часткового розпаду пухлини, при цьому в міжклітинному матриксі, а потім й у крові з'являються вільні моно- і олігосахариди, а також частина активних ферментів, зокрема, лізосомальні і цитоплазматичні глікозидази і протеїнази [7]. Проте залишається неясним взаємозв'язок активності системи протеолізу сироватки крові і глікозилювання сироваткових глікопротеїнів, зокрема, IgG.

Вивчення ВК є перспективним напрямом в імунології, що дозволяє детальніше вивчити механізми виникнення злоякісних новоутворень і, отже, позначити нові методи їх діагностики. Недостатньо вивчений внесок вуглеводних компонентів (ВК) в конформацію імуноглобулінів, також неповністю розкрита функція ВК в процесі біосинтезу Ig, їх роль в стійкості імуноглобулінів до дії протеаз.

Як відомо, одним із методів вивчення глікозилювання імуноглобулінів є лектиноферментний аналіз (ЛФА). Простота проведення ЛФА робить цей метод все більш привабливим для дослідження ВК імуноглобулінів. Цікавий не сам факт використання лектинів як зондів глікозилювання [18], а безпосередній механізм їх зв'язування з імуноглобулінами, зокрема, з класами G. Механізми зв’язування IgG з лектинами, наприклад, внесок неспецифічних контактів, участь антигензв'язуючої ділянки IgG до кінця не з'ясовані. Вирішенню цих завдань сприяло б більш поглиблене вивчення взаємодії імуноглобулінів з лектинами під час проведення ЛФА, а також розробка методики, що дозволяє з достатньою впевненістю судити про зміні глікозилювання молекул IgG при розвитку онкологічного процесу.

Деякі автори підкреслюють, що при розвитку онкологічних захворювань відбувається посилення процесів глікозилювання. Так, в сироватці крові хворих на рак молочної залози виявлено підвищення активності сіалілтрансферази; відмічено, що у цих хворих прогресія пухлини, зокрема, метастазування, призводить до активнішого глікозилювання [19]. Виявлено, що активність ацетилглюкозамінтрансферази в пухлинній тканині у хворих на рак прямої кишки знаходиться в прямій залежності від метастазування [20]. Тому особливий інтерес викликає вивчення змін глікозилювання молекул IgG у хворих на РШ, тим більше, що подібних досліджень в доступній нам літературі ми не виявили.

У онкологічних хворих простежити внесок чинників гіперглікемії і некроз в глікозилювання молекул IgG не представляється можливим внаслідок того, що на етапі пухлинної прогресії ці пацієнти виявляються або поза полем зору лікарів, або піддаються радикальному оперативному втручанню з видаленням первинної пухлини. Оскільки підвищення рівня глюкози в крові є чинником, що призводить до розвитку РШ [21], для дослідження у цих хворих внеску гіперглікемії в неспецифічне глікозилювання (НГ) імуноглобулінів найбільш зручною моделлю є пацієнти з цукровим діабетом (ЦД), для аналізу ролі гіпоксії і некрозу клітин – хворі з інфарктом міокарду (ІМ). Нами пропонується для оцінки вищезазначених чинників провести аналіз глікозилювання молекул IgG хворих з ЦД (гіперглікемія) і ІМ (некроз), а також порівняти одержані результати з аналізом глікозилювання IgG у хворих з поєднаною патологією – ЦД, ускладненим ІМ.

При розвитку парапротеїнемічних гемобластозів також відбуваються зміни ВК імуноглобулінів. Так, на Fab-фрагментах IgG у хворих на ММ виявлені ділянки підвищеного сіалірування і фукозилювання [22], більш того, рівень сіалірування IgG розглядається як маркер малігнізації парапротеїнемій [23]. Відмінність в глікозилюванні легких ланцюгів парапротеїнів знаходить віддзеркалення також в їх електрофоретичній рухливості [24].

Проте нам представляється важливим не просто дослідження глікозилювання сироваткових парапротеїнів, але і пошук певної кореляції цього показника з їх рухливістю в електричному полі. Це дозволить оцінити внесок вуглеводних структур в найважливішу характеристику молекул імуноглобулінів – їхній заряд. Представляє інтерес внесок конкретних вуглеводів в кінцеву структуру олігосахаридного ланцюга і зміну заряду імуноглобулінів у процесі глікозилювання, адже в патогенезі злоякісних новоутворень важливу роль грає також зміна заряду пухлинних клітин. Пухлинні клітини мають в основному негативний заряд, величина якого наближається до величини заряду лімфоцитів [7, 18], що дозволяє їм вийти з-під імунного нагляду.

Отже, злоякісний процес здатний зруйнувати крихку рівновагу в системі протеїнази-інгібітори, а з іншого боку, призвести до змін в будові ВК IgG. Дефектне глікозилювання може стати причиною зменшення толерантності молекул імуноглобулінів до сироваткових протеаз, а, значить, очевидно, знижує протипухлинну активність всієї імунної системи. Припускається, що, навпаки, в деяких випадках аномальне глікозилювання IgG може істотно підвищити їх стійкість до протеазної системи. Тим самим, навпаки, відбувається додаткова мобілізація гуморальної сфери імунітету.

Таким чином, вивчення змін в системі протеолізу і його роль в глікозилювання IgG сироватки крові дозволить з'ясувати основні механізми зниження протипухлинної активності імунної системи хворих з онкологічними захворюваннями, а також запропонувати клінічні індекси, що дозволяють оцінити тяжкість їх розвитку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота виконана в рамках наукової тематики кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського “Розробка підходів для оцінки патогенетичної ролі тканинних протеїназ і їхніх інгібіторів при системних і локальних патологічних процесах” (номер державної реєстрації 0107U001255). Шифр теми 02/07.

**Мета дослідження:** встановити роль системи протеолізу і глікозилювання імуноглобулінів в патогенезі злоякісних новоутворень, експериментально довести взаємозв'язок цих патогенетичних ланок з конформаційними змінами імуноглобулінів, що супроводжуються зменшенням їх стійкості до дії протеолітичних ферментів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити активність трипсиноподібних і еластазоподібних протеїназ і активність інгібіторів протеїназ (альфа-1-антитрипсину і альфа-2-макроглобуліну) сироватки крові у первинних хворих на ММ і РШ, встановити їх патогенетичне значення в пухлинному процесі.
2. Розробити на основі даних активності протеолітичних ферментів та їх інгібіторів критерій тяжкості розвитку РШ.
3. Обґрунтувати доцільність застосування і визначити діагностичну значимість лектиноферментного аналізу (ЛФА) в онкологічній практиці.
4. Дослідити особливості глікозилювання імуноглобулінів G та встановити їхнє патогенетичне значення у хворих на ММ і РШ.
5. Вивчити взаємозв'язок змін активності протеїназ-інгібіторної системи і глікозилювання імуноглобулінів G з конформаційною стійкістю останніх.

*Об'єкт дослідження:* здорові люди, клінічні групи первинних хворих на РШ до оперативного втручання, пацієнтів з рецидивом РШ і хворих на ММ з різними стадіями тяжкості захворювання.

*Предмет дослідження:* стан протеїназ-інгібіторної системи сироватки крові у хворих на РШ і ММ, глікозилювання їхніх сироваткових імуноглобулінів G, аналіз стійкості імуноглобулінів до денатурації та до дії протеолітичних ферментів.

*Методи дослідження:* а) клінічні – ступінь тяжкості розвитку захворювання на основі цитологічних і об'єктивних даних; б) біохімічні – дослідження активності протеїназ сироватки крові та їх інгібіторів, іонообмінна хроматографія сироваткових імуноглобулінів G; в) електрофоретичні – електрофорез в гелі агару і в поліакриламідному гелі; г) статистичні – аналіз кореляції і зв'язки між параметрами.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна полягає в експериментальному доказі значущості змін активності системи протеолізу і ВК імуноглобулінів класу G в патогенезі РШ і ММ.

Вперше виявлено взаємозв'язок стадії розвитку РШ (віддаленого метастазування) зі зрушеннями активності протеїназ і інгібіторного потенціалу сироватки крові, що дозволило запропонувати спосіб оцінки тяжкості захворювання. Виявлено, що у хворих на РШ, котрі знаходяться в термінальній стадії захворювання, імуноглобуліни G податливіші трипсиновому гідролізу, ніж у здорових людей та у пацієнтів без віддалених метастазів.

Вперше за допомогою запропонованої нами нової методики ЛФА проведено дослідження взаємодії лектинів з імуноглобулінами G хворих на РШ, доведено роль антигензв'язуючого фрагмента IgG в зв’язуванні з лектинами.

Встановлено, що гіперглікемія і некроз клітин можуть вносити свій внесок в процес НГ імуноглобулінів. При цьому на моделі хворих на ЦД і ІМ показано, що найбільш глибокі зміни ВК імуноглобулінів відбуваються при поєднанні цих двох процесів.

Показано, що у хворих на РШ відбуваються зміни ВК поліклональних IgG: спостерігається їх надмірне глікозилювання, розвиток віддалених метастазів супроводжується посиленням манозилювання. Виявлено, що гіперглікозилювання IgG корелює з падінням їх стійкості до дії трипсину.

Доведено, що глікозилювання парапротеїнів хворих на ММ порівняно з контрольним поліклональним IgG відрізняється як вищим вмістом цукрів, так і низьким. Вперше виявлена кореляція рухливості парапротеїнів в електричному полі, тобто їх заряду з рівнем манозилювання: виявлено, що ріст вмісту манози супроводжується падінням мобільності парапротеїнів.

Виявлено, що при ММ аномальне глікозилювання зачіпає не тільки парапротеїни, але і поліклональну фракцію IgG. Виявлено, що високоглікозильовані парапротеїни по порівнянню з контрольним поліклональним IgG і з парапротеїнами з низьким вмістом цукрів володіли меншою стабільністю до денатурації під час проведення диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE).

Розкрито принципово новий механізм зниження гуморального імунітету у хворих зі злоякісними новоутвореннями: надмірне глікозилювання сироваткових імуноглобулінів G супроводжується падінням їх конформаційної стійкості та зниженням стійкості до дії протеїназ.

На підставі даних активності компонентів протеїназ-інгібіторної системи нами запропонований новий індекс, що дозволяє оцінити тяжкість і прогноз розвитку РШ, а саме важливий для клініцистів етап розвитку захворювання – початок віддаленого метастазування.

**Практична цінність одержаних результатів.** Одержані в ході експериментів дані розширюють уявлення про взаємозв'язок протеїназ сироватки крові, їх інгібіторів і глікозилювання сироваткових імуноглобулінів G, а також їх загальному внеску в патогенез злоякісних новоутворень. Результати цих досліджень пояснюють причини зниження гуморального імунітету у хворих на РШ і ММ і можуть лягти в основу розробки нових методів патогенетичної корекції їх імунодефіциту.

У результаті проведених експериментальних досліджень створена наукова основа для клінічного прогнозування віддаленого метастазування та запропонована критерії оцінки тяжкість розвитку РШ.

Запропонована нами методика ЛФА може бути успішно застосована в клінічних лабораторіях не тільки як спосіб реєстрації глибини змін структури олігосахаридних ланцюгів імуноглобулінів, але і як оцінний критерій тяжкості розвитку захворювання. Обґрунтовано наукові висновки і рекомендації для наукового і практичного застосування одержаних результатів.

Пріоритетність вказаних способів підтверджена декларативними патентами України на корисну модель.

Матеріали роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патофізіології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Харківського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського державного медичного університету і у Кримському республіканському клінічному онкологічному диспансері.

**Особистий внесок здобувача.**  Описані в роботі дані – результат самостійного виконання дисертантом експериментальних досліджень. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз актуальності та ступеня вивчення проблеми, визначені напрями досліджень, мета і завдання дисертаційної роботи, проведені огляд і аналіз літератури за темою дисертаційної роботи, позначені методологічні підходи, відпрацьовані моделі проведення експериментальних досліджень, всі методики і дослідження проведені автором особисто. Крім того, автором проведений аналіз, систематизація і статистична обробка результатів дослідження, розроблені основні положення дисертації. Обгрунтовані наукові висновки і рекомендації для наукового і практичного використання одержаних результатів. Розроблені новий метод ЛФА та індекс тяжкості хворих на РШ.

У роботі використані біохімічні, електрофоретичні, спектральні, клінічні і статистичні методи, які вимагають спеціальної підготовки і досвіду, тому автор висловлює щиру вдячність і подяку за консультативну допомогу професорів Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського А. В. Кубишкіна, О. Г. Косика, доцента П. Ф. Семенця, доцента Таврійського Національного університету ім. В. І. Вернадського М.В. Ширяєва.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження доповідалися на: 2-му з'їзді онкологів країн СНД (Київ, 2000 р.); 6-му читанні ім. В. В. Підвисоцького, присвячених 150-річчю з дня народження (Одеса, 2007 р.), науково-практичній конференції “Актуальные вопросы патофизиологии” (Ялта, 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них: 7 – статті в ліцензованих ВАК України журналах і збірках, 3 з яких – моноавторські, 4 – в співавторстві; 3 – в матеріалах і тезах з'їздів і наукових конференцій. Отримано 2 декларативні патенти України на корисну модель.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі надано теоретичне узагальнення результатів клініко-експериментальних досліджень і запропоновано нове рішення наукового завдання, яке полягає в установленні ролі компонентів системи протеолізу і процесів глікозилювання сироваткових імуноглобулінів G в патогенезі злоякісних новоутворень. Доведено, що зрушення балансу в системі протеїнази-інгібітори та аномальне глікозилювання призводять до змін конформації імуноглобулінів та їх низької стійкості до дії протеїназ, що є однією з причин зниження гуморального імунітету при розвитку злоякісних новоутворень.

1. У сироватці крові первинних хворих на РШ і ММ відбуваються суттєві зміни активності протеїназ -інгібіторної системи – ріст інгібіторного потенціалу та зниження активності протеїназ. Розвиток злоякісного новоутворення та його прогресія супроводжуються достовірним ростом активності ААТ (p<0,001) та суттєвим зниженням ТПА (p<0,001), між цими параметрами виявлено негативний кореляційний зв'язок (r=-0,34, р<0,05). Падіння активності (p<0,001) АМГ і ЕПА виявлено лише у хворих на РШ з розвитком віддаленого метастазування; у цих пацієнтів виявлена негативна кореляція між рівнем активності ААТ і АМГ (r=-0,49, р<0,01).
2. Запропоновано ІТ, який об′єднує в математичній формулі показники ААТ, ТПА і АМГ. По даному індексу виявлена достовірна різниця між пацієнтами з РШ без віддалених метастазів і з ними (p<0,01): його рівень менше 77 Од свідчить про відсутність віддаленого метастазування та є сприятливим прогностичним чинником.
3. Розроблена універсальна методика ЛФА, за допомогою якої зареєстровані суттєві зміни ступеня манозилювання сироваткових імуноглобулінів G у хворих на РШ і ММ. Доведено, що найбільшою афінністю до лектинів володіє Fab-фрагмент антитіл. Методом ЛФА проведено дослідження глікозилювання IgG у пацієнтів з рідкими клінічними випадками онкопатології.
4. Установлено, що розвиток РШ супроводжується підвищенням манозилювання молекул IgG (p<0,001), що може служити критерієм тяжкості захворювання. Так, у хворих без віддалених метастазів зростання становило 42,5%, в той час як у пацієнтів з віддаленим метастазуванням – 59,2% (рівень значимості достовірності відмінностей між групами хворих на РШ – р<0,05). Доведено, що при ММ відбувається як підвищення глікозилювання парапротеїнів IgG по залишкам Man, GlcNAc, Gal, так і зниження по цих моносахаридах. Показано, що глікозилювання парапротеинів корелює з їх конформаційними особливостями: зростання вмісту Man в парапротеїнах супроводжується зниженням їх заряду (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена **с** -0,59, р<0,001) і падінням стійкості до денатурації (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена **с** -0,57, p<0,05).
5. Виявлено, що надлишковий рівень Man в сироваткових IgG є однією з причин зниження гуморального імунітету, зокрема, при прогресії пухлини – її віддаленому метастазуванні: ступінь манозилювання імуноглобулінів G має зворотну кореляцію з їхньою стійкістю до протеїназ. При цьому найменш стійкими до розщеплення трипсином були імуноглобуліни з високим вмістом Man (коефіцієнт асоціації Юла становив 0,6).
6. **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**
7. 1. Рак в Україні, 2003-2004: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін.] // Бюлетень Національного канцерреєстру України. – 2005. – № 6. – 97 с.
8. 2. Сorrea P. Gastric cancer / P. Сorrea, V. Chen // Cancer Surveys. – 1994. – № 19-20. – P. 55–76.
9. 3. Sipponen P. Gastritis and gastric cancer — western countries / P. Sipponen, B. J. Marshall // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29. – P. 579–592.
10. 4. Abnormal profile of serum proteinase inhibitors in cancer patients / R. K. Chawla, D. J. Rausch, F. W. Miller [et al.] // Cancer Res. – 1984. – Vol. 44, № 6. – P. 2718–2723.
11. 5. High tissue expression of tumour-associated trypsin inhibitor (TATI) associates with a more favourable prognosis in gastric cancer / J. P. Wiksten, J. Lundin, S. Nordling [et al.] // Histopathology. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 380–388.
12. 6. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
13. 7. Патологическая физиология / [Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман и др.] – К.: Логос, 1996. – 644 с.
14. 8. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix / M. Hockel, K. Schlenger, B. Aral [et al.] // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56, № 19. – P. 4509–4515.
15. 9. Tumor oxygenation predicts the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma / D. M. Brizel, S. P. Scully, J. M. Harrelson [et al.] // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56, № 5. – P. 941–943.
16. 10. Sundfor K. Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix / K. Sundfor, H. Lyng, E. K. Rofstad // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 6. – P. 822–827.
17. 11. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer / M. Hockel, K. Schlenger, S. Hockel [et al.] // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 79, № 4. – P. 365–369.
18. 12. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers / S. Walenta, M. Wetterling, M. Lehrke [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60, № 4. – P. 916–921.
19. 13. Cuvier C. Exposure to hypoxia, glucose starvation and acidosis: effect on invasive capacity of murine tumor cells and correlation with cathepsin (L + B) secretion / C. Cuvier, A. Jang, R. P. Hill // Clin. Exp. Metastasis. – 1997. – Vol. 15, № 1. – P. 19–25.
20. 14. Hypoxia-mediated stimulation of carcinoma cell invasiveness via upregulation of urokinase receptor expression / C. H. Graham, J. Forsdike, C. J. Fitzgerald [et al.] // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80, № 4. – P. 617–623.
21. 15. Young S. D. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells / S. D. Young, R. S. Marshall, R. P. Hill // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol. 85, № 24. – P. 9533–9537.
22. 16. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck / D. M. Brizel, G. S. Sibley, L. R. Prosnitz [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol. 38, № 2. – P. 285–289.
23. 17. Jang A. An examination of the effects of hypoxia, acidosis, and glucose starvation on the expression of metastasis-associated genes in murine tumor cells / A. Jang, R. P. Hill // Clin. Exp. Metastasis. – 1997. – Vol. 15, № 5. – P. 469–483.
24. 18. Лобсанов Ю. Д. Рентгеноструктурные исследования комплекса лектина из гороха с углеводом при разрешении 2,4 Å. ч. 2 / Ю. Д. Лобсанов, В. З. Плетнев, М. А. Мокульский // Биоорганическая химия. – 1990. – № 12. – С. 1599–1606.
25. 19. Ip C. Alterations in serum glycosyltransferases and 5'-nucleotidase in breast cancer patients / C. Ip, T. Dao // Cancer Research. – 1978. – Vol. 38, № 3. – P. 723–728.
26. 20. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in colorectal cancer correlates with metastasis and poor prognosis / K. Murata, E. Miyoshi, M. Kameyama [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 1772–1777.
27. 21. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study / H. Yamagata, Y. Kiyohara, S. Nakamura [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 789–794.
28. 22. Glycosylation at the Fab portion of myeloma immunoglobulin G and increased fucosylated biantennary sugar chains: structural analysis by high-performance liquid chromatography and antibody-lectin enzyme immunoassay using Lens culinaris agglutinin / N. Kinoshita, M. Ohno, T. Nishiura [et al.] // Cancer Res. – 1991. – Vol. 51, № 21. – P. 5888–5892.
29. 23. Increased sialylation of oligosaccharides on IgG paraproteins a potential new tumour marker in multiple myeloma / S. Fleming, S. Smith, D. Knowles [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1998. – Vol. 51, № 11. – P. 825–830.
30. 24. A double monoclonal IgG1 kappa and IgG2 kappa in a single myeloma patient. Variation in clonal products and therapeutic responses / F. Goni, J. Chuba, J. Buxbaum [et al.] // J. Immunol. – 1988. – Vol. 140, № 2. – P. 551–557.
31. 25. Веремеенко К. Н. Терапевтическое использование ферментов и их
32. ингибиторов в медицинской практике / Веремеенко К. Н. – К.: Здоров’я, 1971. – С. 221–234. (Ферменты в народном хозяйстве и медицине).
33. 26. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / Веремеенко К. Н. – К.: Здоров’я, 1971. – 216 с.
34. 27. Borgono C. A. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer / C. A. Borgono, E. P. Diamandis // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 876–890.
35. 28. Southan C. A genomic perspective on human proteases / C. Southan // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 498, № 2–3. – P. 214–218.
36. 29. Smith R. E. Proteinase in cell physiology and pathology / R. E. Smith // J. Histochem. and Cytochem. – 1981. – Vol. 29, № 3. – P. 421–431.
37. 30. Teng N. N. The role of surface proteins in cell proliferation as studied with thrombin and other proteases / N. N. Teng, L. Bo Chen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – Vol. 72, № 2. – P. 413–417.
38. 31. Vischer T. L. Stimulation of mouse B lymphocytes by trypsin / T. L. Vischer // J. Immunol. – 1974. – Vol. 113, № 1. – P. 58–62.
39. 32. Involvement of proteolytic acivity in early events in lymphocyte transformation by phytohemagglutinin / M. Saito, T. Yoshizawa, T. Aoyagi [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1973. – Vol. 52, № 2. – P. 569–575.
40. 33. Gersh I. The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury disease and growth / I. Gersh, H. R. Catchpole // Am. J. Anat. – 1949. – Vol. 85, № 3. – P. 457–521.
41. 34. The role of kallikrein-related peptidases in prostate cancer: potential involvement in an epithelial to mesenchymal transition / A. K. Whitbread, T. L. Veveris-Lowe, M. G. Lawrence [et al.] // Biol. Chem. – 2006. – Vol. 387, № 6. – P. 707–714.
42. 35. Koblinski J. E. Unraveling the role of proteases in cancer / J. E. Koblinski, M. Ahram, B. F. Sloane // Clin. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 291, № 2. – P. 113–135.
43. 36. Overall C. M. Degradomics: systems biology of the protease web. Pleiotropic roles of MMPs in cancer / C. M. Overall, R. A. Dean // Cancer Metastasis Rev. – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 69–75.
44. 37. Сургова Т. М. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в прогрессии опухолей и во время беременности / Т. М. Сургова, М. В. Сидоренко // Экспериментальная онкология. – 1997. – Т. 19. – С. 7–19.
45. 38. Оглоблина О. Г. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей / О. Г. Оглоблина, Т. И. Арефьева // Биохимия. – 1994. – Т. 3. – С. 340–352.
46. 39. Thiol proteinase inhibitor in the ascitic fluid of sarcoma 180 tumor-bearing mice / N. Itoh, S. Yokota, U. Takagishi [et al.] // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, № 21. – P. 5560–5565.
47. 40. Reijerkerk A. No grip, no growth: the conceptual basis of excessive proteolysis in the treatment of cancer / A. Reijerkerk, E. E. Voest, M. F. Gebbink // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36, № 13. – P. 1695–1705.
48. 41. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer / J. Kos, B. Werle, T. Lah [et al.] // Int. J. Biol. Markers. – 2000. – Vol. 15. – P. 84–89.
49. 42. Локшина Л. А. Роль лизосомных протеиназ в деструкции ткани /
50. Л. А. Локшина, Н. И. Соловьева, В. Н. Орехович // Вопросы медицинской химии. – 1987, № 5. – C. 38–43.
51. 43. Isolation of a tumor cell laminin receptor / N. C. Rao, S. H. Barsky, V. P. Terranova [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1983. – Vol. 111, № 3. – P. 804–808.
52. 44. Duffy M. J. Proteases as prognostic markers in cancer / M. J. Duffy // Clin. Cancer Res. – 1996. – Vol. 2, № 4. – P. 613–618.
53. 45. Garbett E. A. Proteolysis in colorectal cancer / E. A. Garbett, M. W. Reed, N. J. Brown // Mol. Pathol. – 1999. – Vol. 52, № 3. – P. 140–145.
54. 46. Protein levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in tumor extracts as a marker for prognosis and recurrence in patients with gastric cancer / T. Yoshikawa, A. Tsuburaya, O. Kobayashi [et al.] // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 106–113.
55. 47. Enrichment of collagen and gelatin degrading activities in the plasma membranes of human cancer cells / S. Zucker, J. M. Wieman, R. M. Lysik [et al.] // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, № 6. – P. 1608–1614.
56. 48. Ossowski L. In vivo invasion of modified chorioallantoic membrane by tumor cells: the role of cell surface-bound urokinase / L. Ossowski // J. Cell Biol. – 1988. – Vol. 107, № 6. – P. 2437–2445.
57. 49. Trypsins and their role in carcinoma growth / P. Nyberg, M. Ylipalosaari, T. Sorsa [et al.] // Exp. Cell. Res. – 2006. – Vol. 312, № 8. – P. 1219–1228.
58. 50. Веремеенко К. Н. О наличии двух видов ингибиторов трипсина в сыворотке крови человека / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим // Биохимия. – 1964. – № 29. – С. 132–137.
59. 51. Веремеенко К. Н. Роль протеолитических ферментов в регуляции обмена веществ // Биохимия животных и человека. К.: Наукова думка, 1983. – вып. 7. – С. 37–46.
60. 52. Содержание б1-антитрипсина и б2-макроглобулина в сыворотке крови и ее антитриптическая емкость / В. А. Проценко, В. Ф. Веселов, А. В. Проценко [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1982. – Т. 54, № 4. – С. 377–382.
61. 53. Sowaki S. Study on the active type and inactive type of б1-antitrypsin in human serum / S. Sowaki, M. Saito, M. Sugiura // Phys. Chem. Biol. – 1977. – Vol. 21, № 1. – P. 21–24.
62. 54. Влияние ингибиторов плазмы крови на активность сериновых и цистеиновых протеиназ / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, А. И. Терзов [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 35–42.
63. 55. Back N. Effect of aprotinin, EACA and heparin on growth and vasopeptide system of Murphy-Sturm lymphosarcoma / N. Back, R. Steger // Eur. J. Pharmacol. – 1976. – Vol. 38, № 2. – P. 313–319.
64. 56. Latner A. L. Effect of aprotinin on immunological resistance in tumour-bearing animals / A. L. Latner, G. A. Turner // Br. J. Cancer. – 1976. – Vol. 33, № 5. – P. 535–538.
65. 57. Giraldi T. Lysosomal enzyme inhibitors and antimetastatic activity in the mouse T. Giraldi, C. Nisi, G. Sava // Eur. J. Cancer. – 1977. – Vol. 13, № 11. – P. 1321–1333.
66. 58. Whur P. Effect of protease and protease inhibitors on the adhesion of Ehrlich ascites tumour cells to plastic / P. Whur, N. E. Payne, H. Koppel // Exp. Cell Res. – 1974. – Vol. 86, № 2. – P. 422–425.
67. 59. Antimetastatic activity of adriamycin in combinations with proteinase inhibitors in mice / G. Leto, F. M. Tumminello, N. Gebbia [et al.] // Anticancer Res. – 1990. – Vol. 10, № 1. – P. 265–269.
68. 60. Коган Е. А. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте / Е. А. Коган // Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – С. 127–189.
69. 61. Иммуноглобулины / Под ред. Г. Литмена и Р. Гуда; перевод под ред. Каверзневой Е. Д. – М.: Мир, 1981. – 496 с.
70. 62. Кульберг А. Я. Регуляция иммунного ответа / А. Я. Кульберг .– М.: Медицина, 1986. – 224 с.
71. 63. Prahl J. W. Enzymic degradation of the Fc fragment of rabbit immunoglobulin IgG / J. W. Prahl // Biochem. J. – 1967. – Vol. 104, № 2. – P. 647–655.
72. 64. Conformational changes of P-glycoprotein by nucleotide binding / G. Wang, R. Pincheira, M. Zhang [et al.] // Biochem. J. – 1997. – Vol. 328, Pt 3. – P. 897–904.
73. 65. C3 binds with similar efficiency to Fab and Fc regions of IgG immune aggregates / L. C. Antуn, S. Ruiz, E. Barrio [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1994. – Vol. 24, № 3. – P. 599–604.
74. 66. Proteolysis induces increased binding affinity of the monocyte type II FcR for human IgG / J. G. Van de Winkel, R. Van Ommen, T. W. Huizinga [et al.] // J. Immunol. – 1989. – Vol. 143, № 2. – P. 571–578.
75. 67. Кирюхина Д. Н. Методика изучения гетерогенности по изоэлектрическим точкам IgG, IgA и IgM в сыворотке крови человека / Д. Н. Кирюхина, И. Ф. Кирюхин // Лабораторное дело. – 1974, № 9. – С. 549–551.
76. 68. Косик О. Г. Физико-химические особенности иммуноглобулинов сыворотки крови в норме и при различных заболеваниях: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия” / О. Г. Косик. – М., 1991. – 32 с.
77. 69. Delves P. The immune system. First of two parts / P. Delves, I. Roitt // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 6. – P. 37–49.
78. 70. Spiro R. G. Protein glycosylation: nature, distribution, enzymatic formation, and disease implications of glycopeptide bonds / R. G. Spiro // Glycobiology. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 43–56.
79. 71. Теория и практика иммуноферментного анализа / [А. М. Егоров, А. П. Осипов, Б. Б. Дзантиев и др.]. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.
80. 72. Structural analysis of human IgG-Fc glycoforms reveals a correlation between glycosylation and structural integrity / S. Krapp, Y. Mimura, R. Jefferis [et al.] // J. Mol. Biol. – 2003. – Vol. 325, № 5. – P. 979–989.
81. 73. Фаллер Д. Молекулярная биология клетки / Д. Фаллер, Д. Шилдс; пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН И. Б. Збарского. – М.: Бином, 2003. – 268 с.
82. 74. Хьюз Р. Гликопротеины / Р. Хьюз; пер. с англ. Н. Д. Габриэлян. – М.: Мир, 1985. – 144 с.
83. 75. Kobata A. Function and pathology of the sugar chains of human immunoglobulin G / A. Kobata // Glycobiology. – 1990. – Vol. 1, № 1. – P. 5–8.
84. 76. Dwek R. A. Glycobiology: the function of sugar in the IgG molecule / R. A. Dwek, A. C. Lellouch, M. R. Wormald // J. Anat. – 1995. – Vol. 187 (Pt 2). – P. 279–292.
85. 77. Youings A. Site-specific glycosylation of human immunoglobulin G is altered in four rheumatoid arthritis patients / A. Youings, S. Chang, R. Dwek [et al.] // Biochem. J. – 1996. – Vol. 314. – P. 621–630.
86. 78. Glycosylation of the variable region of immunoglobulin G – site specific maturation of the sugar chains / T. Endo, A. Wright, S. Morrison [et al.] // Mol. Immunol. – 1995. – Vol. 32, № 13. – P. 931–940.
87. 79. The glycosylation of human serum IgD and IgE and the accessibility of identified oligomannose structures for interaction with mannan-binding lectin / J. Arnold, C. Radcliffe, M. Wormald [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173, № 11. – P. 6831–6840.
88. 80. Сыкулев Ю. К. Углеводные компоненты иммуноглобулинов: структура и биологическое значение / Ю. К. Сыкулев, Т. В. Еронина // Успехи современной биологии. – 1990. –Т. 110, № 2. – С. 204–218.
89. 81. A comparative study of the N-linked oligosaccharide structures of human IgG subclass proteins / R. Jefferies, J. Lund, H. Mizutani [et al.] // Biochem. J. – 1990. – Vol. 268, № 3. – P. 529–537.
90. 82. Winkelhake J. L. Aglycosylantibody. Effects of exoglycosidase treatments on autochthonous antibody survival time in the circulation / J. L. Winkelhake, G. L. Nicolson // J. Biol. Chem. – 1976. – Vol. 251, № 4. – P. 1074–1080.
91. 83. Гликозилированные протеины / [В. А. Галенок, П. Н. Боднар, В. Е. Диккер и др.] – Новосибирск: Наука, 1989. – 257 с.
92. 84. Писаренко А. П. Курс органической химии / А. П. Писаренко, З. Я. Хавин. – М.: Высшая школа, 1975. – 512 с.
93. 85. Артериальная гипертензия и метаболический синдром Х / А. М. Шилов, М. В. Чубаров, М. В. Мельник [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2003, № 21. – C. 1145–1150.
94. 86. Physiological changes in circulating mannose levels in normal, glucose-intolerant, and diabetic subjects / H. Sone, H. Shimano, H. Ebinuma [et al.] // Metabolism. – 2003. – Vol. 52, № 8. – P. 1019–1027.
95. 87. Pitkдnen O. M. Metabolic syndrome is associated with changes in D-mannose metabolism / O. M. Pitkдnen, H. Vanhanen, E. Pitkдnen // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1999. – Vol. 59, № 8. – P. 607–612.
96. 88. Pitkдnen E. Enzymatic determination of unbound D-mannose in serum / E. Pitkдnen, O. Pitkдnen, L. Uotila // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 35. – P. 761–766.
97. 89. Akazawa S. Relationships between glucose and mannose during late gestation in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus: concurrent concentrations in maternal plasma and amniotic fluid / S. Akazawa, B. E. Metzger, N. Freinkel // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – Vol. 62, № 5. – P. 984–989.
98. 90. Determination of D-mannose in plasma by HPLC / T. Taguchi, I. Miwa, T. Mizutani [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 181–183.
99. 91. Maury C. P. Carbohydrate patterns of endoscopic mucosal biopsies in cancer of the stomach and chronic gastritis / C. P. Maury // Clin. Chim. Acta. – 1982. – Vol. 126, № 2. – P. 155–159.
100. 92. Fasting serum glucose level and gastric cancer risk in a nested case-control study / J. K. Jun, J. Gwack, S. K. Park [et al.] // J. Prev. Med. Pub. Health. – 2006. – Vol. 39, № 6. – P. 493–498.
101. 93. Lapolla A. Mass spectrometry of advanced glycation end products / A. Lapolla, E. Basso, P. Traldi // Adv. Clin. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 165–217.
102. 94. Frolov A. Solid-phase synthesis of glucose-derived Amadori peptides / A. Frolov, D. Singer, R. Hoffmann // J. Pept. Sci. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 862–867.
103. 95. Ролик И. С. К вопросу об истории онкологических показаний экстрактов омелы белой ХЕЛИКСОР в инъекциях (по материалам книги “Омела белая в онкологии” немецких авторов Н. Кинле и А. Кине) / И. С. Ролик., А. И. Завадская // Натуротерапия и гомеопатия. – 2006. – № 1. – С. 14–24.
104. 96. Campbell P. A. Stimulation of B cells, but not T cells or thymocytes, by a sialic acid-specific lectin / P. A. Campbell, A. L. Hartman, C. A. Abel // Immunology. – 1982. – Vol. 45, № 1. – P. 155–162.
105. 97. Kanan R. M. Lectin immunoassay for macrophage-activating factor (Gc-MAF) produced by deglycosylation of Gc-globulin: evidence for noninducible generation of Gc-MAF / R. M. Kanan, D. B. Cook, H. K. Datta // Clin. Chem. – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 412–424.
106. 98. Novel antibody-lectin enzyme-linked immunosorbent assay that distinguishes prion proteins in sporadic and variant cases of Creutzfeldt-Jakob disease / T. Pan, R. Li, B. S. Wong [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 1118–1126.
107. 99. Калинин Н. Л. Метод оценки углеводспецифичного взаимодействия иммуноглобулинов с биотинилированными лектинами / Н. Л. Калинин, М. Н. Кулякина // Прикладная биохимия и микробиология. – 1998. – № 1. – С. 66–69.
108. 100. Lectin ELISA for the c-erb-B2 tumor marker protein p185 in patients with breast cancer and controls / D. B. Cook, A. A. Bustamam, I. Brotherick [et al.] // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 292–295.
109. 101. Кульберг А. Я. Сывороточный IgG как ингибитор лектинов: новый подход к изучению функционального взаимодействия факторов естественного и приобретенного иммунитета / А. Я. Кульберг, Ю. В. Беркун // Молекулярная иммунология и иммуногенетика. – 1998. – № 1. – С. 7–10.
110. 102. Rother K. The Comlement System / K. Rother, G. Till, G. Hдnsh. – Heidelberg: Springer, Germany, 1998. – 564 p.
111. 103. Mannose-binding lectin (MBL) mutants are susceptible to matrix metalloproteinase proteolysis: potential role in human MBL deficiency / G. S. Butler, D. Sim, E. Tam [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 20. – P. 17511–175119.
112. 104. Шаназаров Н. А. Рак желудка / Н. А. Шаназаров. (Учебное пособие Уральской Государственной медицинской академии дополнительного образования). – Челябинск, 2001. – 29 с.
113. 105. Слинчак С. М. Рак желудка. – К.: Здоров’я, 1972. – 200 с.
114. 106. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992 / J. D. Roder, K. Bцttcher, J. R. Siewert [et al.] // Cancer. – 1993. – Vol. 72, № 7. – P. 2089–2097.
115. 107. Пат. 2237901 Российская Федерация. (51) 7 G01N33/68. Способ прогнозирования возможности выполнения радикальной или условно-радикальной операции / Афанасьева А. Н., Евтушенко В. А; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра СО РАМН. – № 2003124450; заявл. 05.08.03; опубл. 10.10.04. – Бюл. № 12.
116. 108. Phosphorylation of ephrin-B1 regulates dissemination of gastric scirrhous carcinoma / M. Tanaka, R. Kamata, M. Takigahira [et al.] // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171, № 1. – P. 68–78.
117. 109. Protein levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in tumor extracts as a marker for prognosis and recurrence in patients with gastric cancer / T. Yoshikawa, A. Tsuburaya, O. Kobayashi [et al.] // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 106–113.
118. 110. Klaamas K. Impact of Helicobacter pylori infection on the humoral immune response to MUC1 peptide in patients with chronic gastric diseases and gastric cancer / K. Klaamas, O. Kurtenkov, S. von Mensdorff-Pouilly // Immunol. Invest. – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 371–386.
119. 111. Expression of MMP-9 and TIMP-1 as prognostic markers in gastric carcinoma / M. De Mingo, A. Morбn, A. Sбnchez-Pernaute [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54, № 73. – P. 315–319.
120. 112. Unfavorable prognostic value of human kallikrein 7 quantified by ELISA in ovarian cancer cytosols / S. J. Shan, A. Scorilas, D. Katsaros [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52, № 10. – P. 1879–1886.
121. 113. Нешкова Е. А. Гранулоцитарные сериновые протеиназы и их действие на калликреин-кининовую систему плазмы крови человека: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия” / Е. А. Нешкова. – М., 1994. – 18 с.
122. 114. Аскаров Т. А. Характеристика иммунного статуса при патологиях желудочно-кишечного тракта и других вторичных иммунодефицитных состояниях и пути их коррекции: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.36 “Аллергология и иммунология” / Т. А. Аскаров. – Ташкент, 2007. – 38 с.
123. 115. Ultrastructural localization of plasma membrane-associated urokinase-type plasminogen activator at focal contacts / J. Pollanen, K. Hedman, L. S. Nielsen [et al.] // J. Cell. Biol. – 1988. – Vol. 106, № 1. – P. 87–95.
124. 116. Isolation of an immunosuppressive peptide fraction from the serum of cancer patients / R. B. Nimberg, A. H. Glasgow, J. O. Menzoian [et al.] // Cancer Res. – 1975. – Vol. 35, № 6. – P. 1489–1494.
125. 117. Carlsson S. Fibrinogen degradation products in serum from patients with cancer / S. Carlsson // Acta Chir. Scand. – 1973. – Vol. 139, № 6. – P. 499–502.
126. 118. Rubin H. Systemic effects of cancer: role of multiple proteases and their toxic peptide products / H. Rubin // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol. 11, № 7. – P. 221–228.
127. 119. Харченко В. З. Экспериментальное обоснование патогенетической фармакотерапии турникетного шока антипротеиназными средствами: дисс…д-ра. мед. наук: 14.00.25; 14.00.16. / Харченко Владимир Захарович. Киевский научно-исследовательский ин-т фармакол. и токсикол. – К., 1990. – 241 с.
128. 120. Inactivation of blood plasma alpha 1-proteinase inhibitor as affected by 2 splenic thiol proteinases active in a neutral medium / L. A. Lokshina, N. V. Golubeva, F. S. Baranova [et al.] // Biull. Eksp. Biol. Med. – 1987. – Vol. 103, № 6. – P. 662–664.
129. 121. ROC analysis of diagnostic performance utilizing serum antiproteases in cancer patients / J. Millan, A. Lorenzo, P. Gallurt [et al.] // Int. J. Biol. Markers. – 1988. – Vol. 3, № 3. – P. 203–205.
130. 122. Serum alpha-1-proteinase inhibitor with abnormal properties in ovarian cancer / S. Thompson, E. Wong, B. M. Cantwell [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1990. – Vol. 193, № 1-2. – P. 13–25.
131. 123. Thompson S. Fucosylated forms of alpha-1-antitrypsin that predict unresponsiveness to chemotherapy in ovarian cancer / S. Thompson, D. Guthrie, G. A. Turner // Br. J. Cancer. – 1988. – Vol. 58, № 5. – P. 589–593.
132. 124. Bernacka K. The levels of alpha 1-antitrypsin and alpha 1-antichymotrypsin in the sera of patients with gastrointestinal cancers during diagnosis / K. Bernacka, A. Kuryliszyn-Moskal, S. Sierakowski // Cancer. –1988. – Vol. 62, № 6. – P. 1188–1193.
133. 125. Bernacka K. Serum alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin after surgical treatment and during postoperative clinical course of human gastric cancer / K. Bernacka, A. Kuryliszyn-Moskal, P. A. Klimiuk // Neoplasma. – 1993. – Vol. 40, № 2. – P. 111–116.
134. 126. Proteomic analysis revealed a strong association of a high level of alpha1-antitrypsin in gastric juice with gastric cancer / K. Lee, M. Kye, J. S. Jang [et al.] // Proteomics. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 3343–3352.
135. 127. Barrett A. J. The interaction of alpha 2-macroglobulin with proteinases. Characteristics and specificity of the reaction, and a hypothesis concerning its molecular mechanism / A. J. Barrett, P. M. Starkey // Biochem. J. – 1973. – Vol. 133, № 4. – 709–724.
136. 128. James K. А-2-macroglobulin and its possible role in immunosystems / K. James // Trend. Bull. Sci. – 1980. – Vol. 5. – P. 43–47.
137. 129. Веремеенко К. Н. б2-макроглобулин: структура, физиологическая роль и клиническое значение / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, В. Е. Досенко // Лаб. диагностика. – 2000. – № 2. – С. 3–9.
138. 130. Home C. H. W. Detection of pregnancy-associated а2-macroglobulin, an immunosupressive agent, in IgA producing plasma cells and bodi secretions / C. H. W. Home, S. S. Armstrong, A. W. Thomson [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1983. – Vol. 5. – P. 634–638.
139. 131. Осипов В. Д. Роль неспецифических опухолевых маркеров и клинико-морфологических показателей в диагностике и лечении предрака и раннего рака гортани: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.14 “Онкология” / В. Д. Осипов. – Томск, 2006. – 23 с.
140. 132. Activated alpha(2)-macroglobulin induces cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation by LRP-1 in the J774 macrophage-derived cell line / G. R. Bonacci, L. C. Cбceres, M. C. Sбnchez [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 2007. – Vol. 460, № 1. – P. 100–106.
141. 133. Expression of the alpha 2-macroglobulin receptor on human neoplastic fibroblastoid cells / M. Grofova, J. Matoska, J. Bies [et al.] // Neoplasma. – 1995. – Vol. 42, № 3. – P. 97–103.
142. 134. Белки острой фазы (а2-макроглобулин и IgG) в сыворотке крови при воспалительных опухолеподобных поражениях придатков матки и опухолях яичников / Л. Г. Баженова, С. В. Шрамко, В. Н. Зорина [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2006. – № 1. – С. 71–74.
143. 135. Галич И. П. Изменение гликозилирования при онкогенезе и развитии других патологических процессов / И. П. Галич, Н. В. Евтушенко // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 4–9.
144. 136. Alteration of N-acetylglucosaminyltransferases in pancreatic carcinoma / B. C. Nan, D. M. Shao, H. L. Chen [et al.] // Glycoconj. J. – 1998. –Vol. 15, № 10. – P. 1033–1037.
145. 137. Novel method for quantifying alpha(1-3)-L-fucosyltransferase activity in serum / T. Tachikawa, S. Yazawa, T. Asao [et al.] // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37, № 12. – P. 2081–2086.
146. 138. Significance and prognostic value of lysosomal enzyme activities measured in surgically operated adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and squamous cell carcinomas of the lower third of esophagus / A. Altorjay, B. Paal, N. Sohar [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 37. – P. 5751–5756.
147. 139. Laferte S. Purification of two glycoproteins expressing beta 1-6 branched Asn-linked oligosaccharides from metastatic tumour cells / S. Laferte, J. W. Dennis // Biochem. J. – 1989. – Vol. 259, № 2. – P. 569–576.
148. 140. Dennis J. W. Glycoprotein glycosylation and cancer progression / J. W. Dennis, M. Granovsky, C. E. Warren // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1473, № 1. – P. 21–34.
149. 141. Increase of beta 1-6-branched oligosaccharides in human esophageal carcinomas invasive against surrounding tissue in vivo and in vitro / R. Takano, M. Nose, T. Nishihira [et al.] // Am. J. Pathol. – 1990. – Vol. 137, № 5. – P. 1007–1011.
150. 142. Evidence that beta 1-6 branched Asn-linked oligosaccharides on metastatic tumor cells facilitate invasion of basement membranes / S. Yagel, R. Feinmesser, C. Waghorne [et al.] // Int. J. Cancer. – 1989. – Vol. 44, № 4. – P. 685–690.
151. 143. Пащенко С. Н. Частота встречаемости рецепторов арахиса (PNA) в опухоли больных карциномой молочной железы в зависимости от клинико-патогенетичской формы / С. Н. Пащенко, Н. А. Волошин, Н. Н. Левик // 10-й з'їзд онкологів України. – Київ, 2001. Матеріали з'їзду. – С. 49.
152. 144. Определение рецепторов к лектину завязи пшеницы (WGA) в опухоли у больных раком желудка / А. В. Бутаев, Н. А. Волошин, А. И. Згурский [и др.] // 10-й з'їзд онкологів України. – Київ, 2001. Матеріали з'їзду. – С. 34.
153. 145. The relation of serum anti-TF, Tn and alpha-Gal IgG antibody levels to cancer progression and histopathological grading / E. P. Smorodin, O. A. Kurtenkov, B. L. Sergeyev [et al.] // Exp. Oncol. – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 270–273.
154. 146. Inhibitors of carbohydrate processing: a new class of anticancer agents / P. E. Goss, M. A. Baker, J. P. Carver [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1995. – Vol. 1, № 9. – P. 935 – 944.
155. 147. Phase IB clinical trial of the oligosaccharide processing inhibitor swainsonine in patients with advanced malignancies / P. E. Goss, C. L. Reid, D. Bailey [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1997. – Vol. 3, № 7. – P. 1077–1086.
156. 148. Structural determination of N-linked carbohydrates by matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry following enzymatic release within sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide electrophoresis gels: application to species-specific glycosylation of alpha1-acid glycoprotein / B. Kьster, A. P. Hunter, S. F. Wheeler [et al.] // Electrophoresis. – 1998. – Vol. 19, № 11. – P. 1950–1959.
157. 149. Abnormally-fucosylated haptoglobin: a cancer marker for tumour burden but not gross liver metastasis / S. Thompson, B. M. Cantwell, C. Cornell // Br. J. Cancer. – 1991. – Vol. 64, № 2. – P. 386–390.
158. 150. Гетерогенность гликопротеиновых фракций сыворотки крови у животных с перевивными опухолями / Т. М. Сургова, М. В. Сидоренко, И. П. Галич [и др.] // Экспериментальная онкология. – 2000. – Т. 22, № 3. – С. 148–152.
159. 151. Koide N. Recognition of IgG by Fc receptor and complement: effects of glycosidase digestion / N. Koide, T. Muramatsu, M. Nose // Biochem. and Biophys. Res. Communs. – 1977. – Vol. 75, № 4. – P. 838–844.
160. 152. Raju T. S. Glycosylation in the Fc domain of IgG increases resistance to proteolytic cleavage by papain / T. S. Raju, B. J. Scallon // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 341, № 3. – P. 797–803.
161. 153. Addition of в1-6 GlcNAc branching to the oligosaccharide attached to Asn 772 in the serine protease domain of matriptase plays a pivotal role in its stability and resistance against trypsin / S. Ihara, E. Miyoshi, S. Nakahara [et al.] // Glycobiology. – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 139–146.
162. 154. Plasma membrane-associated cysteine proteinases in human and animal tumors / B. F. Sloane, J. Rozhin, J. S. Hatfield [et al.] // Exp. Cell. Biol. – 1987. – Vol. 55, № 4. – P. 209–224.
163. 155. Matrix metalloproteinases in multiple myeloma / E. Van Valckenborgh, K. Asosingh, I. Van Riet [et al.] // Cancer Ther. – 2004. – Vol. 2. – P. 29–38.
164. 156. Виха Г. В. Ингибирование эндогенных протеиназ в препаратах моноклональных антител / Г. В. Виха, Т. Н. Филатова, Е. Д. Каверзнева // Биоорганическая химия. – 1993. – Т. 19, № 1. – С. 21–32.
165. 157. Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma / G. Merlini, V. Perfetti, P. G. Gobbi [et al.] // Br. J. Haematol. – 1993. – Vol. 83, № 4. – P. 595–601.
166. 158. Голенков А. К. Множественная миелома / А. К. Голенков, В. Н. Шабалин. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 1995. – 144 с.
167. 159. Гистология, цитология и эмбриология / Под ред. О. В. Волковой, Ю. К. Елецкого. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
168. 160. Structural and numerical variations of the carbohydrate moiety of immunoglobulin / T. Mizuochi, T. Taniguchi, A. Shimizu [et al.] // G. J. Immunol. – 1982. – Vol. 129, № 5. – P. 2016–2020.
169. 161. Готтшлак А. Гликопротеины. – М.: Мир, 1969. – Т. 2. – 300 с.
170. 162. A study of human immunoglobulin (IgG and IgE) glycosylation by the interaction with lectins / L. Hajdukovic-Dragojlovic, M. Nesic, K. Cuperlovic [et al.] // Academic Press, San Diego, London, Boston. – 1997. – P. 221–223.
171. 163. Dalziel M. Lectin analysis of human immunoglobulin G N-glycan sialylation / M. Dalziel, I. McFarlane, J. S. Axford // Glycoconj. J. – 1999. – Vol. 16, № 12. – P. 801–807.
172. 164. Acquisition of potential N-glycosylation sites in the immunoglobulin variable region by somatic mutation is a distinctive feature of follicular lymphoma / D. Zhu, H. McCarthy, C. H. Ottensmeier [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99, № 7. – P. 2562–2568.
173. 165. Андреева Н. Е. Иммуноглобулинопатии / Н. Е. Андреева, Е. В. Чернохвостова. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
174. 166. Carbohydrate analysis of immunoglobulin G myeloma proteins by lectin and high performance liquid chromatography: role of glycosyltransferases in the structures / T. Nishiura, S. Fujii, Y. Kanayama [et al.] // Cancer Res. – 1990. – Vol. 50, № 17. – P. 5345–5350.
175. 167. Endo T. Structural study of the carbohydrate moieties of two human immunoglobulin subclasses (IgG2 and IgG4) / T. Endo, N. Kochibe, A. Kobata // Glycoconj. J. – 1989. – Vol. 6, № 1. – P. 57–66.
176. 168. Sanders P. W. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney // J. Lab. Clin. Med. – 1994. – Vol. 124. – P. 484–488.
177. 169. Sox H. Attachment of carbohydrate to the variable region of myeloma immunoglobulin light chains / H. C. Jr. Sox, L. Hood // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1970. – Vol. 66, № 3. – P. 975–982.
178. 170. Localization of the carbohydrate within the variable region of light and heavy chains of human gamma g myeloma proteins / H. L. Spiegelberg, C. A. Abel, B. G. Fishkin [et al.] // Biochemistry. – 1970. – Vol. 9, № 21. – P. 4217–4223.
179. 171. Structures of the carbohydrate moieties of two monoclonal human lambda-type immunoglobulin light chains / T. Ohkura, T. Isobe, K. Yamashita [et al.] // Biochemistry. – 1985. – Vol. 24, № 2. – P. 503–508.
180. 172. Differential glycosylation of Bence Jones protein and kidney impairment in patients with plasma cell dyscrasia / T. Kagimoto, H. Nakakuma, H. Hata [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1997. – Vol. 129, №2. – P. 217–223.
181. 173. Дьюри Б. Г. М. Множественная миелома и родственные моноклональные гаммапатии. Последние достижения. / Б. Г. М. Дьюри // Современная гематология и онкология. – М.: Медицина. – 1987. – С. 244–290.
182. 174. Multiple myeloma presenting with a paraspinal tumor and malignant effusion: case report / L. Y. Yang, J. C. Wu, S. L. Wong [et al.] // Changgeng. Yi. Xue. Za. Zhi. – 1999. – Vol. 22, №2. – P. 293–298.
183. 175. Pleural effusion as an initial manifestation of multiple myeloma / H. Archana, M. D. Deshpande, M. Maitreyee et al. // Acta Cytologica. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 103–104.
184. 176. Pleural and pericardial effusion as the first sign of multiple myeloma / M. Andre, J. Ponsonnaille, J. L. Kemeny [et al.] // Ann. Med. Interne (Paris). – 1999. – Vol. 150, № 5. – P. 443–445.
185. 177. Pleural malignant mesothelioma complicated by multiple myeloma / K. Kuribayashi, D. Ihaku, H. Nakamura [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 1999. – Vol. 37, № 6. – P. 471–475.
186. 178. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов / [Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко и др.] – К.: Наукова Думка. – 1993. – 174 с.
187. 179. A case of Bens-Jones protein – lambda positive multiple myeloma complicated by abnormal plasma cells in pleural effusion / T. Shirai, I. Hashizume, N. Kasasamatsu [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkaki Zasshi. – 1998. – Vol. 36, № 2. – P. 176–181.
188. 180. Meoli A. Myelomatous pleural effusion / A. Meoli, S. Willsie, R. Fiorella // South Med. J. – 1997. – Vol. 90, № 1. – P. 65–68.
189. 181. Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells / I. Dobrzyсska, B. Szachowicz-Petelska, S. Sulkowski [et al.] // Mol. Cell Biochem. – 2005. – Vol. 276, № 1–2. P. 113–119.
190. 182. Charge-dependent targeting: results in six tumor cell lines / M. Mбrquez., S. Nilsson, L. Lennartsson [et al.] // Anticancer Res. – 2004. – Vol. 24, № 3a. – P. 1347–1351.
191. 183. Immunological tumour profile: organ-specific carcinoma diagnosis in patients employing the macrophage electrophoretic mobility test / M. Mьller, J. Irmscher, R. Fischer [et al.] // Cancer Lett. – 1977. – Vol. 2, № 3. – P. 139–145.
192. 184. Narayanan S. Sialic acid as a tumor marker / S. Narayanan // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1994. – Vol. 24, № 4. – P. 376–384.
193. 185. Fukushima Y. Voltage-gated Ca2+ channel in mouse myeloma cells / Y. Fukushima, S. Hagiwara // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1983. – Vol. 80, № 8. – P. 2240–2242.
194. 186. Curran S. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis / S. Curran, G. I. Murray // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36, № 13. – P. 1621 – 1630.
195. 187. Hamacher S. Extracellular matrix – from basic research to clinical significance. An overview with special consideration of matrix metalloproteinases / S. Hamacher, S. Matern, E. Roeb // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2004. – Vol. 129, № 38. – P. 1976–1980.
196. 188. Sloane B. F. Cysteine proteinases and metastasis / B. F. Sloane, K. V. Honn // Cancer Metastasis Rev. – 1984. – Vol. 3, №3. – P. 249–263.
197. 189. Грабар П. Иммуноэлектрофоретический анализ / П. Грабар, П. Буртэн. – М.: Иностранная литература, 1963. – 212 с.
198. 190. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications / Part I. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. – Geneva. – 1999. – 59 p.
199. 191. World Health Organization nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // Circulation. – 1979. – Vol. 59. – P. 607–609.
200. 192. Пасхина Т. С. Калликреиноген сыворотки крови человека. Метод определения и некоторые свойства / Т. С. Пасхина, В. Л. Доценко, Е. И. Блинникова // Биохимия. – 1973. – Т. 38, № 2. – С. 420–423.
201. 193. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / О. Г. Оглоблина, Л. В. Платонова, Л. В. Мясникова [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1980. – Т. 3. – С. 387–392.
202. 194. Нартикова В. Ф. Унифицированный метод определения активности α1-антитрипсина и α2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Вопр. мед. химии. – 1979. – Т. 25, № 4. – С. 494–499.
203. 195. Гааль Э. Электрофорез в разделении биологических макромолекул / Э. Гааль, Г. Медьеши, Л. Верецкеи; пер. с англ. под ред. профессора В. И. Розенгарта. – М.: Мир, 1982. – 448 с.
204. 196. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля; пер. с англ. А. П. Тарасов. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
205. 197. Пат. 2007 04768. Україна, МПК А61В 5/145. Спосіб визначення глікозування імуноглобулінів / Петросян А. М. Патент на корисну модель; заявник і патентовласник Крымский державний медичний університет. – № 26221; заявл. 27.04.07; опубл. 10.09.07. – Бюл. № 14.
206. 198. Trowbridge I. S. Isolation and chemical characterization of a mitogenic lectin from Pisum sativum // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, № 18. – P. 6004–6012.
207. 199. Исследование взаимодействия иммуноглобулинов G с мелиттином методом иммуноферментного анализа / Н. В. Ширяев, В. В. Ширяев, А. М. Ефименко и др. // Експериментальна та клінічна фізіологія. – 2005. – №4. – С. 7–11.
208. 200. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринки. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2003. – 432 с.
209. 201. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
210. 202. Петросян А. М. Протеиназ-ингибиторная система в патогенезе и определении тяжести заболевания у больных раком желудка / А. М. Петросян, В. З. Харченко // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 303–306.
211. 203. Метод оценки тяжести развития онкологического процесса на основе анализа протеаз-ингибиторного потенциала сыворотки крови больных раком желудка / А. М. Петросян, А. В. Британ-Волченко, Д. Л. Сакун и др. // Бюллетень VI читань ім. В. В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження. Одесса, 2007. – 132 с.
212. 204. Пат. 2007 09633. Україна. МПК А61N 5/10. Спосіб прогнозування віддалених метастазів при раку шлунку / Петросян А. М., Харченко В. З. Патент на корисну модель; заявник і патентовласник Крымский державний медичний університет. – № 28915; заявл. 27.08.07; опубл. 25.12.07. – Бюл. № 21.
213. 205. Петросян А. М. Определение активности протеаз и ингибиторного потенциала в сыворотке крови больных раком желудка и множественной миеломой / А. М. Петросян, В. З. Харченко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. Симферополь, 2006. – Т. 142, часть 3. – С. 241.
214. 206. Petrosyan A. M. Serum IgG-paraproteins glycosylation and activity of proteinases and inhibitors of proteinases in patients with multiple myeloma / A. M. Petrosyan // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 194–201.
215. 207. Агафонова Н. В. Иммуноферментный анализ лектина зародышей пшеницы / Н. В. Агафонова, Н. В. Любимова, В. Д. Щербухин // Прикладная биохимия и микробиология. – 1994. – Т. 30, №3. – С. 471–476.
216. 208. Петросян А. М. Лектиноферментный анализ как метод оценки гликозилирования иммуноглобулинов / А. М. Петросян, А. В. Британ // Украинский биохимический журнал. – 2006. – Т. 78, № 4. – С. 125–133.
217. 209. Tumor lysis syndrome / R. Jeddi, Y. Ben Abdennebi, B. Allani [et al.] // Tunis Med. – 2007. – Vol. 85, № 2. – P. 174–1766.
218. 210. Tumor lysis syndrome in the course of neoplastic disease of hematopoietic system in children / H. Bubaіa, D. Soсta-Jakimczyk, A. Kaіmuk [et al.] // Wiad Lek. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 304–308.
219. 211. Ушаков А. В. Гликозилирование иммуноглобулинов G человека при инфаркте миокарда и сахарном диабете / А. В. Ушаков, А. М. Петросян, К. А*.* Ефетов // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 8, № 4. – С. 150–159.
220. 212. Ефетов К. А. Диагностика парапротеинемических гемобластозов с помощью преципитирующих моноклональных антител / К. А. Ефетов, А. М. Петросян, Е. В. Паршкова // 2 съезд онкологов стран СНГ, Киев, май 2000. Тез. докл. – Киев, 2000. – С. 1271.
221. 213. Ильясов Р. К. Обнаружение IgG-парапротеина в плевральном экссудате при множественной миеломе / Р. К. Ильясов, Е. В. Паршкова, А. М. Петросян [и др.] // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 38 – 42.
222. 214. Петросян А. М. Исследование гликозилирования парапротеинов и анализ их электрофоретической подвижности у больных множественной миеломой / А. М. Петросян // Український медичний часопис. – 2006. – Т. 53, № 3. – С. 106 – 111.
223. 215. Петросян А. М. Гликозилирование иммуноглобулинов G сыворотки крови больных раком желудка и их устойчивость к трипсиновому гидролизу на фоне сывороточной активности протеиназ-ингибиторной системы / А. М. Петросян // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 138–142.
224. 216. Vauhkonen M. Pathology and molecular biology of gastric cancer / M. Vauhkonen, H. Vauhkonen, P. Sipponen // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 651–674.
225. 217. Meining A. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer / A. Meining, B. Riedl, M. Stolte // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55, № 10. – P. 770–773.
226. 218. Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells / M. C. Ryan, M. Hering, D. Peckham [et al.] // J. Mol. Cancer Ther. – 2007. – Vol. 6, № 11. – P. 3009–3018.
227. 219. Two year investigation of glycosylation profiles in serum IgG from a patient with multiple myeloma / T. Oita, H. Yagi, A. Yamashiro [et al.] // Rinsho Byori. – 2007. – Vol. 55, № 7. – P. 626–629.
228. 220. Role of hepatocyte growth factor/c-Met signaling in regulating urokinase plasminogen activator on invasiveness in human hepatocellular carcinoma: a potential therapeutic target / K. H. Lee, E. Y. Choi, M. S. Hyun [et al.] // Clin. Exp. Metastasis. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 89–96.
229. 221. Ossovskaya V. S. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease / V. S. Ossovskaya, N. W. Bunnett // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84, № 2. – P. 579 – 621.
230. 222. Camerer E. Protease signaling in tumor progression / E. Camerer // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 120, № 2. – P. 75–81.
231. 223. Cytokines modulate expression of cell-membrane complement inhibitory proteins in human lung cancer cell lines / S. Varsano, L. Rashkovsky, H. Shapiro [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. –1998. – Vol. 19, № 3. – P. 522–529.
232. 224. Бережная Н. М. Система интерлейкинов и рак / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – К.: Диа, 2000. – 224 с.
233. 225. Ovarian cancer is associated with changes in glycosylation in both acute-phase proteins and IgG / R. Saldova, L. Royle, C. M. Radcliffe [et al.] // Glycobiology. – 2007. – Vol. 17, № 12. – P. 1344–1356.
234. 226. Study of serum haptoglobin and its glycoforms in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a glycoproteomic approach / I. L. Ang, T. C. Poon, P. B. Lai [et al.] // J. Proteome Res. – 2006. – Vol. 5, № 10. – P. 2691–2700.
235. 227. Иммунологическая инженерия / Под ред. Д. У. Джирша – М.: Медицина, 1982. – 416 с.
236. 228. Nossal G. J. The cellular and molecular basis of immunological tolerance / G. Nossal // Essays Fundam. Immunol. – 1973. – № 1. – P. 28–43.
237. 229. Elkins W. L. Transplantation tolerance and enhancement. Concepts and questions / W. L. Elkins, I. Hellstrцm, K. E. Hellstrцm // Transplantation. – 1974. – Vol. 18, № 1. – P. 38–45.
238. 230. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases / M. B. Amin, C. L. Corless, A. A. Renshaw [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1997. – Vol. 21, № 6. – P. 621–635.
239. 231. Zini L. Tumour necrosis in chromophobe renal cell carcinoma: A clinical data to distinguish aggressive variant / L. Zini, X. Leroy, L. Lemaitre // Eur. J. Surg. Oncol. – 2007. – Nov 6.
240. 232. Покровский А. А. Лизосомы / А. А. Покровский, В. А. Тутельян. – М.: Наука, 1976. – 382 с.
241. 233. Tabuchi M. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia may associate with the adenoma-carcinoma transition in colorectal epithelial cells / M. Tabuchi, J. Kitayama, H. Nagawa // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Aug 6.
242. 234. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk / P. Stattin, O. Bjцr, P. Ferrari [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 561–567.
243. 235. Бессмельцев С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. – Санкт-Петербург: Диалект, 2004. – 448 с.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>