

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>

Альфа-2-макроглобулин слезной жидкости: шаг в диагностике опухолей слезной железы

А.Г. Амирян^{1,2✉}, С.В. Саакян^{1,2}, М.Ю. Гусакова¹, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹¹ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучить активность белка острой фазы воспаления альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в слезной жидкости (СЖ) у больных с различными морфологическими вариантами опухолей слезной железы (ОСЖ). **Материал и методы.** В исследование вошли 33 пациента с морфологически верифицированным диагнозом ОСЖ. Для сравнительной оценки дополнительно набрана группа контроля (здоровые лица). Забор СЖ проводили из обоих глаз до операции с помощью фильтровальной бумаги. Активность $\alpha 2$ -МГ определяли ферментативным методом. **Результаты.** При эпителиальных опухолях СЖ — плеоморфной аденоме и раке СЖ — повышена активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ на стороне поражения по сравнению с контролем. При этом в 67 % ($n = 4$) случаев рака СЖ отмечена тенденция к увеличению активности $\alpha 2$ -МГ также и на здоровой стороне. При лимфомах СЖ значимых отличий от нормы в активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ как на стороне опухоли, так и на здоровой стороне не выявлено. Активность $\alpha 2$ -МГ не зависела от объема опухоли и особенностей клинической картины. У больных раком СЖ с длительностью анамнеза более 10 мес выявлены высокие показатели активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ на контралатеральной здоровой стороне. **Заключение.** Впервые проведенная оценка активности белка $\alpha 2$ -МГ в СЖ выявила ее характерные особенности при различных морфологических вариантах ОСЖ. Поиск биохимических маркеров в СЖ открывает новые возможности для изучения патогенеза опухолей данной категории, что может способствовать разработке персонализированной терапии. Полученные данные позволяют улучшить диагностику ОСЖ и могут быть применены в клинической практике в системе комплексной диагностики на этапе предоперационной подготовки.

Ключевые слова: слезная железа; новообразования слезной железы; опухоли слезной железы; $\alpha 2$ -макроглобулин; опухоли орбиты**Конфликт интересов:** отсутствует.**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.**Для цитирования:** Амирян А.Г., Саакян С.В., Гусакова М.Ю., Безнос О.В., Павленко Т.А. Альфа-2-макроглобулин слезной жидкости: шаг в диагностике опухолей слезной железы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 113-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>

Alpha-2-macroglobulin in tear fluid: a step in diagnosis of lacrimal gland tumors

Anush G. Amiryan^{1,2✉}, Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Maria Yu. Gusakova¹, Olga V. Beznos¹, Tatiana A. Pavlenko¹¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia²Russian University of Medicine, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
amiryan@yandex.ru

The purpose of the work was to study the activity of the acute phase inflammation protein alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in the tear fluid (TF) of patients with different morphological variants of lacrimal gland tumors (LGT). **Material and methods.** The study included 33 patients with morphologically verified diagnosis of LGT. The control group (healthy individuals) was additionally recruited for comparative evaluation. TF was collected from both eyes before surgery using filter paper. The activity of $\alpha 2$ -MG was determined by enzymatic method.

Results. It was revealed that in epithelial tumors of the LG — pleomorphic adenoma and lacrimal gland carcinoma, there was an increase of $\alpha 2$ -MG activity in the TF on the side of the lesion compared to the control group. At the same time, in 67% ($n = 4$) of LG carcinoma cases there was a tendency to increase $\alpha 2$ -MG activity also on the healthy side. In LG lymphomas, no significant differences from the norm in $\alpha 2$ -MG activity in the TF both on the tumor side and on the healthy side could be detected. The $\alpha 2$ -MG activity did not depend on the tumor volume and clinical features. In patients with LG carcinoma with a history of more than 10 months, high values of $\alpha 2$ -MG activity in the TF on the contralateral healthy side were detected. **Conclusion.** For the first time we evaluated the activity of $\alpha 2$ -MG protein in the TF and showed characteristic features in different morphologic variants of LGT. The search for biochemical markers in TF opens new opportunities for studying the pathogenesis of this category tumors, which may contribute to the development of personalized therapy. The obtained data allow to improve diagnostics of LGT and can be applied in clinical practice in the system of complex diagnostics at the stage of preoperative preparation.

Keywords: lacrimal gland; neoplasms of the lacrimal gland; tumors of the lacrimal gland; α -2-macroglobulin; orbital tumors

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Amiryany A.G., Saakyan S.V., Gusakova M.Yu., Beznos O.V., Pavlenko T.A. Alpha-2-macroglobulin in tear fluid: a step in diagnosis of lacrimal gland tumors. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 113-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>

Заболевания слезных желез (СлЖ) являются достаточно редкой патологией и составляют примерно 1,3 случая на 1 млн населения в год. На долю неопластического процесса, который представлен широким спектром опухолей эпителиальной и неэпителиальной природы, приходится до половины случаев [1, 2].

Согласно данным литературы, частота злокачественных и доброкачественных опухолей СлЖ (ОСлЖ) практически сопоставима [1, 2]. Среди доброкачественных ОСлЖ на долю эпителиальных опухолей, в частности плеоморфной аденомы (ПА), приходится более половины случаев (рис. 1). Злокачественные ОСлЖ в основном представлены эпителиальными опухолями, среди которых аденокистозная карцинома является наиболее частым морфологическим вариантом (рис. 2). Реже встречаются неэпителиальные злокачественные опухоли — лимфомы слезной железы (ЛСлЖ), которые представлены преимущественно В-клеточной неходжкинской лимфомой (MALT-лимфома) (рис. 3). Наименьшую часть в структуре злокачественных ОСлЖ составляют вторичные инвазивные опухоли и метастатические поражения [3–5].

ОСлЖ характеризуются достаточно схожим симптомокомплексом, их диагностика основывается на совокупности клинико-инструментальных данных, включая такие визуализирующие методы исследования, как компьютерная томография (КТ) и ультразвуковая диагностика (УЗИ). Однако золотым стандартом выступают морфологические методы исследования биоптата после проведения хирургического лечения. Тем не менее дооперационная диагностика остается весьма актуальной, поскольку это необходимо для формирования тактики ведения пациента, а именно понимания необходимости, сроков и объема хирургического вмешательства.

В настоящее время поиск маркеров для неинвазивной диагностики опухолевых процессов является востре-

бованным направлением в офтальмоонкологии и онкологии в целом, а понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе опухолевого роста, может открыть новые горизонты для разработки таргетной терапии и иммунотерапии.

Известно, что воспаление играет важную роль в опухолевом процессе, оказывая влияние на различные стадии канцерогенеза. Согласно данным литературы, оно может как способствовать, так и подавлять опухолевый процесс. С одной стороны, воспалительные клетки могут атаковать опухолевые клетки, обеспечивая антиопухолевый иммунный ответ, с другой — опухолевые клетки способны манипулировать воспалительным ответом, подавляя иммунный ответ, и создавать среду, способствующую их выживанию [6, 7].

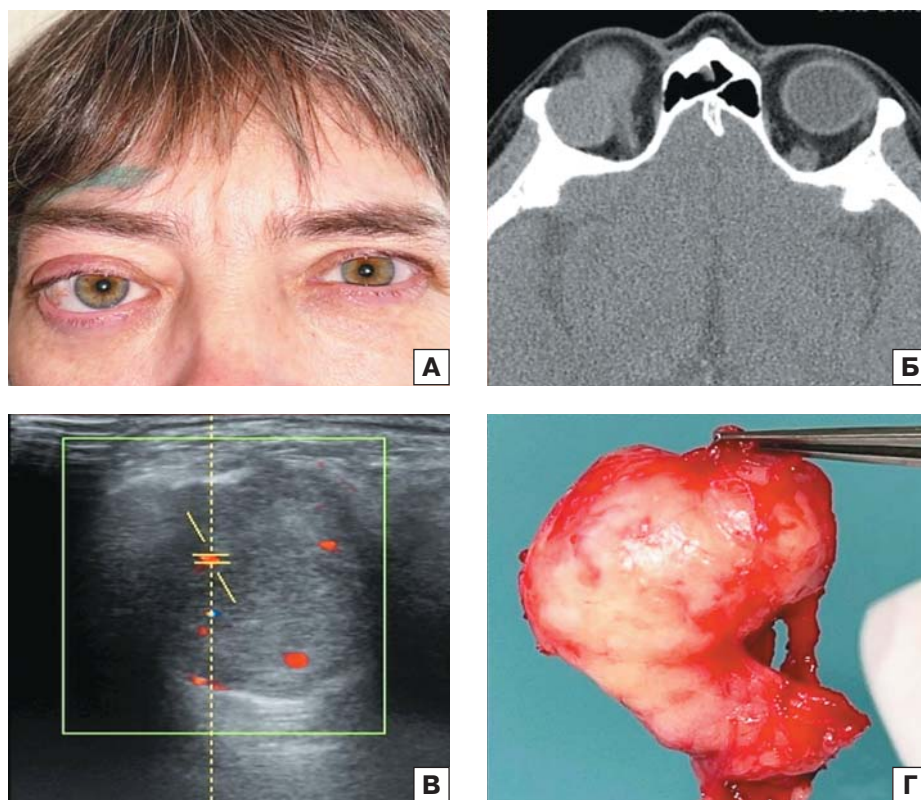


Рис. 1. Плеоморфная аденома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 1. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

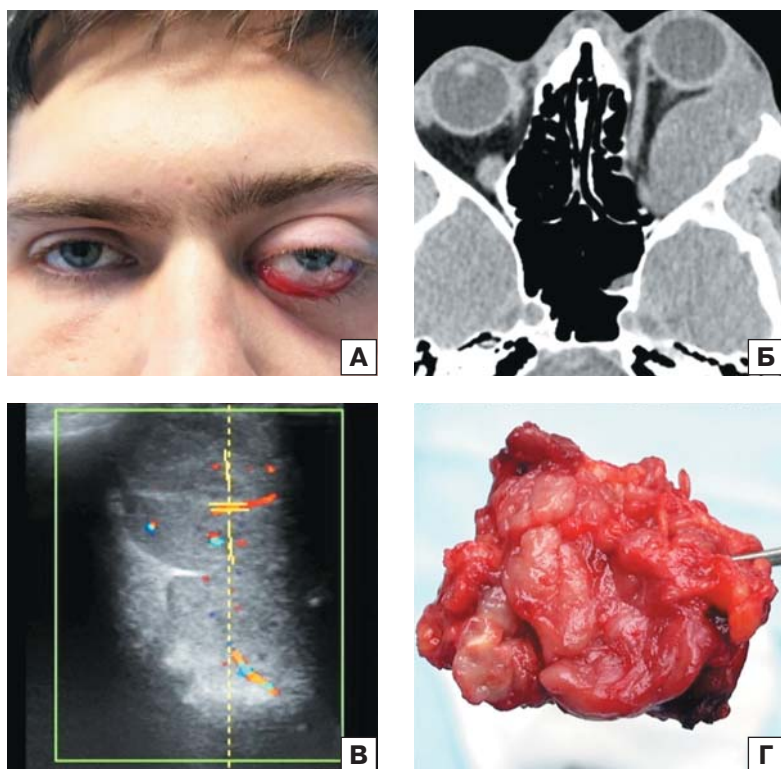


Рис. 2. Аденоидкистозная карцинома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 2. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

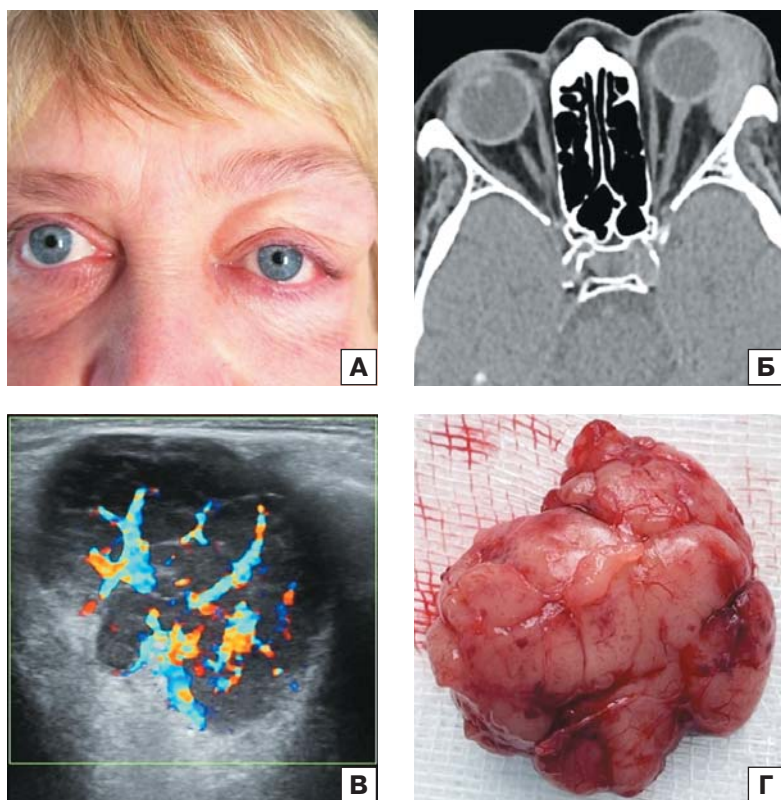


Рис. 3. Лимфома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 3. Lymphoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

Определенный интерес вызывает мультифункциональный белок острой фазы воспаления — альфа-2-макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ). Благодаря своей способности блокировать активность протеолитических ферментов всех классов и выводить их из организма, он обладает широким спектром действия. $\alpha 2$ -МГ участвует в регуляции практически всех протеолитических каскадов в иммунной системе, системе гемостаза, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой системах и других. Кроме того, $\alpha 2$ -МГ связывает, транспортирует или удаляет множество соединений, включая факторы роста, цитокины, ионы и липидные факторы. Обладая шаперонной активностью, $\alpha 2$ -МГ поддерживает правильную конфигурацию белков, предотвращая их агрегацию [8].

Ряд авторов указывают на значимость изменения активности $\alpha 2$ -МГ при различных неопластических процессах на основании исследования сыворотки крови и биоптатов [9–15]. Имеются сведения о том, что $\alpha 2$ -МГ активно участвует в росте опухолей, в том числе инвазивном [9, 16].

В последние десятилетия слезная жидкость (СЖ) привлекает все больший интерес как потенциальный источник биохимических маркеров глазных заболеваний благодаря доступному неинвазивному способу получения. В офтальмологии изучается активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ при определении деструктивного процесса в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии, в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы и в прогнозе течения эндогенных увеитов [17–23]. Данные по изучению $\alpha 2$ -МГ в СЖ у больных с ОСЛЖ в литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — изучить активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ у больных с различными морфологическими вариантами ОСЛЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 33 пациента с морфологически верифицированным диагнозом ОСЛЖ после хирургического лечения — орбитотомии. Из них лимфома диагностирована в 15 случаях (длительность анамнеза Ме = 13 мес), ПА — в 9 случаях (длительность анамнеза Ме = 24 мес) и рак СЛЖ (РСЛЖ) — у 6 пациентов (длительность анамнеза Ме = 8,5 мес). В 2 случаях выявлена шваннома (длительность анамнеза 5 мес и 15 лет), в одном случае — опухоль Вертмана (длительность анамнеза 5 мес). В 15% (n = 5) случаев установлен двусторонний процесс (во всех случаях ЛСЛЖ). Возраст пациентов варьировал от 28 до 78 лет (в среднем 56 ± 14 лет), из них большую часть составили женщины 21 (64%).

Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов тяжелой соматической патологии, острого или хронического воспалительного процесса, наличие метастатической болезни, сахарного диабета или иных системных заболеваний.

Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки проводили комплексное клинко-инструментальное обследование, включающее стандартное офтальмологическое обследование и такие

визуализирующие методы исследования, как КТ (МРТ) и УЗИ орбит. Основываясь на размерах опухоли, полученных после инструментальных методов исследования, определяли объем опухоли ($V, \text{см}^3$). Его рассчитывали по формуле объема эллипсоида $V = 4/3\pi abc$, где V — объем эллипсоида, a , b и c — полуоси эллипсоида, которые можно измерить в различных направлениях. Объем исследуемых опухолей варьировал от 1 до 28,4 см^3 , $Me [25\%; 75\%] = 4,3 \text{ см}^3 [2,5; 10,7]$.

Далее пациентам проводили забор СЖ из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм. Компоненты СЖ элюировали физиологическим раствором в соотношении 1:10 по объему. Элюат центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин, надосадочную часть использовали для исследования. Определение активности $\alpha 2$ -МГ проводили ферментативным методом со специфическим субстратом N -бензоил-DL-аргинин- α -нитроанилидом. Активность выражали в $\text{нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$ слезы. Оптическую плотность образцов определяли на многофункциональном фотометре для микропланшетов Synergy MX.

Для сравнительной оценки предварительно собрана СЖ у 10 человек (20 глаз), в возрасте от 25 до 40 лет (6 мужчин и 4 женщины), без окулярной и соматической патологии, в которой определено среднее значение активности $\alpha 2$ -МГ, составившее $4,90 \pm 0,65 \text{ нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$. Далее проведена оценка активности $\alpha 2$ -МГ при различных морфологических формах ОСЛЖ в сравнении с контрольной группой, а также сопоставление ее показателей на стороне поражения и в здоровом контралатеральном глазу.

Статистический анализ проведен с применением программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 23.0. Проводили расчет минимальных, максимальных и средних значений, медианы (Me), стандартного отклонения от среднего, стандартной ошибки среднего, t -критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона (r). Для определения значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U) и критерий Уилкоксона (W) для связанных пар. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения активности $\alpha 2$ -МГ у пациентов с ЛСЛЖ, ПА и РСЛЖ на стороне опухоли и на здоровой стороне представлены в таблице.

Как следует из таблицы, нам не удалось выявить значимых линейных корреляционных связей между показателями активности $\alpha 2$ -МГ на стороне поражения и на здоровой стороне в каждой морфологической группе ОСЛЖ ($p > 0,05$).

Показатели активности $\alpha 2$ -МГ на стороне патологии и контралатеральной здоровой стороне хотя и демонстрировали отличия при всех исследуемых морфологических видах ОСЛЖ (более всего при РСЛЖ), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$) (см. таблицу). При сравнении активности $\alpha 2$ -МГ при ОСЛЖ с груп-

пой контроля нами установлено, что при эпителиальных ОСЛЖ данный показатель на стороне патологии значимо превышал норму (группу контроля) и составил в среднем $7,4 \pm 1,7 (3,2-14,2) \text{ нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$ при ПА ($p < 0,05$) и $9,8 \pm 1,9 (6,7-16,2) \text{ нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$ при РСЛЖ ($p < 0,05$) соответственно. При ЛСЛЖ также выявлено повышение активности $\alpha 2$ -МГ на стороне опухоли ($5,1 \pm 1,0 (2,0-9,0) \text{ нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$) по сравнению с контрольной группой, однако результаты оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

При сравнении активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у пациентов различных нозологических групп выявлены следующие особенности. Наибольшая активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ определена у больных с РСЛЖ, а наименьшая — при ЛСЛЖ ($p < 0,05$) (рис. 4). У 67% ($n = 4$) пациентов с РСЛЖ выявили увеличение активности $\alpha 2$ -МГ также на здоровой стороне, значения которой составили в среднем $13,5 \pm 4,8 (5,5-29,8) \text{ нмоль} / \text{мин} \times \text{мл}$.

Таблица. Усредненные значения активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при различных ОСЛЖ на стороне поражения и на контралатеральной здоровой стороне
Table. Average values of $\alpha 2$ -MG activity in tear fluid in various lacrimal gland tumors on the affected side (AS) and on the contralateral healthy side (HS)

Сторона Side	Опухоль слезной железы Lacrimal gland tumor		
	лимфома lymphoma	плеоморфная аденома pleomorphic adenoma	рак cancer
	$M \pm \sigma x (\text{min-max})$		
BC AS	$5,1 \pm 1,0$ (2,0–9,0)	$7,4 \pm 1,7$ (3,2–14,2)	$9,8 \pm 1,9$ (6,7–16,2)
3C HS	$4,4 \pm 1,2$ (1,2–8,1)	$5,0 \pm 1,3$ (1,7–10,4)	$13,5 \pm 4,8$ (5,5–29,8)
Критерий Уилкоксона Wilcoxon test W, p	$-0,91, p = 0,36$ ($p > 0,05$)	$-1,49, p = 0,14$ ($p > 0,05$)	$-0,68, p = 0,5$ ($p > 0,05$)
Коэффициент корреляции Correlation coefficient r, p	$0,615, p = 0,105$ ($p > 0,05$)	$-0,032, p = 0,94$ ($p > 0,05$)	$0,063, p = 0,92$ ($p > 0,05$)

Примечание. BC — бо́лая сторона, 3C — здоровая сторона; $M \pm \sigma x$ — среднее значение \pm стандартная ошибка среднего; min–max — минимальные и максимальные значения.

Note. AS — affected side, HS — healthy side; $M \pm \sigma x$ — mean value \pm standard error of the mean; min–max — minimum and maximum values.

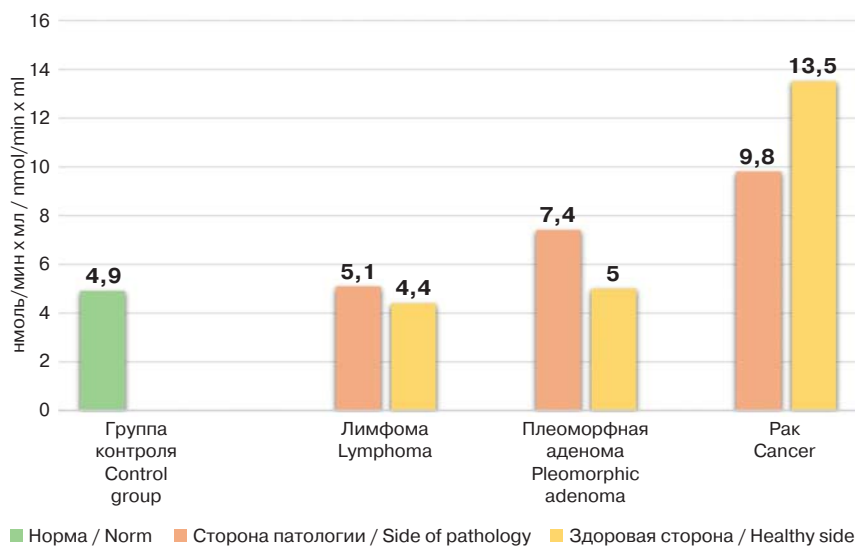


Рис. 4. Активность $\alpha 2$ -МГ в слезе при различных морфологических вариантах ОСЛЖ
Fig. 4. Activity of $\alpha 2$ -MG in tears with different morphological variants of the LGT

Данный показатель превышал таковые на стороне опухоли в 1,4 раза, а также в 2,7 и 3,1 раза показатели на здоровой стороне при ПА и ЛСЛЖ соответственно ($p < 0,05$). Анализ показал, что у пациентов с РСЛЖ с высокими значениями активности $\alpha 2$ -МГ на здоровой стороне (у 67 % больных) длительность анамнеза составила более 10 мес, а у остальных пациентов — всего 3–7 мес.

Уровень активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у пациентов с установленным диагнозом «шваннома» в СЖ ($n = 2$) на стороне опухоли составил 4,6 и 8,1 нмоль / мин \times мл соответственно, а на здоровой стороне — 4,1 и 1,7 нмоль / мин \times мл соответственно. У больного с морфологическим диагнозом «опухоль Вартина» активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ на стороне опухоли и здоровой стороне составила 0,46 и 0,74 нмоль / мин \times мл соответственно.

При попытке сопоставить уровень активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ с особенностями клинической картины, например с выраженностью хемоза, уровнем экзофтальма и др., при всех ОСЛЖ связи выявить не удалось. Не удалось также выявить значимых корреляционных связей между активностью $\alpha 2$ -МГ и объемом образования в пределах каждой морфологической группы опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОСЛЖ относятся к редким новообразованиям орбиты [1, 2]. По данным нашего отдела за 2014–2023 гг., ОСЛЖ составили 14 % от всех новообразований орбиты.

Традиционно дооперационная диагностика ОСЛЖ является комплексной и основана на совокупности клинико-инструментальных данных. Клинически ОСЛЖ характеризуются схожим симптомокомплексом. У пациентов обычно наблюдаются отеки век и периорбитальных тканей различной степени выраженности, пальпируемое образование в переднем отделе верхнелатерального квадранта орбиты, частичный птоз наружной трети верхнего века и др. Клинические особенности зависят от размера опухоли, ее локализации и характера поражения. По мере роста опухоли развивается асимметрия глазных щелей, появляется экзофтальм, птоз, смещение глазного яблока. Опухоли большего размера могут вызывать ограничение движений глаза, чаще сверху и кнаружи, что проявляется диплопией. Из-за деформации глазного яблока плотным опухолевым образованием на глазном дне могут выявляться складки сосудистой оболочки. Рост опухоли в сторону вершины орбиты может привести к дислокации и компрессии зрительного нерва с появлением застойных явлений на глазном дне и снижением зрения [24, 25]. РСЛЖ характеризуется более коротким анамнезом по сравнению с другими опухолями и нередко сопровождается болевым синдромом, что связано с инвазивным ростом, характерным для данного морфологического варианта опухоли [26]. Из инструментальных методов мультиспиральная КТ в трех проекциях является предпочтительным методом исследования для лучшей визуализации образования и оценки наличия костно-деструктивных изменений. Комплексное УЗИ, которое включает В-метод и доплеровские режимы, позволяет оценить размеры образования, структуру и характер васкуляризации опухоли.

Известно, что многие белки играют ключевую роль в опухолевом росте, участвуя в различных молекулярных и клеточных механизмах, способствуют развитию, прогрессии и метастазированию опухолей. Изучение и понимание этих механизмов может открыть как новые возможности для неинвазивной диагностики, так и для разработки таргетной и иммунотерапии.

$\alpha 2$ -МГ является мультифункциональным белком острой фазы воспаления и представляет собой крупную молекулу с массой более 720 кДа, что препятствует его выходу через сосудистую стенку. Однако при воспалительных процессах происходит активация различных медиаторов, приводя к увеличению проницаемости сосудов. Это позволяет белкам, таким как $\alpha 2$ -МГ, выходить из крови в окружающие ткани и жидкости, включая слезу [27, 28]. Кроме того, $\alpha 2$ -МГ находится в тесной функциональной связи с иммунной системой, являясь переносчиком ряда цитокинов, в частности факторов некроза опухолей- α и β , трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, многих интерлейкинов и иммуноглобулинов [29].

В последние годы появились публикации, посвященные изучению активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при различной офтальмопатологии. Выявлено, что при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии происходит увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ [17, 18]. Авторы полагают, что данные изменения свидетельствуют о вялотекущем системном воспалении и отражают наличие дегенеративного процесса в сетчатке. Установлено, что повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ в дооперационном периоде может иметь прогностическое значение в отношении выраженности фибринообразования в передней камере в раннем послеоперационном периоде при эндогенных увеитах у детей, что коррелировало со степенью пролиферативного процесса. Однако авторам не удалось выявить значимой корреляционной связи между тяжестью течения увеита и активностью $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови, но показано уменьшение его активности в сыворотке крови с увеличением возраста детей [19]. Определено увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у больных с первичной открытоугольной глаукомой без псевдоэкссфолиативного синдрома (ПЭС) и отсутствие изменений его уровня у пациентов при глаукоме с ПЭС, что связывают в различными патомеханизмами глаукомного процесса [20, 21].

Мы полагаем, что более высокие значения активности $\alpha 2$ -МГ при эпителиальных ОСЛЖ обусловлены наличием воспалительного процесса, вероятнее всего, более выраженного при злокачественном варианте — РСЛЖ (в 1,8 раза выше, чем при ПА). Возможно, дополнительный механизм повышения $\alpha 2$ -МГ в СЖ связан со склонностью РСЛЖ к инвазивному росту. Надо отметить, что во всех случаях РСЛЖ по данным КТ определяли костно-деструктивные изменения разной степени выраженности, а интраоперационно — признаки инфильтративного роста. В то же время ЛСЛЖ, будучи также злокачественными опухолями, не демонстрировали явных признаков повышения активности $\alpha 2$ -МГ, что, возможно, связано с менее выраженным воспалительным процессом при данной опухоли. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенетических механизмов полученных нами результатов. Тем не менее можем утверждать, что увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ отражает метаболические изменения, имеющие место при опухолевых процессах СЛЖ.

Обращает на себя внимания тот факт, что при РСЛЖ активность $\alpha 2$ -МГ повышалась также на здоровой стороне и оказалась в 1,4 раза выше, чем на стороне опухоли. Данный результат пока не дает нам основания делать выводы и требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая отсутствие корреляционной связи между степенью активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и объемом опухоли, можно высказать предположение, что уровень активности данного белка не зависит от размеров опухоли и обусловлен ее морфологическим видом. Интересно также, что нами

не выявлены корреляционные связи между активностью $\alpha 2$ -МГ на стороне поражения и здоровой стороне. Шваннома и опухоль Вартина в нашем исследовании представлены в виде единичных наблюдений, что не позволяет делать каких-либо выводов на данном этапе работы.

Роль $\alpha 2$ -МГ и механизм повышения его активности при злокачественных опухолях окончательно не изучены. Предполагают, что $\alpha 2$ -МГ является новой молекулярной мишенью для терапии злокачественных опухолей, в том числе для меланомы кожи [30]. Исследования экспрессии гена $\alpha 2$ -МГ непосредственно в тканях злокачественных опухолей показали, что при некоторых видах опухолей она ниже, чем у здоровых людей, в то время как при других видах она повышена, вероятнее всего, из-за ряда биологических процессов, требующих участия $\alpha 2$ -МГ, например ингибирования почти всех известных протеаз и связывания с важными цитокинами, препятствующими их активности. Очевидно, $\alpha 2$ -МГ может оказывать различное воздействие на опухолевые клетки в зависимости от микроокружения [30].

Повышение $\alpha 2$ -МГ в крови определяли при гепатоцеллюлярном раке, раке бронхов, колоректальном раке, а также в моче при раке мочевого пузыря. Однако нет однозначного ответа, вырабатывается ли он непосредственно клетками опухоли или иными клетками из-за изменений в микроокружении [11–14].

Выявлено, что повышенная экспрессия $\alpha 2$ -МГ (в сравнении со здоровой окружающей тканью) характерна для отдельных молекулярных подтипов рака молочной железы при их прогрессировании [15]. С другой стороны, описано снижение $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови при множественной миеломе и раке простаты, в том числе включая случаи с метастазами. Авторы считают, что падение его уровня может быть индикатором появления метастазов, поскольку $\alpha 2$ -МГ образует комплексы с простатическим специфическим антигеном и кислой фосфатазой простаты [9, 10]. Тем не менее сведения о продукции $\alpha 2$ -МГ непосредственно опухолевыми клетками противоречивы и, вероятнее всего, зависят от вида опухоли. В то же время экспериментальные исследования, проведенные на культурах клеток *in vitro*, показали, что при раке простаты происходит усиление экспрессии $\alpha 2$ -МГ [31], в то время как клетки других злокачественных опухолей, таких как фибро-, рабдо- и лейомиосаркомы, карциномы шейки матки и легких, эпидермоидной карциномы и меланомы $\alpha 2$ -МГ, не экспрессировали [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты нашего исследования, можно заключить, что нами впервые установлено повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ пациентов с ОСЛЖ. Полученные данные отражают наличие воспалительного процесса в ОСЛЖ, что обосновывает целесообразность дальнейших исследований. Определение биохимических маркеров в составе СЖ открывает новые перспективы в изучении патогенеза ОСЛЖ для последующей разработки персонализированной терапии. Полученные результаты позволяют усовершенствовать диагностику ОСЛЖ и могут использоваться в клинической практике в системе комплексной диагностики на этапе предоперационной подготовки для уточнения сроков и объема хирургического лечения, прогноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Литература/References

1. Von Holstein SL, Therkildsen MH, Prause JU, et al. Lacrimal lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol.* 2013 Jun; 91 (4): 349–54. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02403.x

2. Woo KI, Yeom A, Esmali B. Management of lacrimal gland carcinoma: Lessons from the literature in the past 40 years. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016 Jan-Feb; 32 (1): 1–10. doi: 10.1097/IOP.0000000000000531
3. Holstein SL. Tumours of the lacrimal gland. Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Acta Ophthalmol.* 2013 Nov; 91 Thesis 6: 1–28. doi: 10.1111/aos.12271
4. Бровкина А.Ф., Таджиева З.А. Клинико-эпидемиологическое изучение новообразований слезной железы. *Вестник офтальмологии.* 2009; 125 (3): 3–8. [Brovkina A.F., Tadgieva Z.A. Clinico-epidemiological investigation of lacrimal gland neoplasms. *Vestnik ofal'mologii.* 2009; 3: 3–8 (In Russ.)].
5. Shields CL, Shields JA, Eagle RC, et al. Clinicopathologic review of 142 cases of lacrimal gland lesions. *Ophthalmology.* 1989 Apr; 96 (4): 431–5. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32873-9
6. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019 Jul 16; 51 (1): 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025
7. Wang M, Chen S, He X, et al. Targeting inflammation as cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2024; 17: 13. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7
8. Rehman AA, Ahsan H, Khan FH. α -2-Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol.* 2013 Aug; 228 (8): 1665–75. doi: 10.1002/jcp.24266
9. Ohtani H, Saito M, Koshiba K. Alpha-2-macroglobulin deficiency in patients with advanced prostate cancer. *Oncology.* 1985; 42 (6): 341–4. doi: 10.1159/000226060
10. Kanoh Y, Ohtani N, Mashiko T, et al. Levels of alpha 2 macroglobulin can predict bone metastases in prostate cancer. *Anticancer Res.* 2001 Jan-Feb; 21 (1B): 551–6. PMID: 11299802.
11. Poon TC, Chan AT, Zee B, et al. Application of classification tree and neural network algorithms to the identification of serological liver marker profiles for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2001; 61 (4): 275–83. doi: 10.1159/000055334
12. Lee J, Park HS, Han SR, et al. Alpha-2-macroglobulin as a novel diagnostic biomarker for human bladder cancer in urinary extracellular vesicles. *Front Oncol.* 2022 Sep 13; 12: 976407. doi: 10.3389/fonc.2022.976407
13. Briesse V, Willroth PO, Brock J, Straube W. Tumor markers (alpha 2-macroglobulin, secretory immunoglobulin A, pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein) in the serum of patients with bronchial carcinoma. *Arch Geschwulstforsch.* 1984; 54 (5): 391–8. German. PMID: 6208875.
14. Battista A, Battista RA, Battista F, Iovane G, Landi RE. BH-index: A predictive system based on serum biomarkers and ensemble learning for early colorectal cancer diagnosis in mass screening. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021 Nov; 212: 106494. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106494
15. Suman S, Basak T, Gupta P, et al. Quantitative proteomics revealed novel proteins associated with molecular subtypes of breast cancer. *J Proteomics.* 2016 Oct 4; 148: 183–93. doi: 10.1016/j.jprot.2016.07.033. Epub 2016 Aug 3. *Erratum in: J Proteomics.* 2019 Sep 30; 208: 103507. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103507
16. Gopal U, Pizzo SV. Cell surface GRP78 promotes tumor cell histone acetylation through metabolic reprogramming: a mechanism which modulates the Warburg effect. *Oncotarget.* 2017 Nov 14; 8 (64): 107947–63. doi: 10.18632/oncotarget.22431
17. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Нероева Н.В. и др. Патогенетическая роль полифункционального белка $\alpha 2$ -макроглобулина и его активность в слезе и крови при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2023; 139 (6): 26–32. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Neroeva N.V., et al. Pathogenetic role of multifunctional protein alpha-2-macroglobulin and its activity in tears and serum in age-related macular degeneration and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik ofal'mologii.* 2023; 139 (6): 26–32 (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/oftalma202313906126
18. Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А. и др. Способ выявления активного деструктивного процесса в сетчатке в эксперименте. Патент № 2768588 РФ от 22.12.2021. [Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Katargina L.A., et al. A method to prove an active destructive process in a network in experiment. Patent RU No. 2768588, 22.12.2021 (In Russ.)].
19. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Роль $\alpha 2$ -макроглобулина при эндогенных увеитах у детей. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (2): 16–21. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Khrabrova M.A., Beznos O.V. The role of $\alpha 2$ -macroglobulin in endogenous uveitis in children. *Russian ophthalmological journal.* 2023; 16 (2): 16–21 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21
20. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология.* 2022; 19 (4): 835–40. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., et al. Multifunctional protein alpha2-macroglobulin in tear fluid and blood serum of patients with glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2022; 19 (4): 835–40 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840

21. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During glaucoma, Alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (8): 5260–5. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6691>
22. Barcelona PF, Luna JD, Chiabrando GA, et al. Immunohistochemical localization of low density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 and Alpha (2)-macroglobulin in retinal and choroidal tissue of proliferative retinopathies. *Exp Eye Res.* 2010; 91 (2): 264–72. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.05.017>
23. Gray RS, James K, Merriman J, et al. Alpha 2-macroglobulin and proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 1982 Aug; 14 (8): 389–92. doi: 10.1055/s-2007-1019026
24. Vangveeravong S, Katz SE, Rootman J, White V. Tumors arising in the palpebral lobe of the lacrimal gland. *Ophthalmology.* 1996 Oct; 103 (10): 1606–12. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30456-9
25. Lorenzano D, Rose GE. The “wedge sign”: an imaging sign for aggressive lacrimal gland disease. *Ophthalmology.* 2017 Jul; 124 (7): 1081–3. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.004
26. Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol.* 1992 Jul; 76 (7): 401–7. doi: 10.1136/bjo.76.7.401
27. Sathe S, Sakata M, Beaton AR, et al. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Curr Eye Res.* 1998 Apr; 17 (4): 348–62. doi: 10.1080/02713689808951215
28. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol.* 2021 Dec 14; 12: 803244. doi: 10.3389/fimmu.2021.803244
29. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — alpha-2-макроглобулин (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2004; 11: 18–22. [Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. Universal regulator — alpha-2-macroglobulin (review). *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; 11: 18–22 (In Russ.)].
30. Facchiano F, D’Arcangelo D, Facchiano A. Alpha-2-Macroglobulin is a novel anticancer agent. *Oncology.* 2024; 102 (7): 641–5. doi: 10.1159/000536033
31. Bízik J, Vaheri A, Saksela O, et al. Human tumor cells synthesize and secrete alpha-2-macroglobulin in vitro. *Int J Cancer.* 1986; 37 (1): 81–8. doi: 10.1002/ijc.2910370114
32. Saksela O, Vaheri A, Schleuning WD, Mignatti P, Barlati S. Plasminogen activators, activation inhibitors and alpha 2-macroglobulin produced by cultured normal and malignant human cells. *Int J Cancer.* 1984; 33 (5): 609–16. doi: 10.1002/ijc.2910330510

Вклад авторов: А.Г. Амирян — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.В. Саакян — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; М.Ю. Гусакова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; О.В. Безнос, Т.А. Павленко — разработка концепции и дизайна исследования, биохимические исследования, написание статьи.

Authors’ contributions: A.G. Amiryan — development of the study concept and design, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.V. Saakyan — development of the study concept and design, final preparation of the article draft for publication; M.Yu. Gusakova — development of the study concept and design, data collection and interpretation, writing of the article; O.V. Beznos, T.A. Pavlenko — development of the study concept and design, biochemical studies, writing of the article.

Поступила: 11.01.2025. Переработана: 15.01.2025. Принята к печати: 20.01.2025

Originally received: 11.01.2025. Final revision: 15.01.2025. Accepted: 20.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Ануш Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, доцент кафедры непрерывного медицинского образования², ORCID 0000-0002-9284-4838

Светлана Владимировна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0001-8591-428X

Мария Юрьевна Гусакова — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии¹, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии¹, ORCID 0000-0001-8032-4248

Для контактов: Ануш Гамлетовна Амирян,
amiryan@yandex.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Russian University of Medicine, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Anush G. Amiryan — Dr. of Med. Sci., principal researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-9284-4838

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of eye diseases², ORCID 0000-0001-8591-428X

Mariya Yu. Gusakova — PhD Student, ocular oncology and radiology department¹

Olga V. Beznos — researcher, pathophysiology and biochemistry department¹ ORCID 0000-0001-7557-4955

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the pathophysiology and biochemistry department¹, ORCID 0000-0001-8032-4248

For contacts: Anush G. Amiryan,
amiryan@yandex.ru