

- and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 29–33.
48. *Ziemke F., Mantzoros C.S.* Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 259S–61S.
  49. *Titov V.N.* The clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. M.: Triada-X; 2008 (in Russian).
  50. *Miyazaki Y., Pipek R., Mandarino L.J., DeFronzo R.A.* Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 88–94.
  51. *Rajpathak S., Kumbhani D.J., Crandall J.* et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes. Care.* 2009; 32 (10): 1924–9.
  52. *Takagi T., Matsuda M., Abe M.* et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 114–21.
  53. *Daida H., Takayama T., Hiro T.* et al. High HbA1c levels correlate with reduced plaque regression during statin treatment in patients with stable coronary artery disease: Results of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11 (1): 87–97.
  54. *Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J.* Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis.* 2011; 215 (1): 1–8.
  55. *Ding P.Y., Hsu P., Lu T.* Statin therapy on insulin resistance and plasma level of adiponectin in non-diabetic, hypercholesterolemic patients. *Acta Cardiol. Sin.* 2009; 25: 183–9.
  56. *Thongtang N., Ai M., Otokozawa S.* et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 387–92.
  57. *Betteridge B.J., Gibson J.M.* Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24 (5): 541–9.
  58. *van Fossen B.T., Watson G.S., Baker L.D.* et al. Statin users without an apoE-4 allele have increased insulin resistance. *J. Alzheimers. Dis.* 2010; 19 (4): 1149–53.
  59. *Hamden K., Keskes H., Belhaj S.* et al. Inhibitory potential of omega-3 fatty and fenugreek essential oil on key enzymes of carbohydrate-digestion and hypertension in diabetes rats. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 226–36.
  60. *Kuharchuk V.V.* Evaluation of lipid-lowering effectiveness of generic atorvastatin Tulin. The results of observational studies «compliance». *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2011; 3: 22–30 (in Russian).
  61. *Das U.N.* Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008; 7: 37–55.
  62. *Titov V.N., Aripovsky A.V., Kaba S.I.* et al. Individual fatty acids in plasma, erythrocytes and lipoproteins. Comparison of coronary heart disease patients and volunteers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 7: 3–8 (in Russian).
  63. *Levine L.* Statins stimulate arachidonic acid release and prostaglandin I<sub>2</sub> production in rat liver cells. *Lipids Health Dis.* 2003; 2: 1–10.
  64. *Tang X., Li Z-J., Xu J.* et al. Short term effects of different omega-3 fatty acid formulation on lipid metabolism in mice fed high or low fat diet. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 70–9.
  65. *Maes M.* Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1995; 19 (1): 11–38.
  66. *Reiche E.M., Morimoto H.K., Nunes S.M.* Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int. Rev. Psychiatry.* 2005; 17 (6): 515–27.
  67. *Atroshchanka E.S.* Pleyotroptnye effects of statins: a new aspect of the effect of inhibitors of HMG-CoA reductase inhibitors. *Meditsina.* 2000; 1–2: 26–9 (in Russian).
  68. *Ma T., Chang M.H., Tien L.* et al. The long-term effect of statins on the risk of new-onset diabetes mellitus in elderly Taiwanese patients with hypertension and dyslipidaemia: a retrospective longitudinal cohort study. *Drugs Aging.* 2012; 29 (1): 45–51.
  69. *Hirose A., Yamazaki T., Sakamoto T.* et al. Clofibrate acid increases the formation of oleic acid in endoplasmic reticulum of the liver of rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 116 (4): 362–72.
  70. *Titov V.N., Shiryayev J.K., Kaba S.I.* Subcellular organelles, peroxisomes, the implementation of the biological functions of trophic ecology, homeostasis and functional connection with the mitochondria. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 6: 32–42 (in Russian).
  71. *Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G.* et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012; 380 (9841): 565–71.

Поступила 20.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-006.04-078.33

Ю.П. Резников<sup>1</sup>, В.В. Масленников<sup>1</sup>, А.А. Роппель<sup>3</sup>, В.И. Бутвиловская<sup>2</sup>, А.Ю. Рубина<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В ПОИСКЕ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ОПУХОЛИ (К 50-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА КАК ОНКОМАРКЕРА)

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, 119002, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ Московский государственный университет, Москва, Россия

В работе представлены данные, свидетельствующие о доминирующем значении поведения АФП в диагностике онкологических заболеваний. Показана важность исследования профиля основных онкомаркеров у пациента. Для определения 9 ключевых онкомаркеров использовался метод гидрогелевых биочипов, разработанный в ИМБ РАН. Использование этого метода позволило принципиально дополнить информационную карту у 8 пациентов по клинической трактовке заболевания. Данный метод способен в экономически оправданном варианте сократить сроки исследования пациента, уточнить характер патологического процесса, а также перенести нагрузку обследования пациентов на догоспитальный уровень.

Ключевые слова: онкомаркеры; поиск первичного очага опухоли

Для корреспонденции:

Резников Юрий Петрович, проф.

Адрес: 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28

E-mail: immlab@yandex.ru

Yu.P. Reznikov<sup>1</sup>, V.V. Maslenikov<sup>1</sup>, A.A. Roppelt<sup>3</sup>, V.I. Butvilovskaya<sup>2</sup>, A.Yu. Rubina<sup>2</sup>

THE EVALUATION OF RATIO OF ONCOMARKERS IN SEARCH OF INITIAL FOCUS OF TUMOR: ON THE OCCASION OF FIFTIETH ANNIVERSARY OF DISCOVERY OF ALPHA-FETOPROTEIN AS AN ONCOMARKER

<sup>1</sup>The polyclinic № 1 of the administrative department of the President of the Russian Federation, 119002 Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The V.A. Enhelghart institute of molecular biology of the Russian academy of sciences, 119991 Moscow, Russia;

<sup>3</sup>The M.V. Lomonosov Moscow state university, 119991 Moscow, Russia

*The article presents research data testifying the dominant value of HAFP behavior in diagnostic of oncological diseases. The importance of study of profile of main oncomarkers in patient is demonstrated. The method of hydrohelium biochips, developed in the institute of molecular biology, was used to determine 9 key oncomarkers. The application of this method made it possible to essentially complete the information map in 8 patients according to clinical interpretation of disease. In economically justified variant, this method is able to shorten period of study of patient, to specify character of pathological process and to transfer examination load of patients to the out-patient level.*

**Key words:** oncomarker, initial focus, tumor

Как оказалось, большинство белков, продуцируемых опухолевой клеткой, обладает иммунобиологической активностью, направленной на подавление процессов распознавания и отторжения ее макроорганизмом, с одной стороны, и «расчисткой» жизненного пространства для дальнейшего роста опухоли – с другой. На примере альфа-фетопротеина (АФП) разнообразие такой активности продемонстрировали В.Н. Черешнев и соавт. [6]. АФП, известный в начале как эмбриональный альбумин, благодаря открытию отечественных ученых остается одним из немногих онкомаркеров, способных рано реагировать на формирующиеся тератому и тератобластому [1, 5]. Накопленный нами опыт в наблюдении за поведением опухолевых маркеров свидетельствует о наличии иерархического отношения между ними, проявляющегося доминирующим информационным влиянием одного из них. Если эти отношения представить в виде пирамиды, на ее вершине разместились бы АФП и простатический специфический антиген (ПСА), обладающие уникаль-

ми способностями реагировать на ранние стадии рака. В основание гипотетической пирамиды мы разместили один из углеводных антигенов СА-125. Он является общепризнанным маркером рака яичников, но при этом часто реагирует на раки других локализаций. Карциноэмбриональный антиген (КЭА), другие углеводные антигены – СА-15-3 и СА-19-9 занимают промежуточные положения. Одновременное повышение нескольких онкомаркеров в крови пациента скорее свидетельствует не о первично-множественном раке, а об опухоли, локализацию которой может указать маркер, занявший наивысший информационный этаж в этой пирамиде [4]. В примерах, приведенных в табл. 1, клинический диагноз не совпал с патоморфологическим из-за игнорирования клиницистами данных по поведению онкомаркеров.

Как следует из табл. 1, сочетанное повышение АФП с другими онкомаркерами всегда свидетельствовало о первичном раке печени, причем величина этого повышения для диагноза уже не имела значения. При изоли-

Таблица 1

**Примеры онкопатологии, где локализацию опухоли можно было бы вычислить по поведению онкомаркеров**

История болезни, №	Клинический диагноз	Онкомаркеры	Патолого-анатомический диагноз и данные КТ
Р-в, 15428, 76 лет	Обострение хр. холангита, хр. холецистит – первичная гепатома печени с mts в забрюшинные л/у, ворота печени (?)	АФП 5500–23 000 Ед/мл	Массивный первичный рак правой доли печени, mts в обе доли печени, л/у Крупноузловой цирроз печени
Ж-в, 16846, 56 лет	Множественные mts железистого рака в кости таза, забрюшинные л/у, печень, легкие ... Гемангиома (?) левой доли печени	Посуточный прирост АФП 287 Ед/мл	Массивный гепатоцеллюлярный рак печени на фоне крупноочагового цирроза. Мн. mts рака в печень, л/у ворот печени, малого таза, легкие, позвоночник, кости таза
Г-в, 10021, 63 года	Цирроз печени как исход хр. гепатита	АФП 2450–154 000–693–679 Ед/мл	Цирроз – рак правой доли печени с множ. внутривисцеральными mts
М-н, 2205, 50 лет	ХАГ, хр. холецистит → Рак поджелудочной 2 ст., цирроз печени, множ. mts в печень, ворота печени, диафрагму, парааортальные л/у, брюшину, кости	АФП 1102–55 940 Ед/мл, КЭА 4,5–140 нг/мл	Первичный холангеоцеллюлярный массивный рак печени с внутривисцеральными mts по периферии узла. Мн. mts рака в л/у ворот печени, малый сальник, с очагами некроза и кровотечениями, в хвост поджелудочной железы и теменную кость. ХАГ, HBs+, мелкоузловой цирроз печени
Д-в, 3851, 73 года	ХАГ с исходом в микронодулярный цирроз с возможным развитием рака. Хр. панкреатит, HBs+ (15 лет)	АФП 52–83 Ед/мл КЭА 1,5 нг/мл СА-19-9: 320–363 Ед/мл	Первичный узловатый гепатоцеллюлярный рак печени на фоне цирроза. Массивные некрозы опухолевой ткани
Н-ва, 9822, 55 лет	Злокачественная опухоль без первичного очага, возможно первично-множественная (печень, кишечник, поджелудочная железа). Mts в печень, в л/у	КЭА 23990 нг/мл АФП 11 250 Ед/мл КЭА 19.9: 7,3 Ед/мл	Первичный холлангеоцеллюлярный рак печени (узловая форма)
К., 14152, 77 лет	Мн. mts без выявленного первичного очага	АФП 3,6 Ед/мл СЕА 24,7 нг/мл СА-19-9: 161 635 Ед/мл	Рак тела и хвоста поджелудочной железы, мн. mts рака в печень, б. и м. сальники, брыжейку тонкой кишки, киста правой доли печени

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа концентраций онкомаркеров, полученных с помощью ИФА и гидрогелевых биочипов

Онкомаркер	Коэффициент корреляции биочип/ИФА (R)	<i>p</i>
КЭА	0,84	< 0,000001
ПСА <sub>общ.</sub>	0,97	< 0,000000
СА-125	0,84	< 0,000022
СА-15-3	0,67	< 0,006510
СА-19-9	0,96	< 0,000000

рованном повышении АФП, безусловно, раковым уровнем, согласно нашим наблюдениям, является 550 нг/мл, в то время как более умеренное повышение могло свидетельствовать либо о перенесенных гепатитах, циррозе, либо вследствие перелитых пациенту препаратов плацентарного протеина или альбумина [4].

Известно, что до 20% случаев канцероматоза протекает без идентификации первичной локализации процесса, что не может не сказаться на эффективности проводимой терапии. Идею создания тест-системы, позволяющей одновременно анализировать образец сыворотки крови на присутствие наиболее информативных онкомаркеров, мы вынашивали давно [3], воплотить ее в жизнь затрудняли условия, диктуемые ИФА, либо потери во времени при использовании моносистем, либо удорожание анализа при использовании плашек с комбинациями параметров. Однако в последнее время эта идея была реализована благодаря фундаментальным исследованиям отечественных ученых под руководством акад. А.Д. Мирзабекова [2, 3], разработавших технологию иммобилизации биологических соединений в ячейках гидрогелевого биочипа. Суть технологии изготовления заключается в том, что смесь гелеобразующих мономеров с равномерно распределенными в ней макромолекулами небольшими каплями объемом 0,1 нл наносится на поверхность подложки (стекло) в виде прямоугольной сетки площадью 5–10 мм<sup>2</sup> (в зависимости от количества ячеек) и подвергается фотоиндуцированной полимеризационной иммобилизации под действием ультрафиолета. При этом иммобилизуемые макромолекулы ковалентно связываются с реакционными группами мономера и сшивающего агента и включаются в растущую полимерную структуру, образуя полусферические гидрогелевые ячейки. По своим свойствам гидрогель можно сравнить с губкой, пористая структура которой создает условия для свободного проникновения растворенного анализита в любую точку ячейки. Вокруг участка стекла с нанесенными гидрогелевыми ячейками приклеивается инкубационная камера объемом 65 мкл для внесения исследуемого биоматериала. Эта технология лежала в основе тест-системы, предназначенной для определения сывороточных АФП, КЭА, ПСА<sub>общ.</sub>, ПСА<sub>св.</sub>, нейронспецифической енолазы и хорионического гонадотропина человека (НСЕ и ХГЧ соответственно), СА-15-3, СА-19-9, СА-125 («ОМ-9 Биочип»). Корреляция значений, полученных двумя методами для КЭА, ПСА<sub>общ.</sub>, СА-125, СА-15-3, СА-19-9 и СА-15-3, оказались высокими (табл. 2). Параллельно двумя методами было проанализировано 133 сыворотки, среди которых с помощью «ОМ-9 Биочип» выделено 8 (6%) случаев, где полученная информация дает основание уточнить имеющийся диагноз. Приводим эти случаи.

П а ц и е н т к а Ф . , 88 лет. В возрасте 48 лет произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками по

поводу рака тела матки; в возрасте 86 лет – гемиколэктомия по поводу рака толстой кишки (Т4N0M0), умеренно дифференцированная аденокарцинома. При контрольном обследовании явных данных прогрессирования процесса не обнаружено, но с помощью ИФА было выявлено повышенное содержание СА-19-9 – 115,2 (норма до 37) МЕ/мл; концентрация КЭА не превышала нормы. Дополнительное исследование сыворотки крови с помощью биочипов выявило: СА-19-9 – 64,4 МЕ/мл, СЕА – 4,5 (норма до 5) нг/мл. При этом обнаружено почти удвоенное против нормы содержание СА-125 – 64,1 МЕ/мл. С учетом анамнеза пациентки это повышало настороженность по поводу возможного рецидива опухоли в толстой кишке. Учитывая, что СА-125, помимо рака яичников, «любит прилипать» как сопутствующий маркер к ракам других локализаций, его повышение наряду с другими онкомаркерами мы рассматриваем в пользу других органоспецифических маркеров (принцип пирамиды, см. табл. 1). В данном случае имелись основания рассматривать повышение СА-125 как отклик на рецидив опухоли толстой кишки, по поводу которой 2 года назад выполнялась операция и о чем свидетельствовало повышение СА-19-9.

П а ц и е н т К . , 60 лет. Диагноз желчно-каменной болезни, осложненной механической желтухой, хронического калькулезного холецистита, холедохолитиаза подтвержден клинически (боли в верхних отделах живота, потемнение мочи, осветление кала), лабораторными методами (общий билирубин 123 мкмоль/л при норме до 20,5 мкмоль/л), с помощью инструментального обследования (КТ-картина конкремента холедоха, желчного пузыря). При исследовании онкомаркеров ИФА-методом обнаружена повышенная концентрация СА-19-9 – 212,8 МЕ/мл и нормальные значения КЭА – 1,3 нг/мл. С помощью гидрогелевых биочипов подтверждено увеличение СА-19-9 (117,1 МЕ/мл) на фоне нормальных показателей остальных онкомаркеров. Такое их поведение позволило нам сделать вывод, что увеличение концентрации СА-19-9 (при нормальных значениях КЭА) явилось следствием имеющегося холестаза. Тем не менее нельзя было исключить наличие опухолевого процесса в желудочно-кишечном тракте. Однако данные исследования онкомаркеров с помощью биочипов свидетельствовали в пользу отсутствия онкологического процесса, так как все остальные онкомаркеры, включая СА-125, оказались нормальными.

П а ц и е н т С . , 71 год. В анамнезе гастроэктомиа и спленэктомия по поводу рака желудка стадии 3В. В последующем перенес 6 курсов ПХТ. В возрасте 69 лет поставлен диагноз доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хронического простатита. При диспансеризации профильный онкомаркер КЭА оказался в пределах нормы (ИФА). При ретестировании крови на биочипах КЭА также был нормальным. Неожиданным оказалось повышение содержания ПСА<sub>общ.</sub> (6,2 нг/мл при норме менее 4 нг/мл), а процентное соотношение ПСА<sub>своо</sub>/ПСА<sub>общ.</sub> 5% (норма более 15%) послужило основанием для рекомендации дополнительного обследования с целью исключения рака простаты.

П а ц и е н т М . , 79 лет. Перенес 9 курсов химиотерапии по поводу рака головки поджелудочной железы. При обследовании сывороточных онкомаркеров в ИФА было выявлено повышение СА-19-9 (250 МЕ/мл при норме менее 37 МЕ/мл) на фоне нормального уровня КЭА. На гидрогелевых биочипах наряду с повышением СА-19-9, обнаружено существенное повышение КЭА (8,2 нг/мл при норме до 5 нг/мл), а также СА-15-3 (56,4 МЕ/мл при норме 28 МЕ/мл). С учетом катанмнеза и клиниче-

ского состояния (слабость, повышенная утомляемость, Hb 92 г/л, Ht 27,3%, ретикулоциты 13%, СОЭ 40 мм/ч, умеренно выраженный анизоцитоз) даны рекомендации дополнительного исследования для исключения онкологического заболевания.

**П а ц и е н т к а М .**, 73 года, с пневмонией в нижней доле правого легкого, лекарственным гепатитом высокой степени активности, желчно-каменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения, хроническим панкреатитом билиарнозависимым в стадии неполной ремиссии с умеренно выраженной внешнесекреторной недостаточностью, в ИФА обнаружено увеличение СА-125 (119,5 МЕ/мл при норме менее 35 МЕ/мл). При обследовании онкологом данных о онкопатологии не выявлено, гинекологом при цитологическом исследовании обнаружены полибласты, почкующиеся клетки гриба, клетки злокачественного образования не найдены. При ретестировании сыворотки крови в биочипах обнаружено некоторое увеличение ХГЧ (11,9 МЕ/мл при норме менее 10 МЕ/л); СА-125 (432,9 МЕ/мл при норме менее 35 МЕ/мл); СА-15-3 (48,6 МЕ/мл при норме менее 28 МЕ/мл); СА-19-9 (59,7 МЕ/мл при норме менее 37 МЕ/мл). Хотя повышение СА-19-9, так же как и наличие биохимических (повышение прямого и непрямого билирубина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ), данных инструментального обследования (УЗИ: жировая инфильтрация печени, диффузные изменения поджелудочной железы, УЗ-признаки хронического калькулезного холецистита, нельзя исключить обострение – холестероз желчного пузыря) и клинической картины (боли в нижней половине грудной клетки опоясывающего характера, рвота съеденной накануне пищи, повышение температуры до 37,3°C), можно объяснить наличием гепатита, холецистита и холестаза, однако повышение других онкомаркеров – ХГЧ, СА-125 и СА-15-3 – дало основание рекомендовать проведение прицельного обследования органов репродуктивной системы на предмет исключения онкопатологии.

**П а ц и е н т Б .**, 85 лет. Диагноз: рак простаты T2N0M0. Диагноз доброкачественной гиперплазии предстательной железы выставлен на основании ректального и инструментального обследования (ТРУЗИ, урография). В течение трех лет больной находился на гормонотерапии. Контролем за эффективностью ее являлось определение концентрации ПСА<sub>общ</sub> и процентного соотношения свободной его фракции к общей. Концентрация ПСА<sub>общ</sub> в сыворотке крови по данным ИФА составила 13,3 нг/мл, а ПСА<sub>своб</sub> – 7,1 нг/мл. Таким образом, процент свободной фракции ПСА в составе общей составил 54, что, безусловно, свидетельствовало об отсутствии озлокачествления. Это же соотношение, определенное с помощью биочипов, составило 31%, что также являлось доброкачественным. Однако, помимо этого, с помощью биочипа обнаружено повышение и других онкомаркеров: АФП, ХГЧ, КЭА, СА-125, СА-15-3, СА-19-9, НСЕ. Особенно настораживали повышенный уровень КЭА и СА-19-9, что обосновало дополнительное обследование пациента с привлечением определения КЭА и СА-19-9 в динамике.

**П а ц и е н т к а З .**, 57 лет. Диагноз: рак головки поджелудочной железы T1N0M0, оперативное лечение 8 лет назад. Спустя 4 года появились признаки рецидива и прогрессирования процесса: обнаружены метастазы в лимфоузлы брюшной полости, объемное образование хвоста поджелудочной железы, начала химиотерапия. При компьютерном обследовании, выполненном 4 мес назад, отмечалось умеренное увеличение размеров объемного

образования за счет увеличения по периферии жидкостных полостей. Выявлен канцероматоз, асцит. При исследовании онкомаркеров методом ИФА были определены концентрации СА-125 и СА-19-9, последний оказался резко повышенным (4435 МЕ/мл при норме менее 37 МЕ/мл), что явно говорило о прогрессировании рака поджелудочной железы. С помощью биочиповой технологии также выявили увеличение СА-19-9 (686,29 МЕ/мл), но, кроме того, оказались повышенными концентрации СА-125 (89,9 МЕ/мл при норме до 35 МЕ/мл), НСЕ (37,9 при норме менее 12,5 нг/мл) и КЭА (53,2 МЕ/мл при норме менее 5 нг/мл). Показатели последнего онкомаркера особенно важны: известно, что диагностическая ценность одновременного увеличения КЭА и СА-19-9 значительно выше по сравнению с увеличением одного из них, при этом повышается и надежность оценки адекватности проводимой терапии.

**П а ц и е н т И .**, 72 года, находился в стационаре с диагнозом аденомы предстательной железы, отмечалась примесь крови в моче. В связи с большим объемом простаты (233 см<sup>2</sup>), занимавшей практически весь просвет мочевого пузыря, было предложено оперативное лечение, от которого пациент отказался. Однако в последующем произошла тампонада мочевого пузыря и пациент был экстренно оперирован (одномоментная чреспузырная аденомэктомия). Гистологическое исследование выявило картину аденоматозной фибромускулярной гиперплазии простаты с единичными мелкими очагами простатической интраэпителиальной неоплазии слабой степени, крупные очаги некроза по типу геморрагических инфарктов, умеренное диффузное хроническое воспаление с очагами обострения. Проведенные до операции исследования онкомаркеров методом ИФА выявили повышенный уровень общего ПСА (10,9 нг/мл), но нормальное соотношение ПСА<sub>своб</sub>/ПСА<sub>общ</sub> (23%). Однако с помощью биочипа это соотношение оказалось, безусловно, раковым (5,7% при норме > 15%). При этом ПСА<sub>общ</sub> был почти в 6 раз выше нормы и в 2 раза выше, чем в ИФА. Эти данные свидетельствовали о высокой вероятности злокачественного процесса и не позволили прекратить динамическое наблюдение за больным.

В приведенных восьми случаях (6% всех обследованных) данные исследования сывороточных онкомаркеров с помощью гидрогелевых биочипов предоставили дополнительную информацию к исследованиям, выполненным с помощью ИФА, увеличивающую вероятность исключить, а в большинстве случаев предположить возможную опухолевую природу заболевания. Дальнейшие исследования в этой области должны повысить значимость лабораторной диагностики опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелев Г.И.* Альфа-фетопротейн: биология, биохимия, молекулярная генетика. Иммунология. 1994; 3: 4–9.
2. *Мирзабеков А.Д., Рубина А.Ю., Паньков С.В.*, Патент РФ № 2216547. Бюл. изобр. 2003; 32.
3. *Rubina A.Yu., Dementieva E.I., Stomakhin A.A., Darii E.L.* et al. Hydrogel-based protein microchips: manufacturing, properties, and applications. *BioTechniques*. 2003; 34: 1008–22.
4. *Резников Ю.П., Ульянов В.И., Варюхин А.С., Ванин А.И., Воронцова Л.П., Ермилов Е.А., Лягушина Г.В., Терская Л.В., Хаткевич С.П., Будкевич Е.А., Володин Н.Н., Афанасьева И.М., Логачева А.И.* Место карбогидратных антигенов в спектре белковых онкомаркеров у больных с опухолями различной локализации. *Вопросы онкологии*. 1988; 34 (1): 51–6.
5. *Резников Ю.П.* Иммунология в клиническом лабиринте. М.: Тверь; 2007.
6. *Татаринев Ю.С.* Присутствие эмбрионального альфа-глобулина

в сыворотке больных с первичным раком печени. Вопросы медицинской химии. 1964; 10: 90–1.

7. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малютин Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург: УрО РАН; 2004.

## REFERENCES

1. Abelev G.I. Alfa-fetoprotein: biologiya, biohimiya, molekularnaya genetika. Immunologiya. 1994; 3: 4–9 (in Russian).
2. Mirzabekov A.D., Rubin A., Pankov S.V. Patent RF N 2216547. Byul. izobr. 2003; 32 (in Russian).
3. Rubina A.Yu., Dementieva E.L., Stomakhin A.A., Darii E.L. et al. Hydrogel-based protein microchips: manufacturing, properties, and applications. BioTechniques. 2003; 34: 1008–22.

4. Reznikov Yu.P., Ulyanov V.I., Varyuhin A.S., Vanin A.I., Vorontsova L.P., Ermilov E.A., Lyagushina G.V., Terskaya L.V., Hatkevich S.P., Budkevich E.A., Volodin N.N., Afanaseva I.M., Logacheva A.I. Mesto karbogidratnykh antigenov v spektre belkovykh onkomarkyrov u bolnykh s opuholyami razlichnoy lokalizatsii. Voprosy onkologii. 1988; 34 (1): 51–6 (in Russian).
5. Reznikov Yu.P. Immunologiya v klinicheskom labirinte. M.; Tver; 2007 (in Russian).
6. Tatarinov Yu.S. Prisutstvie embrionalnogo alfa-globulina v sыворотке bolnykh s pervichnym rakom pecheni. Voprosy Med. Himii. 1964; 10: 90–1 (in Russian).
7. Cheresnyov V.A., Rodionov S.Yu., Cherkasov V.A., Malutin N.N., Orlov O.A. Alfa-fetoprotein. Ekaterinburg: UrO RAN; 2004 (in Russian).

Поступила 22.10.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.19-006.04:575.174.015.3.08

Е.В. Печковский<sup>1</sup>, А.С. Шадрина<sup>1</sup>, У.А. Боярских<sup>1</sup>, И.А. Селезнева<sup>2</sup>, Т.В. Синкина<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>2</sup>, В.Д. Петрова<sup>2</sup>, М.Л. Филипенко<sup>1</sup>

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАН, Барнаул

*Генетический полиморфизм ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов может вносить вклад в предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ). Цель настоящего исследования – анализ ассоциации полиморфных локусов CYP1B1rs1056836, CYP1A1rs1048943 CYP1A2rs762551, CYP19A1rs2470152 и CYP17A1rs743572 с риском развития РМЖ у русских жителей Западно-Сибирского региона России. Частоты аллелей и генотипов данных локусов были определены в выборке женщин, больных РМЖ (670 человек), и в группе контроля (480 человек без онкологических заболеваний). Подгруппы больных РМЖ в пре- и постменопаузе были проанализированы отдельно. Показана пограничная ассоциация локуса CYP17A1rs743572 с увеличением риска РМЖ в пременопаузе (аллель С: ОШ = 1,45, p = 0,04). Для остальных полиморфных локусов ассоциации не выявлено.*

Ключевые слова: рак молочной железы; полиморфизм; CYP1B1; CYP1A1; CYP1A2; CYP19A1; CYP17A1

*E.V. Petchkovskiy<sup>1</sup>, A.S. Shadrina<sup>1</sup>, U.A. Boyarskih<sup>1</sup>, I.A. Selezneva<sup>2</sup>, T.V. Sinkina<sup>2</sup>, A.F. Lazarev<sup>2</sup>, V.D. Petrova<sup>2</sup>, M.L. Filipenko<sup>1</sup>*

THE POLYMORPHISM OF GENES OF SYNTHESIS AND METABOLISM OF ESTROGENS AND THE RISK OF BREAST CANCER

<sup>1</sup>The institute of chemical biology and fundamental medicine of the Siberian branch of the Russian academy of sciences, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>The Altai branch of the N.N. Blokhin Russian oncological research center of the Russian academy of medical sciences, Barnaul, Russia

*The genetic polymorphism of enzymes of synthesis and metabolism of estrogens can input into predisposition to breast cancer. The purpose of actual study was to analyze the associations of polymorphic loci CYP17A1rs743572, CYP1A1rs1048943, CYP1A2rs762551, CYP19A1rs2470152 and CYP1B1rs1056836 with risk of development of breast cancer in Russian residents of the Western-Siberian region of Russia. The rates of alleles and genotypes of the given loci were determined in sampling of women suffering with breast cancer (n=670 females) and in control group (480 females without oncological diseases). The sub-groups of patients with breast cancer in pre-menopause - and post- menopause were analyzed separately. The border-line association of locus CYP17A1rs743572 is demonstrated with increasing of risk of breast cancer during pre-menopause (allele C: p=0.04). Among the rest of polymorphic loci no association was detected.*

Key words: breast cancer; polymorphism, CYP1B1, CYP1A1, CYP1A2, CYP19A1, CYP17A1

**Введение.** Эстрогены относятся к классу стероидных гормонов и играют важную роль в регуляции развития и функционирования женской репродуктивной системы. Действие эстрогенов осуществляется благодаря связы-

ванию с рецепторами эстрогена ERα и с ERβ, которые являются факторами транскрипции, регулирующими экспрессию эстрогензависимых генов. В клетках молочных желез в ответ на действие эстрогенов повышается экспрессия генов, индуцирующих клеточную пролиферацию, и снижается экспрессия генов, ингибирующих пролиферацию и апоптоз [1].

Метаболизм эстрогенов, осуществляемый в молочной железе рядом ферментативных систем

Для корреспонденции:

Шадрина Александра Сергеевна, науч. сотр.

Адрес: 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8

E-mail: weiner.alexserg@gmail.com