

УДК 618.11-006.6-074

Л.Г. Баженова, Н.В. Мальцева, М.В. Покачалова, В.Н. Белов, Н.В. Промзелева, Е.Г. Промзев, Л.М. Грачева, И.В. Головнина

## АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ $\alpha_2$ -ГЛИКОПРОТЕИН - НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАКА ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ  
Новокузнецкий муниципальный онкологический диспансер Новокузнецкая муниципальная  
клиническая больница № 1

Определяли содержание макроглобулинов аг-макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью аг-гликопротеина (АБГ) в сыворотке крови женщин с доброкачественными (киста, кистоза яичников) и злокачественными (рак яичников) опухолями по сравнению со здоровыми женщинами, используя метод ракетного иммуноэлектрофореза. Количество МГ в среднем не отличалось у всех обследуемых групп. Концентрация АБГ, сохраняясь на физиологическом уровне у женщин с кистами и кистозами, достоверно увеличивалась у больных с I—II стадией рака более чем в два раза и у больных с III стадией — более чем в три раза по сравнению с контролем. Эффективное лечение больных со злокачественными опухолями приводило к снижению у них количества АБГ до нормы при раке I—II стадии и наполовину при раке III стадии. Таким образом, содержание АБГ в сыворотке крови связано со степенью тяжести патологического процесса у больных раком яичников и показатель его сывороточной концентрации может быть использован как неспецифический маркер этого заболевания.

**Ключевые слова:** макроглобулин; рак яичников; маркер, ассоциированный с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеин

Интерес ученых к изучению роли семейства макроглобулинов (МГ) в возникновении и развитии злокачественных заболеваний был вызван исследованиями Н. Bohn [6], который впервые обнаружил повышение в сыворотке крови содержания одного из макроглобулинов, ассоциированного с беременностью аг-гликопротеина (АБГ), у больных раком молочной железы. Впоследствии неоднократно было показано, что существует положительная корреляция между концентрацией этого белка в сыворотке крови и прогрессией заболевания при раке легких, пищеварительного тракта, гениталий, молочной железы. Метастазирование в лимфоузлы и другие органы сопровождается значительным повышением концентрации АБГ [5, 6, 11, 14, 16]. Однако при локализованных опухолях содержание АБГ часто не меняется [4, 5, 9]. Поэтому до сих пор вопрос об использовании концентрации этого белка в сыворотке как неблагоприятного показателя при злокачественных новообразованиях для их диагностики и прогноза остается открытым.

Гомологичный АБГ белок,  $\alpha_2$ -макроглобулин, является доминирующим макроглобулином в сыворотке крови при физиологических условиях среди других членов семейства макроглобулинов. Определение его содержания в сыворотке крови при злокачественных новообразованиях не дало однозначных результатов. Так, повышение содержания этого белка наблюдалось при раке молочной железы [13] и печени [7]. В то же время при раке простаты [8, 15] и раке яичников [17] отмечалось его снижение. Противоречивые ре-

зультаты были также получены при злокачественной меланоме, раке желудка и молочной железы. Принимая во внимание важность ранней лабораторной диагностики при различных новообразованиях, целью настоящей работы явилось изучение изменений содержания МГ и АБГ в крови у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников в сравнении со здоровыми женщинами.

**Методика.** Были обследованы 130 женщин в возрасте от 20 до 73 лет, из них — 48 здоровых (контроль) и 82 — больных различными заболеваниями яичников. У 13 больных были диагностированы опухолевидные образования яичников (5 — параовариальные кисты, 5 — фолликулярные кисты и 3 — серозные простые кисты), у 25 — доброкачественные опухоли яичников или кистозы (15 — серозные цистаденомы, 3 — муцинозные цистаденомы, 6 — зрелые тератомы, 1 — опухоль Бреннера) и у 34 — злокачественные новообразования яичников (7 — серозные цистаденокарциномы, 23 — серозно-папиллярные цистаденокарциномы, 4 — муцинозные цистаденокарциномы). По поводу рака яичников I—II стадии лечились 26 женщин и 18 — рака яичников III стадии. При этом 12 больных с локализованными формами рака яичников обследованы до начала комбинированного лечения (перед операцией) и 14 больных — спустя 1—5 лет после комбинированного лечения в состоянии ремиссии заболевания. Группа из 8 больных с III стадией заболевания обследована до начала химиотерапии и группа из

10 больных — после проведения 3—4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии перед циторедуктивной операцией. Средний возраст больных с опухолевыми образованиями яичников составил 32,8 года; с доброкачественными опухолями яичников — 44,6 года; раком яичников — 53,5 года.

Концентрацию МГ и АБГ определяли в сыворотке крови методом ракетного иммуноэлектрофореза [3] с помощью высокоспецифичных антител [1]. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы "Instat 2" ("Sigma", США). Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин и их стандартных отклонений (SD). Сравнение массивов данных осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни.

**Результаты.** Полученные данные о содержании сывороточных макроглобулинов при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников представлены в табл. Они свидетельствуют о том, что МГ практически не подвержен количественным изменениям при развитии исследуемых заболеваний. Его концентрация в крови женщин с доброкачественными образованиями

яичников (ретенционные кисты и кистомы) и злокачественными опухолями яичников (рак I—III стадии) достоверно не отличалась от таковой у здоровых женщин.

Анализ вариабельности показателей МГ у здоровых женщин выявил широкий диапазон разброса: от 0,79 г/л до 2,29 г/л. У больных с ретенционными кистами индивидуальная вариабельность содержания МГ укладывалась в границы диапазона здоровых лиц. У пациенток с доброкачественными опухолями яичников при сохранении среднего показателя МГ на уровне контроля обнаружены высокие концентрации белка (более 2,9 г/л) у 3 из 25 обследованных женщин (12%). При раке I стадии до лечения высокое содержание МГ было выявлено у 3 из 12 (25%) обследованных женщин, тогда как после лечения — у 7 из 14 женщин (50%). При раке III стадии диапазон разброса значений МГ был таким же, как и в контроле: от 0,6 г/л до 2,29 г/л до лечения и от 1,75 г/л до 2,45 г/л после лечения; лишь у 1 женщины количество МГ в сыворотке крови составило 3,71 г/л. Таким образом, содержание МГ может повышаться у отдельных пациенток при развитии не только злокачественных, но и доброкачественных опухолей яичников. С учетом того, что этот белок способен стимулировать

опухолевый рост [12] и его концентрация может увеличиваться при развитии злокачественной опухоли [7, 13], пациентки с высокими показателями МГ независимо от типа опухоли яичников заслуживают особого внимания лечащего врача.

Количество АБГ в сыворотке крови женщин в норме меньше, чем МГ, более чем в 100 раз (табл.), но этот белок, сохраняясь на физиологическом уровне у женщин с ретенционными кистами и кистомы, претерпевал заметные количественные изменения при развитии у женщин злокачественных опухолей. Так, при раке I—II стадии концентрация АБГ повышалась в среднем более чем в два раза по сравнению с контролем, а при раке III стадии — более чем в три раза. Эффективное лечение злокачественных опухолей приводило к снижению среднего показателя АБГ до нормы при раке I—II стадии и наполовину — при раке III стадии.

Для АБГ, в отличие от МГ, характерна более широкая индивидуальная вариабельность значений в норме. По нашим данным, количество АБГ в сыворотке крови здоровых женщин может колебаться от 0,001 г/л до 0,057 г/л. Однако необходимо отметить, что высокие концентрации этого эстроген-зависимого [2] белка (более 0,022 г/л) обычно определяются у некоторых женщин в перименопаузальном периоде и после приема гормональных эстроген-гестагенов.

Содержание макроглобулинов в сыворотке крови при опухолях яичников

| Заболевание        |                       | п/п | Показатели                                                               |                                                                                                                                    |
|--------------------|-----------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                       |     | МГ (г/л)                                                                 | АБГ (г/л)                                                                                                                          |
| Контроль           |                       | 1   | 1,86±0,56<br>n=47                                                        | 0,014±0,013<br>n=48                                                                                                                |
| Ретенционные кисты |                       | 2   | 1,8±0,51<br>n=13                                                         | 0,010±0,007<br>n=13                                                                                                                |
| Кистомы            |                       | 3   | 2,12±0,95<br>n=25                                                        | 0,014±0,012<br>n=24                                                                                                                |
| Рак I—II<br>стадий | До операции           | 4   | 2,23±0,96<br>n=12                                                        | 0,031±0,018<br>n=9<br>p <sub>1,4</sub> =0,081<br>p <sub>2,4</sub> =0,0071<br>p <sub>3,4</sub> =0,0236                              |
|                    | Ремиссия              | 5   | 2,75±1,07<br>n=14<br>p <sub>1,5</sub> =0,0019<br>p <sub>2,5</sub> =0,082 | 0,016±0,016<br>n=13                                                                                                                |
| Рак III<br>стадий  | До химиотерапии       | 6   | 1,59±0,51<br>n=8<br>p <sub>5,6</sub> =0,0128                             | 0,051±0,037<br>n=8<br>p <sub>1,6</sub> <0,0001<br>p <sub>2,6</sub> =0,0014<br>p <sub>3,6</sub> =0,0041<br>p <sub>4,6</sub> =0,0099 |
|                    | После<br>химиотерапии | 7   | 2,29±0,59<br>n=10<br>p <sub>6,7</sub> =0,0117                            | 0,023±0,016<br>n=10<br>p <sub>1,7</sub> =0,021<br>p <sub>2,7</sub> =0,0065                                                         |

Примечание. Результаты представлены как M±SD. p — до-стверность различий по критерию Манна—Уитни. n — количество обследованных.

препаратов как в репродуктивном, так и в постменопаузальном периоде. В нашей выборке данных такие значения были обнаружены лишь у 6 из 48 обследуемых (12,5%), а у наибольшего количества здоровых женщин концентрация АБГ изменялась в интервале от 0,001 г/л до 0,02 г/л.

Что касается индивидуальной вариабельности концентрации АБГ у больных женщин, то, если у женщин с ретенционными кистами не было обнаружено высоких значений АБГ (более 0,022 г/л), при кистомах у 22% обследованных в сыворотке крови находилось 0,022—0,037 г/л этого белка. При раке I—II стадии до операции количество АБГ от 0,022 г/л до 0,054 г/л обнаруживалось у 6 из 9 (67%), а после операции — у 4 из 13 (30%) обследованных пациенток. Наиболее высокие показатели АБГ (до 0,123 г/л) выявлялись при раке III стадии до лечения. При этом у 75% женщин концентрация АБГ превышала 0,022 г/л. После неoadъювантной терапии лишь у 1 из 10 обследованных женщин было обнаружено 0,063 г/л АБГ; у остальных 9 пациенток показатели АБГ укладывались в интервал 0,002—0,028 г/л.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что концентрация сывороточных макроглобулинов (МГ и АБГ) у женщин при опухолевых заболеваниях яичников, как доброкачественной, так и злокачественной природы, может увеличиваться. Однако, если концентрация МГ повышается лишь в отдельных случаях и незначительно (менее чем в 2 раза), то концентрация АБГ растет более заметно, особенно при раке яичников. Нами прослежена зависимость количества сывороточного АБГ от характера опухолевого процесса: достоверное увеличение содержания белка в 2—3 раза при раке яичников в сравнении с таковым при опухолевидных образованиях и доброкачественных опухолях яичников. Кроме того, установлена прямая зависимость повышения содержания АБГ от степени распространенности злокачественного опухолевого процесса. Полученные факты позволяют отнести АБГ к неспецифическим маркерам рака яичников. В поддержку высказанного положения могут служить полученные нами данные о низком содержании этого белка в сыворотке крови больных раком яичников на фоне ремиссии заболевания после проведенного комбинированного лечения.

#### **PREGNANCY-ASSOCIATED $\alpha_2$ -GLYCOPROTEIN IS A NONSPECIFIC MARKER OF OVARY HUMAN CANCER**

**L.G. Bagenova, N.V. Maltseva, M.V. Pokachalova, V.N. Belov, N.V. Promzeleva, E.G. Promzelev, L.M. Gracheva, I.V. Golovnina**

Macroglobulin ( $\alpha_2$ -macroglobulin, C12MG, and pregnancy-associated 012-glycoprotein, 0C2PAG) serum levels were determined in patients with benign ovary tumors (kista and kistoma) and patients with ovary cancer in comparison with healthy women using rocket Immunoelectrophoresis method. C12MG average quantity did

not differ in all examined groups. CX2PAG concentration being kept on a physiological level in patients with kista and kistoma increased more than twice in patients with I—II stages and more than three times in patients with III stage of ovary cancer in comparison with control. The effective treatment resulted in decrease of 012 PAG concentration down to physiological value in patients with I—II stages of cancer and twice in patients with III stage of cancer. Thus C12PAG serum quantity is associated with a tumor development in ovary cancer patients and its parameter can be used as a nonspecific marker of this disease.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белки плазмы и сыворотки крови доноров / НА. Зорин, С.Г. Жабин, О.Ф. Лыкова и др. // Клини. лаб. диагн. 1992. № 9-10. С. 13-15.
2. A quantitative study of the pregnancy zone protein in sera of woman taking oral contraceptives / M.-G. Damber, B. von Schoultz, T. Solheim et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. 1976. Vol. 124. P. 289-292.
3. *Axelsen N.H.* Electroimmunoassay (rocket Immunoelectrophoresis). Scand. J. Immunol. / N.H. Axelsen, E. Bock 1983. Vol. 17 (Suppl. 10). P. 113-124.
4. *Bauer H.W.* Pregnancy associated  $\alpha_2$ -glycoprotein ( $\alpha_2$ -PAG) in the serum of patients with gynecologic carcinomas / H.W. Bauer, H. Kraus // Onkologie. 1978. Vol. 1. P. 180-183.
5. *Berg O.* Determination of pregnancy zone protein in serum using an automated immunoprecipitin reaction method / O. Berg, L. Hemmingsen // Clin. Chim. Acta. 1979. Vol. 92. P. 323-328.
6. *Bohn H.* Charakterisierung der schwangerschafts-assoziierten Glycoproteine als akute Phase-Proteine. Ihr Nachweis im Serum von Patienten mit Tumoren und anderen Erkrankungen / H. Bohn // Arch. Gynak. 1972. Vol. 213. P. 54-72.
7. Elastase binding capacity of  $\alpha_2$ -macroglobulin and its association with glucocorticoid concentration in southern African black patients with hepatocellular carcinoma / M.C. Gaillard, E. Song, CM. Nogueira, T.A. Kilroe-Smith // Clin. Chim. Acta. 1995. Vol. 240. P. 79-85.
8. *Kanoh Y.* Studies on  $\alpha_2$ -macroglobulin deficiency in association with cancer metastasis / Y. Kanoh, H. Ohtani, K. Koshiba // Nihon. Rinsho. Meneki. Gakkaishi. 1997. Vol. 20. P. 30-43.
9. Pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein ( $\alpha_2$ -PAG) a possible marker in breast cancer / N. Wilking, K. Carlstrom, S.A. Gustafsson et al. // Int. J. Cancer. 1984. Vol. 34. P. 479-81.
10. Profiles of plasma serpins in patients with advanced malignant melanoma, gastric cancer and breast cancer / M.Z. Wojtukiewicz, M. Rucinska, J. Kloczko et al. // Haemostasis. 1998. Vol. 28. P. 7-13.
11. Quantitative serum levels of pregnancy-associated  $\alpha_2$ -globulin in patients with benign and malignant tumors // G.N. Than, I.F. Csaba, D.G. Szabo et al. // Arch. gynak. 1975. Vol. 218. P. 125-130.
12. Selective upregulated expression of the 012-macroglobulin signaling receptor in highly metastatic L1-LN prostate carcinoma cells / I.R. Asplin, U.K. Misra, G. Gawdi et al. // Arch. Biochem. Biophys. 2000. Vol. 383. P. 135-141.

13. Serum proteinase-like peptidase activities and proteinase inhibitors in women with breast disease / A. Vashista, P.R. Baker, P.E. Preece et al. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1984. Vol. 20. P. 197-202.
14. *Stimson W.H.* Correlation of the blood level of a pregnancy-associated  $\alpha$ -macroglobulin with the clinical course of cancer patients / W.H. Stimson // Lancet. 1975. P. 777-779.
15. The activity of  $\alpha$ 2-macroglobulin in the blood of patients with prostatic carcinoma / Z. Zietek, I. Iwan-Zietek, M. Kotschy et al. // Pol. Merkuriusz Lek. 1997. Vol. 2. P. 196-198.
16. The value of pregnancy-associated alpha-glycoprote-in in patients with colorectal cancer / C.B. Wood, C.H. Home, CM. Towler et al. // Br. J. Surg. 1978. Vol. 65. P. 653-656.
17. *Warwas M.* Haptoglobin and proteinase inhibitors in the blood serum of women with inflammatory, benign and neoplastic lesions of the ovary / M. War-was, J. Gerber, A. Pietkiewicz // Neoplasma. 1986. Vol. 33. P. 79-84.