

## **ВЗАИМОСВЯЗАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**А.Ю. Данилин<sup>1</sup>, М.А. Дубовец<sup>2</sup>, Н.В. Силивончик<sup>3</sup>, В.Т. Чещевик<sup>4</sup>**

*Полесский государственный университет, Пинск*

*<sup>1</sup>andreydanilin2001@gmail.com, <sup>2</sup>mardu086@gmail.com, <sup>3</sup>ssilichek.y@mail.ru,*

*<sup>4</sup>cheshchevik.v@polessu.by*

**Введение.** Онкологические заболевания (ОЗ) остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной медицине, точная диагностика и мониторинг которых играют решающую роль в эффективности лечения. Биохимический анализ плазмы крови является мощным инструментом для изучения онкологических заболеваний, позволяя выявить специфические изменения в составе и концентрации биомаркеров, которые связаны с развитием и прогрессированием рака.

Ранее в литературе было показано, что развитие определенных типов рака или злокачественная трансформация клеток определенных тканей или органов сопровождается изменениями тех или иных биохимических показателей крови.

Креатинкиназа (КК) экспрессируется различными клетками и тканями. Этот фермент играет ключевую роль в трансдукции энергии в тканях с высокими и колеблющимися энергетическими потребностями, особенно в сердечной и скелетной мышцах. Многочисленные клинические иссле-

дования показали, что КК может играть важную роль в иммунном ответе, включая адаптивный иммунный ответ и врожденный иммунный ответ. Некоторые исследования также показывают, что КК является важным регулятором развития и активации Т-клеток через TCR-сигнализацию. Кроме того, КК является одним из наиболее важных биомаркеров, который может отражать состояние врожденного иммунитета [1].

Альбумин – функциональный сывороточный белок. Это важный клинический показатель, который отражает состояние питания и способность печени к синтезу, а также доказано, что он регулирует воспалительную реакцию во всем организме и играет антиоксидантную роль в онкогенезе. Кроме того, низкий уровень альбумина может влиять на метаболизм и функцию иммунных клеток, что может снизить иммунную функцию и вызвать неблагоприятные противораковые реакции [5]. Дополнительным маркером сопутствующих заболеваний и непосредственно ОЗ является показатель общего белка в сыворотке крови. Низкий уровень общего белка может свидетельствовать о повышенном распаде протеинов, что, в свою очередь, может использоваться для ранней диагностики ОЗ в сочетании с другими показателями [7].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) принимает непосредственное участие в эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток и дефосфорилировании, может вызывать прекращение воспалительной передачи сигналов и индуцировать ингибирующий иммунный ответ путем регуляции пуринергической передачи сигналов. Щелочная фосфатаза в основном обнаруживается в печени, костях и почках. Источники ЩФ при патологическом состоянии до конца не известны, но считается, что они происходят главным образом из-за повышенной активации остеобластов. Кроме того, имеются данные о том, что костные метастазы рака активируют остеобласты, что приводит к высвобождению ЩФ [3].

Роль холестерина в развитии рака являются спорной областью в онкологическом сообществе. Холестерин играет ключевую роль в межклеточной передаче сигналов и некоторые исследования предполагают изменения в этом процессе при онкологических заболеваниях [4].

Мочевая кислота (МК) – конечный продукт окисления пуринового обмена в организме человека, образующийся при ферментативном расщеплении гипоксантина и ксантина. Исследования, проводимые на больных раком молочной железы, показывают, что МК может увеличивать скорость миграции клеток рака [2].

Имеются данные о том, что повышение уровня глюкозы способствует пролиферации и подавляет аутофагию при раке поджелудочной железы [6].

В научной литературе также было высказано предположение, что состояние хронического вялотекущего воспаления предрасполагает человека к раку за счет создания воспалительного микроокружения. Хотя С-реактивный белок (СРБ) является классическим белком-реагентом острой фазы из семейства пентраксинов, умеренное повышение уровня СРБ наблюдалось при хронических воспалительных состояниях. Также имеются данные о связи между концентрацией СРБ в сыворотке и раком легких [7].

Вследствие не специфичности изменений вышеперечисленные биохимические показатели крови в отдельности являются мало информативными индикаторами онкологических заболеваний, так как изменения данных биохимических показателей могут быть обусловлены рядом других не злокачественных по своей природе заболеваниями. В то же время взаимозависимые изменения данных биохимических показателей крови могут характеризоваться специфичностью при определенных заболеваниях, в том числе онкологических, что открывает перспективу использования взаимосвязей между биохимическими показателями крови в качестве комплексного биомаркера.

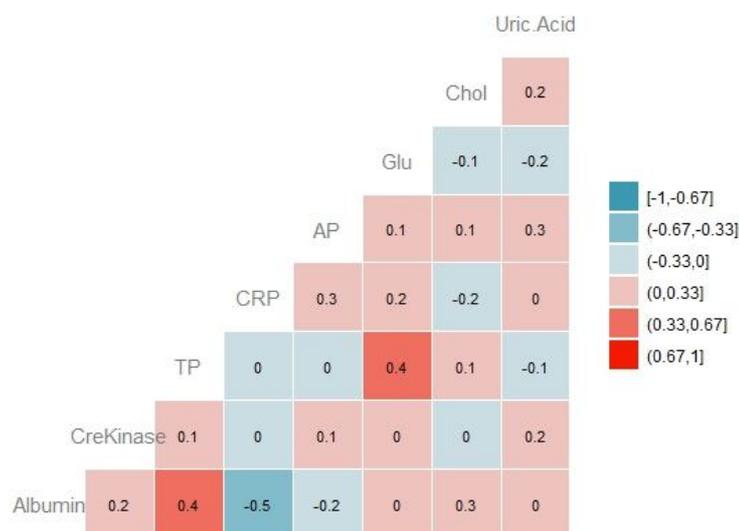
В связи с этим целью настоящей работы является изучение возможности применения определенных биомаркеров или их констелляция в процессе диагностики онкологических заболеваний, а также в качестве дополнительного параметра для установления данных заболеваний и риска их прогрессирования.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования явилась сыворотка крови 119 человек: 71 условно-здоровых людей (УЗЛ) в качестве контрольной группы и 48 пациентов с онкологическими заболеваниями разного типа. Предметом исследования явились активности креатинкиназы и щелочной фосфатазы, уровни общего белка, альбумина, С-реактивного белка, глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови и взаимосвязь между данными показателями. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ R статистики (v4.2.2). С использованием пакета stats (v4.2.2) определяли нормальность распределения выборки методом Шапиро-Уилка, статистическую достоверность различий между группами с использованием U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента и проводили корреляционный анализ с

применением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмана в зависимости от характера распределения выборки. Факторный анализ применяли для определения влияния определенных факторов на изменение биохимических показателей. Различия между контрольной и опытной группами, а также корреляции и факторного анализа принимались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** По результатам исследования были установлены статистически значимые различия между активностями КК и ЩФ у УЗЛ и пациентов с ОЗ. При чем активность ЩФ повышалась, а активность КК понижалась в пределах референсных значений у пациентов с ОЗ. Также наблюдали статистически значимые различия между двумя исследуемыми группами по показателям содержания альбумина, общего белка, СРБ, глюкозы, холестерина и МК в сыворотке крови. Анализ показал, повышение уровня СРБ выше референсных значений, а уровня глюкозы в пределах этих значений у пациентов с ОЗ. При этом уровни общего белка и альбумина у пациентов с ОЗ понижались ниже референсных значений, а уровни холестерина и МК понижались в их пределах.

Корреляционный анализ показал наличие умеренной зависимости между уровнем альбумина и общего белка у пациентов с ОЗ ( $r = 0.3887$ ,  $p = 0.0069$ ). Между уровнем альбумина и СРБ также определяется умеренная корреляция ( $r = 0.7363$ ,  $p < 0.0001$ ). Также анализ показал наличие умеренной корреляционной зависимости между уровнями альбумина и холестерина ( $r = 0.3086$ ,  $p = 0.0369$ ). Далее в результате анализа была выявлена умеренная корреляционная зависимость между уровнями общего белка и глюкозы ( $r = 0.3515$ ,  $p = 0.01$ ) (рисунок).



Albumin – альбумин, CreKinase – креатинкиназа, TP – общий белок, CRP – С-реактивный белок, AP – щелочная фосфатаза, Glu – глюкоза, Chol – холестерин, Uric Acid – мочевая кислота

**Рисунок – Корреляции между биохимическими показателями сыворотки крови у пациентов с онкологическими заболеваниями**

В результате факторного анализа было установлено, что у пациентов с раком молочной железы наблюдается статистически значимые повышения уровня альбумина и холестерина, а также понижение уровней СРБ и активности ЩФ по сравнению с другими типами рака. Также в результате факторного анализа было установлено статистически значимое повышение активности КК и ЩФ, уровней общего белка, глюкозы и МК в сыворотке крови у пациентов с раком печени. При этом было обнаружено статистически значимое понижение уровней холестерина и МК у пациентов с раком поджелудочной железы. Кроме того, факторный анализ выявил статистически значимое повышение уровня активности КК у пациентов с раком желудка.

**Заключение.** Результаты исследований показывают, что все исследуемые показатели могут использоваться как биохимические маркеры ОЗ. Также установлено, что между уровнями альбумина и общего белка имеется взаимосвязь у пациентов с ОЗ, что, вероятно, обусловлено усилением распада белков и сдвигом белкового состава плазмы в сторону снижения альбуминовой фракции у пациентов с ОЗ. Альбумин также показал корреляционную зависимость с уровнем СРБ у пациентов с ОЗ, что может объясняться его способностью к регуляции воспалительного процесса, одним из маркеров которого выступает СБР. Также у пациентов с ОЗ была обнаружена взаимо-

связь между уровнями альбумина и холестерина, что, вероятно, обусловлено участием альбумина в транспорте холестерина. Таким образом альбумин можно использовать как обобщенный маркер ОЗ, а также совместно с общим белком, СРБ и холестерином для увеличения прогностической точности при разработке диагностических наборов. Также была выявлена взаимосвязь между уровнями общего белка и глюкозы в сыворотке крови пациентов с ОЗ. Однако, из-за большого количества сопутствующих заболеваний способных вызывать изменения этих показателей и отсутствия взаимосвязи данных показателей с другими биохимическими маркерами, общий белок и глюкоза могут быть использованы совместно лишь как сопутствующие показатели для уточнения при постановке диагноза.

Также результаты анализа показывают, что изменения в уровнях альбумина, холестерина, ЩФ и СРБ у пациентов с ОЗ могут быть использованы для диагностики рака молочной железы. При этом КК, ЩФ, общий белок, глюкоза и МК могут учитываться при диагностике рака печени. Также анализ показал перспективность использования таких биохимических маркеров как холестерин и МК при диагностике рака поджелудочной железы, а КК при диагностике рака желудка.

*Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (договор № 65 от 05.05.2021) в рамках ГПНИ «Биотехнологии-2» (Рег. № НИР 20212457).*

#### **Список использованных источников**

1. Chen, C. A high serum creatine kinase (CK)-MB-to-total-CK ratio in patients with pancreatic cancer: a novel application of a traditional marker in predicting malignancy of pancreatic masses? / C. Chen [et al.] // World journal of surgical oncology. – 2023. – Vol. 21, № 13. – P. 1–9.
2. Feng, Y. Uric Acid Mediated the Association Between BMI and Postmenopausal Breast Cancer Incidence: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis and Prospective Cohort Study / Y. Feng [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol 12, №. 5. – P. 68 –82.
3. Heinrich, D. Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker / D. Heinrich [et al.] // Future Oncol. – 2018. – Vol. 14, № 24. – P. 25 –39.
4. Kuzu, O. The Role of Cholesterol in Cancer / O. Kuzu [et al.] // Cancer research. – 2016. – Vol. 76, № 8. – P. 2063 – 2070.
5. Xie, H. Prognostic Value of Pretreatment Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio in Cancer: A Meta-Analysis / H. Xie [et al.] // BioMed research international. – 2020. – Vol. 10, № 3 P. 12 – 20.
6. Zhou, C. High glucose microenvironment accelerates tumor growth via SREBP1-autophagy axis in pancreatic cancer / C. Zhou [et al.] // Journal of experimental & clinical cancer research: CR. – 2019. – Vol 38, № 1. – P 308 – 319.
7. Zhu, M. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis / M. Zhu [et al.] // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20, № 301. – P. 1–19.