

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-50-55

## Уровень онкофетальных белков в патологических тканях больных раком желудка

Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Н.В., Самойленко Н.С., Погорелова Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава Российской Федерации (344037, Ростов-на-Дону, Россия)

## Levels of oncofetal proteins in pathological tissues of patients with gastric cancer

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, Yu. A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, E. A. Dzhenkova, N. S. Samoylenko, Yu. A. Pogorelova

Rostov Research Institute of Oncology (344037, Rostov-on-Don, Russia)

**Для цитирования:** Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Н.В., Самойленко Н.С., Погорелова Ю.А. Уровень онкофетальных белков в патологических тканях больных раком желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 50–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-50-55

**For citation:** Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Dzhenkova E. A., Samoylenko N. S., Pogorelova Yu. A. Levels of oncofetal proteins in pathological tissues of patients with gastric cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 50–55. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-50-55

### ✉ Corresponding author:

**Каплиева Ирина Викторовна**  
Kaplieva Irina V.  
kaplirina@yandex.ru

**Кит Олег Иванович**, генеральный директор, заслуженный врач РФ, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН  
**Франциянц Елена Михайловна**, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, д.б.н., профессор  
**Каплиева Ирина Викторовна**, с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, д.м.н.  
**Геворкян Юрий Артушевич**, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 2, д.м.н., профессор  
**Солдаткина Наталья Васильевна**, с.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2, д.м.н.  
**Дженкова Елена Алексеевна**, учёный секретарь, д.б.н., доцент  
**Самойленко Николай Сергеевич**, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 2  
**Погорелова Юлия Александровна**, с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, к.б.н.  
Kit Oleg Ivanovich, General Director, Honored Doctor of the Russian Federation, D. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS  
Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, D. Biol. Sc., Professor  
Kaplieva Irina Viktorovna, Senior researcher of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, D. Med. Sc.  
Gevorkyan Yuriy Artushevich, Head of Department of Abdominal Oncology No.2, D. Med. Sc., Professor  
Soldatkina Natalia Vasilevna, Senior researcher of Department of Abdominal Oncology No.2., D. Med. Sc.  
Samoylenko Nikolay Sergeevich, Postgraduate student of Department of Abdominal Oncology No.2.  
Dzhenkova Elena Alekseevna, Scientific Secretary, D. Biol. Sc., Assistant Professor  
Pogorelova Yulia Aleksandrovna, Senior researcher of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Cand. Biol. Sc.

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение содержания СА-19.9, СА-125, СА-72.4 и Не-4 в ткани злокачественной опухоли, брюшины и сальника у больных раком желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ .

**Материалы и методы.** В исследование включено 62 пациента: 21 (10 ♂, 11 ♀) — с диагнозом рак желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и метастатическим поражением брюшины; 24 (15 ♂, 9 ♀) — с диагнозом рак желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  без метастатического поражения; 17 (6 ♂, 11 ♀) — с неонкологической патологией — контроль. В ткани брюшины, большого сальника и рака желудка (РЖ) ИФА методами определяли уровни онкофетальных белков.

**Результаты.** Установлено, что в ткани РЖ, сальника и брюшины увеличивалось содержание практически всех исследуемых факторов. У пациентов с распространённым процессом количество Не-4 и СА-19.9 во всех тканях возрастало в большей степени, чем у основной части пациентов без метастазов: в ткани РЖ — соответственно в 2,6 раза и в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), в сальнике — соответственно в 24,4 раза и в 4,8 раза, в брюшине — соответственно в 2,1 раза и в 8,5 раза. В сальнике у пациентов с распространённым процессом в большей степени также увеличивались концентрации СА-72.4 — в 6,1 раза и СА-125 — в 2,1 раза. У меньшей части пациентов с диагнозом рак желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ , у которых уровень СА-19.9 в сальнике и брюшине был таким же высоким, как и у пациентов с  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ , через 4–6 месяцев после исследования развивались метастазы в соответствующих тканях.

**Заключение.** Насыщенность ткани брюшины и сальника маркерными онкобелками является одним из факторов, связанных с особенностями метастазирования рака желудка, при этом уровень СА-19.9 может служить информативным лабораторным тестом для предикторной оценки характера дальнейшего развития заболевания.

**Ключевые слова.** Рак желудка, метастатические ниши, онкофетальные белки

## Summary

**Aim.** Study of levels of CA-19.9, CA-125, CA-72.4 and He-4 in tissues of tumor, peritoneum and omentum in patients with gastric cancer  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  and  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ .

**Materials and methods.** The study included 62 patients: 21 (10 ♂, 11 ♀) — gastric cancer  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  and peritoneal metastases; 24 (15 ♂, 9 ♀) — gastric cancer  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  without metastases; 17 (6 ♂, 11 ♀) — non-cancer patients (controls). Levels of oncofetal proteins were measured by ELISA in tissues of the peritoneum, greater omentum, and gastric tumors (GT).

**Results.** Levels of practically all studied factors were elevated in tissues of GT, omentum and peritoneum. Levels of He-4 and CA-19.9 in all tissues of patients with advanced cancer increased higher than in the majority of patients without metastases: in GT — respectively by 2.6 and 1.8 times ( $p < 0.05$ ), in the omentum — respectively by 24.4 and 4.8 times, in the peritoneum — respectively by 2.1 and 8.5 times. Omental tissues of patients with advanced cancer showed a higher increase in levels of CA-72.4 and CA-125 as well — by 6.1 and 2.1 times, respectively. A small number of patients with  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  gastric cancer, who had CA-19.9 in the omentum and peritoneum as high as in patients with  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ , developed metastases in the corresponding tissues 4–6 months after the study.

**Conclusion.** The content of oncoprotein markers in tissues of the peritoneum and omentum is one of the factors associated with metastatic characteristics, and CA-19.9 level can serve as an informative laboratory test for the predictive assessment of the further disease development.

**Keywords.** Gastric cancer, metastatic niches, oncofetal proteins

Канцерогенез – чрезвычайно сложный и загадочный процесс. Его наиболее важным и еще недостаточно понятным аспектом является отшнуровывание раковых клеток от первичного очага и их многоступенчатое движение к различным отдаленным органам, которые, в конечном итоге, колонизируются, что приводит к образованию вторичных опухолей – метастазов [1, 2]. Согласно современным представлениям, картина распределения метастазов, которая считается специфической особенностью каждого типа рака, определяется двумя взаимодополняющими процессами: злокачественная клетка попадает в кровеносную и/или лимфатическую систему, затем происходит активная колонизация ткани-мишени в соответствии с теорией «семена и почва» [3]. S. Paget первым предположил, что метастатическое самонаведение злокачественных клеток не хаотичное событие, а, наоборот, регулируемое взаимодействие между метастатически грамотными неопластическими клетками – «семенами» и принимающей микросредой конкретных органов – «почвой». В результате успешная имплантация злокачественных клеток в отдаленном месте возможна только тогда, когда они будут принимать особый вид молекулярного приглашения, посланного некоторыми органами [2].

Имеются данные о том, что способность некоторых отдаленных органов привлекать раковые клетки может быть обусловлена факторами, высвобождаемыми первичными опухолями, например, фактором роста эндотелия сосудов – VEGF, трансформирующим фактором роста  $\beta$  – TGF- $\beta$  и фактором некроза опухолей  $\alpha$  – TNF $\alpha$  [4]. Кроме

того, помимо ангиогенеза включаются некоторые дополнительные и поддерживающие, но одинаково важные явления, в частности, модуляция иммунного ответа в ткани-мишени, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), мезенхимально-эпителиальный переход (MET) [5]. Различные стимулы, выделяемые неопластическими клетками, мобилизуют гемопоэтические предшественники костного мозга, чье попадание в определенные ткани определяет очень ранние изменения в местной среде, называемые «предметастатической нишей» [6].

Клинические испытания показали, что уровень карциноэмбрионального антигена (СА)-125 в сыворотке крови можно использовать в качестве показателя рецидива рака желудка, маркера плохого прогноза и прогностического фактора биологического поведения опухоли [7, 8]. В другом исследовании было установлено, что совместное определение СА-19-9 и СА-72-4, но не по отдельности каждого белка, более чувствительно для прогнозирования риска рецидива [9]. В работе H. Zhou et al. (2018) изучена связь между прогнозом рецидива, биомаркерами сыворотки и клеточными рецепторами [10].

Углеводный антиген СА-19-9 является неполным гликолипидным антигеном группы крови Льюиса и может быть увеличен при колоректальном раке, раке печени, яичника и желудка [11]. СА-125 представляет собой гетерогенный клеточный мембранный гликопротеин и связан со злокачественными состояниями, такими как рак яичника, матки, легких или поджелудочной железы с перитонеальным распространением. Перитонеальное распространение после гастрэктомии с расширенной

лимфаденэктомией является наиболее частым рецидивом при раке желудка [12]. Сообщалось, что с перитонеальным распространением при раке желудка связан СА-125, однако практически не было исследований корреляции между прогнозом и СА-125.

Эпидидиновый белок человека 4 (He-4) представляет собой секреторный белок, обнаруженный в числе ингибиторов протеазы [13, 14]. He-4 сильно сверх экспрессируется в злокачественной ткани яичников по сравнению с нормальной тканью [15]. Первоначально предполагалось, что He-4 был вовлечен во врожденную иммунную защиту многослойного эпителия полости рта, носа и легких [16]. Авторы выдвинули гипотезу о том, что He-4 может быть компонентом врожденной иммунной защиты этих органов и предположили, что WFDC2 функционирует совместно с соответствующими доменами WAP, содержащими белки, защищающие эпителиальные клетки.

Совсем недавно V. S. Le Bleu et al. (2013) идентифицировали He-4, который был активирован в фиброзных почках человека и мыши, в качестве медиатора почечного фиброза благодаря его способности подавлять активность множественных протеаз, таких как сериновые протеазы и матричные металлопротеиназы, особенно путем ингибирования их способности деградировать коллаген I типа [17]. Кроме того, авторы обнаружили повышенный уровень He-4 не только в тканях, но и в сыворотке у пациентов с фиброзом почек [14]. Интересно, что при хронических заболеваниях почек (ХЗП) концентрация He-4 в сыворотке часто аномально повышалась даже на ранних стадиях заболевания [18]. Эти наблюдения привели к предположению, что сывороточный He-4 может служить новым потенциальным биомаркером для оценки фиброза почек [17, 19].

В настоящее время биомаркеры используются в качестве дополнительной стратегии для диа-

гностики заболеваний и изучение их динамики направлено на получение информации, которая может быть прогностической и прогнозирующей [20]. Клинически одобренные на сегодняшний день биомаркеры рака имеют наибольшую ценность при применении к больным с распространенными стадиями. Однако, несмотря на многолетние усилия и множество публикаций, предлагающих новые инструменты скрининга, для наиболее распространенных видов рака биомаркеры с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью выявлены не были. Возможно, это связано с молекулярной гетерогенностью опухолей у разных пациентов и тем фактом, что отдельный орган может содержать опухоль с разной степенью зрелости неопластических клеток в одной и той же ткани [21]. Более того, содержание ряда биомаркеров рака повышено при доброкачественных заболеваниях, а некоторые биомаркеры не обнаруживаются на ранних стадиях рака. Всё же в большинстве случаев чрезвычайно аномальные концентрации биомаркеров коррелируют с плохим прогнозом и сообщают клиницистам, что требуется более агрессивный метод лечения [22]. Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, в клинических лабораториях обычно используются различные биомаркеры [23].

Увеличение клинических технических возможностей и лучшая характеристика существующих биомаркеров могут способствовать внедрению мультимаркерных комбинаций с лучшими диагностическими, мониторинговыми и прогностическими характеристиками и открытию новых кандидатов-биомаркеров [24].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания СА-19.9, СА-125, СА-72.4 и He-4 в тканях злокачественной опухоли, брюшины и сальника у больных раком желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ .

## Материалы и методы

В исследование включено 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ в период с 2017 по 2018 гг. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, протокол № 19/1 от 06 октября 2017 г.

Больные были распределены на две основные группы и группу контроля.

Первую основную группу составил 21 больной с диагнозом рак желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  с метастатическим поражением брюшины и большого сальника. Средний возраст пациентов – 59,5 года. Мужчин было 10 (48%), женщин – 11 (52%). Одиннадцати больным выполнена диагностическая операция, биопсия метастатических очагов брюшины и сальника. Восемью больным выполнена циторедуктивная гастрэктомия, двум больным выполнена циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологически у больных были G2 аденокарциномы (57.1%, 12 больных), G4 аденокарциномы (14.3%, 3 больных), G3 аденокарциномы (28.6%, 6 больных).

Вторую основную группу составили 24 больных с диагнозом рак желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  без метастатического поражения брюшины и большого сальника. Средний возраст пациентов – 64,1 года. Мужчин было 15 (62.5%), женщин – 9 (37.5%). Двадцати больным выполнена гастрэктомия, четырьмя больным выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологически у больных были G2 аденокарциномы (58.3%, 14 больных), G3 аденокарциномы (41.7%, 10 больных).

Группу контроля составили 17 больных с неонкологическими заболеваниями. Средний возраст пациентов – 39,1 год. Мужчин было 6 (35.2%), женщин – 11 (64.8%). 7 больным выполнена резекция язвы желудка, 8 больным – холецистэктомия по поводу холецистита, 2 больным – грыжесечение с пластикой по поводу грыж.

При выполнении операции у всех пациентов для исследований брались: опухоль желудка, большой сальник и брюшина. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1%

БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: СА-19.9, СА-125, СА-72.4 и Не-4 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай)

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS11.5 for

Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерии Манна-Уитни.

## Результаты исследования

Изучение онкофетальных белков в ткани злокачественной опухоли желудка у больных  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  показало, что уровни СА-19.9, Са-72.4, СА-125 и Не-4 были повышены относительно соответствующих контрольных величин во всех исследуемых образцах от 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) (СА-72.4) до 180,1 раза (Са-19.9) (Табл. 1).

Вместе с тем, выявлялись индивидуальные особенности каждого из исследуемых маркеров. Из признанных маркеров рака желудка, только уровень СА-19.9 имел различную величину в зависимости от распространенности процесса: при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  он был в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  (табл. 1). Содержание СА-125 было повышенным в среднем в 8,9 раза относительно показателей в контроле, а СА-72.4 – в среднем в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Мы включили в исследование онкомаркер Не-4. Его уровень в тканях желудка оказался сопоставимым с уровнем СА-125, но при этом имели место достоверные различия между показателями при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ . Уровень маркера в 1 группе был в 2,6 раза выше (табл. 1).

Результаты изучения уровня онкомаркеров в ткани сальника представлены в таблице 2. Уровень всех исследуемых маркеров в ткани сальника значимо превосходил показатели в контроле,

при этом были выявлены различия в значениях при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  и  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ .

Так, уровень Са-72.4 в ткани сальника при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  был выше контрольных показателей в 3,4 раза, а при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  – в 21,0 раз (табл. 2). Содержание СА-125 превосходило значения контроля при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  в 2,2 раза, а при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  – в 4,6 раза. Содержание Не-4 было повышено относительно значений контроля при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  в 2,2 раза, а при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  – в 81,1 раза (табл. 2).

Но особое внимание привлекли результаты изучения СА-19.9 в ткани сальника: уровень маркера при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  превосходил контрольные величины в 20,0 раз, у 20 больных раком желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  показатель был выше контрольных значений только в 4,1 раза и, естественно, был в 4,8 раза ниже, чем при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ , а у 4 больных значимо не отличался от показателя при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  (табл. 2).

Несколько другие результаты получены при изучении ткани брюшины, где при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  уровень маркеров был повышен относительно показателей контроля: СА-19.9 – в 19,2 раза, СА-72.4 – в 2,8 раза и Не-4 – в 10,6 раза. Не найдено достоверных отличий содержания Са-125 (табл. 3).

При распространенности процесса  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  содержание СА-72.4 было повышено 3,0 раза относительно контроля и не отличалось от значений

показатели	контроль (n=17)	ткань опухоли	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
СА-19.9	14,9±1,2	2694,4±301,8 <sup>1</sup>	1472,3±178,3 <sup>1,2</sup>
СА-72.4	308,3±29,8	498,1±58,9 <sup>1</sup>	619,8±79,6 <sup>1</sup>
СА-125	23,3±3,5	205,8±19,4 <sup>1</sup>	207,3±21,3 <sup>1</sup>
Не-4	16,4±2,4	285,4±23,6 <sup>1</sup>	110,8±10,9 <sup>1</sup>

Таблица 1

Уровень онкобелков в ткани опухоли желудка

**Примечание:**

- 1 – достоверно по отношению к показателям контроля;
- 2 – достоверно по отношению к показателям  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ .

показатели	контроль (n=17)	ткань сальника	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
СА-19.9	89,6±9,1	1794,7±201,8 <sup>1</sup>	371,7±41,2 <sup>1,2</sup> (n=20) 1465,1±181,2 <sup>1,3</sup> (n=4)
СА-72.4	23±1,7	483,2±41,3 <sup>7</sup>	78,9±8,4 <sup>1,2</sup>
СА-125	261,7±25,6	1196,7±105,8 <sup>1</sup>	572,3±52,1 <sup>1,2</sup>
Не-4	3,1±0,4	251,4±18,6	10,3±2,2 <sup>1,2</sup>

Таблица 2

Уровень онкобелков в ткани сальника

**Примечание:**

- 1 – достоверно по отношению к показателям контроля;
- 2 – достоверно по отношению к показателям  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ ;
- 3 – достоверно по отношению к показателям внутри группы.

показатели	контроль (n=17)	ткань брюшины	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
СА-19.9	71,7±8,3	1376,6±198,7 <sup>1</sup>	161,1±15,9 <sup>1,2</sup> (n=21) 1234,5±105,6 <sup>1,3</sup> (n=3)
СА-72.4	35,7±4,1	98,9±10,1 <sup>1</sup>	106,9±9,6 <sup>1</sup>
СА-125	188,4±11,3	230,6±25,9	166,5±14,2 <sup>2</sup>
Не-4	2,3±0,3	24,4±1,8 <sup>1</sup>	11,6±2,1 <sup>1,2</sup>

Таблица 3

Уровень онкобелков в ткани брюшины

**Примечание:**

- 1 – достоверно по отношению к показателям контроля;
- 2 – достоверно по отношению к показателям  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ ;
- 3 – достоверно по отношению к показателям внутри группы.

при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ . Не найдено достоверных отличий содержания СА-125. Уровень He-4 был повышен в 5,0 раз, при этом он был ниже в 2,1 раза относительно группы с распространенностью  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  (табл.3).

И снова особое внимание привлекли результаты изучения СА-19.9, теперь в ткани брюшины:

уровень маркера при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  превосходил контрольные величины в 19,2 раз, у 21 больного раком желудка  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  показатель был выше контрольных значений только в 2,2 раза и в 8,5 раза ниже, чем при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ , а у 3 больных значимо не отличался от показателя при  $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$  (табл. 3).

## Обсуждение

Установлено, что перитонеальная полость подвергается воздействию различных типов неопластических клеток, хотя частота и механизмы, с помощью которых злокачественные клетки достигают и колонизируют брюшину, заметно отличаются. Так, сюда предпочтительно дают метастатические отсевы рак яичников и злокачественные опухоли, исходящие из желудочно-кишечного тракта, чаще – рак желудка [25]; редко метастазирует рак молочной железы и легких, а также меланома [26]. На сегодняшний день остаются практически неисследованными клеточные и молекулярные механизмы участия органов, которые клинически являются метастатическими нишами, в перитонеальном карциноматозе. Однако эти знания постоянно расширяются и начинают представлять определенную концептуальную проблему.

Одной из наиболее важных особенностей брюшины, которая делает этот орган прекрасным местом для развития вторичных опухолей, является его обширная площадь; вторая особенность – наличие и движение перитонеальной жидкости. Когда асцит накапливается, начиная с мешка Дугласа и далее в других отделениях брюшной полости, его поток собирает опухолевые клетки и распределяет их в какой-то степени стохастическим образом по всей полости [27].

Другим распространенным местоположением метастатических опухолей является большой сальник, который анатомически находится в перитонеальной полости и омывается перитонеальной жидкостью. Пристрастие злокачественных клеток к колонизации большого сальника связано с наличием мезенхимальных стволовых клеток в его жировой ткани [28], а также с обилием молочных пятен, которые состоят из организованных агрегатов иммунных клеток и сложной сети капилляров с высокой сосудистой плотностью [29].

Важной особенностью колонизации сайтов метастазирования является правильная «почва», в которую высеваются неопластические клетки, поскольку большинство метастатических мест отличаются метаболизмом от источника опухоли. Пройдя далеко от первичной опухоли, циркулирующие клетки обнаруживают себя в новой микросреде ткани, которая лишена знакомых стромальных клеток, факторов роста и компонентов, которые ранее сохраняли жизнь им на первичной

территории. Следовательно, их способность или неспособность продолжать размножаться, и, как следствие, вход в длительное состояние, зависящее от роста, часто может быть отнесен к микроокружению, к которому эти клетки хорошо или плохо адаптируются после экстравазации [30].

В настоящем исследовании было показано насыщение злокачественной опухоли фетальными белками СА-9.9, СА-125, Са-72.4 и He-4. Следовательно, можно было предположить, что органы-мишени для метастазов также должны были содержать достаточное количество компонентов, которые ранее сохраняли жизнь злокачественным клеткам на первичной территории. И это было показано при изучении уровня маркеров в ткани сальника и брюшины.

Концентрация маркера СА-19.9 в сальнике 4 больных и брюшине 3 больных раком желудка без перитонеальных метастазов отличалась от показателей в общей соответствующей группе. После выписки из стационара больные находились под динамическим наблюдением, в ходе которого у 2 больных в сроки 4 и 6 месяцев после удаления первичной опухоли были выявлены перитонеальные метастазы. Ретроспективный анализ уровня СА-19.9 был сопоставлен с продолжительностью без метастатической выживаемости больных. Установлено, что при высоком содержании маркера в ткани сальника ( $1465,1 \pm 181,2$  ед./г ткани) и брюшины ( $1234,5 \pm 105,6$  ед./г ткани) метастазы в эти органы развились у больных через 4–6 месяцев после удаления первичной опухоли желудка.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что насыщенность ткани брюшины и сальника маркерными онкобелками является одним из факторов, связанных с особенностями метастазирования рака желудка, при этом уровень СА-19.9 может служить информативным лабораторным тестом для предикторной оценки характера дальнейшего развития заболевания. Клиническое применение маркеров в тканях позволит уже на этапе хирургического вмешательства выделять группы больных с высоким риском быстрого развития перитонеальных метастазов для осуществления их углубленного обследования в ходе динамического наблюдения с целью своевременного проведения адекватных лечебных мероприятий.

## Литература | References

1. Kum O. I. Нейроэндокринные, клинические и молекулярно-биологические аспекты рака желудка. – Рост./Д.: ЗАО «Ростиздат», 2012.  
Kit O. I. Neuroendokrinnyye, klinicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty raka zheludka [Neuroendocrine, clinical and molecular biological aspects of gastric cancer]. Rostov-on-Don, ZAO "Rostizdat", 2012.
2. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2018, vol.75, no. 3, pp.509–525. <http://doi.org/10.1007/s00018-017-2663-1>.
3. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889, no.1, pp.571–573. doi: 10.1016/S0140-6736(00)49915-0.
4. Hiratsuka S., Watanabe A., Aburatani H., Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat. Cell. Biol.*, 2006, no.8, pp. 1369–1375. doi: 10.1038/ncb1507.
5. Tsai J.H., Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.*, 2013, no.27, pp.2192–2206. doi: 10.1101/gad.225334.113.
6. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": the premetastatic niche. *Cancer Res.* 2006;66:11089–11093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2407.
7. Shimada H., Noie T., Ohashi M. et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, 2014, no.17, pp.26–33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.
8. Kim J.H., Jun K.H., Jung H. et al. Prognostic value of preoperative serum levels of five tumor markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19–9, Alpha-fetoprotein, CA72–4, and CA125) in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2014, no.61, pp.863–869.
9. Yu J., Zhang S., Zhao B. Differences and correlation of serum CEA, CA19–9 and CA72–4 in gastric cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 2016, no.4, pp.441–449. doi: 10.3892/mco.2015.712.
10. Zhou H., Dong A., Xia H. et al. Associations between CA19–9 and CA125 levels and human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in patients with gastric cancer. *Oncology Letters*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 1079–1086.
11. Kim D.H., Yun H. Y., Ryu D. H. et al. Preoperative CA 125 is significant indicator of curative resection in gastric cancer patients. *World journal of gastroenterology*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 1216–1221.
12. Kim D.H., Kim S. M., Hyun J. K. et al. Changes in post-operative recurrence and prognostic risk factors for patients with gastric cancer who underwent curative gastric resection during different time periods. *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, no.20, pp. 2317–2327.
13. Bingle L., Singleton V., Bingle C. D. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*, 2002, no. 21, pp. 2768–73. [10.1038/sj.onc.1205363](http://doi.org/10.1038/sj.onc.1205363)
14. James N.E., Chichester C., Ribeiro J. R. Beyond the Biomarker: Understanding the Diverse Roles of Human Epididymis Protein 4 in the Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer. *Frontiers in oncology*, 2018, no. 8, p. 124. doi:10.3389/fonc.2018.00124
15. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A. K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.*, 2009, no.112, pp.40–6. [10.1016/j.ygyno.2008.08.031](http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031).
16. Bingle L., Cross S. S., High A. S. et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res*, 2006, no.7, p. 61. [10.1186/1465-9921-7-61](http://doi.org/10.1186/1465-9921-7-61)
17. LeBleu V.S., Teng Y., O'Connell J.T. et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis. *Nature medicine*, 2013, no. 19, pp. 227–231.
18. Nagy B. Jr., Krasznai Z. T., Balla H. et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Annals of clinical biochemistry*, 2012, no. 49, pp. 377–380.
19. Wan J., Wang Y., Cai G. et al. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease. *Oncotarget*, 2016, vol.7, no.42, pp.67748–67759.
20. Strimbu K., Tavel J. A. What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS, 2010, vol. 5, no. 6, pp. 463–466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
21. Hanash S.M., Pitteri S. J., Faca V.M. Mining the plasma proteome for cancer biomarkers. *Nature*, 2008, vol. 452, no. 7187, pp. 571–579.
22. Ludwig J.A., Weinstein J.N. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nature Reviews Cancer*, 2005, vol. 5, no. 11, pp. 845–856.
23. Yotsukura S., Mamitsuka H. Evaluation of serum-based cancer biomarkers: a brief review from a clinical and computational viewpoint. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2014, vol. 93, no. 2, pp. 103–115.
24. Kirwan A., Utratna M., O'Dwyer M.E. et al. Glycosylation-Based Serum Biomarkers for Cancer Diagnostics and Prognostics. *BioMed research international*, 2015, 490531.
25. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am. J. Pathol.*, 2010, no. 177, pp. 1053–1064. doi: 10.2353/ajpath.2010.100105.
26. Coccolini F., Gheza F., Lotti M. et al. Peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2013, vol. 19, no. 41, pp. 6979–6994. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6979>
27. Low R.N. MR imaging of the peritoneal spread of malignancy. *Abdom. Imaging.*, 2007, no. 32, pp. 267–283. doi: 10.1007/s00261-007-9210-8.
28. Nowicka A., Marini F. C., Solley T. N. et al. Human Omental-Derived Adipose Stem Cells Increase Ovarian Cancer Proliferation, Migration, and Chemoresistance. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, e81859. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0081859>.
29. Gerber S.A., Rybalko V. Y., Bigelow C. E. et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am. J. Pathol.*, 2006, no. 169, pp. 1739–1752. doi: 10.2353/ajpath.2006.051222.
30. Lambert A.W., Pattabiraman D. R., Weinberg R. A. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*, 2017, vol. 168, no. 4, pp. 670–691.