

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.65-006.04-07

Пешков М.Н., Генерозов Э.В., Кострюкова Е.С.

### ЭВОЛЮЦИЯ МАРКЕРОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ ФНКЦ «Физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, 119992, г. Москва, Россия

*На протяжении последних десятилетий использование биохимических лабораторных тестов в онкологической практике экспоненциально увеличивалось, и этот рост продолжается в настоящее время. Применение современных молекулярно-генетических технологий позволяет использовать диагностические системы с большей диагностической чувствительностью и специфичностью. Активно внедряются новые тесты, позволяющие диагностировать физическое присутствие опухоли, системные проявления злокачественного новообразования (кахексия, пирексия), паранеопластические синдромы, а также определять маркеры опухолей.*

*Онкомаркер позволяет дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной на основе количественных отличий в содержании соответствующего антигена – опухолевого маркера в сыворотке крови вне зависимости от локализации опухолевого очага.*

*Рак предстательной железы (РПЖ) – медико-социальная проблема мужского населения. На начальных стадиях это заболевание может протекать бессимптомно либо с симптоматикой, которая обусловлена сопутствующими, более распространенными патологиями, такими как хронический простатит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Ранняя диагностика РПЖ позволяет провести своевременное радикальное лечение, зачастую способствующее полному выздоровлению пациентов.*

*В статье дается подробное описание эволюционного представления о маркерах, использующихся при диагностике, стадировании и прогнозировании течения РПЖ. Впервые для ранней диагностики и стадирования РПЖ в клинике применили кислую фосфатазу в 1974 г. В настоящее время, век ОМИКС-технологий, когда в рутинной клинической практике используется определение мРНК в моче пациента для диагностики стадирования и прогнозирования прогрессирования процесса неопластической трансформации ткани.*

**Ключевые слова:** *рак предстательной железы; маркеры рака предстательной железы; кислая фосфатаза; простатическая фосфатаза; ПСА-3; про-ПСА; ПСА, -2проПСА; индекс здоровья предстательной железы.*

**Для цитирования:** Пешков М.Н., Генерозов Э.В., Кострюкова Е.С. Эволюция маркеров рака предстательной железы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (3): 132-140.

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-3-132-140.

Peshkov M.N., Generozov E.V., Kostryukova E.S.

THE EVOLUTION OF MARKERS OF PROSTATE CANCER

The Federal research clinical center of physical chemical medicine of the Federal medical biological agency of Russia, 119992 Moscow, Russia

*The implementation of biochemical laboratory tests in oncology practice increased exponentially during last decades and continues to be in progress nowadays. The application of modern molecular genetic technologies permits using diagnostic systems with greater diagnostic sensitivity and specificity. The new tests are actively implemented permitting to diagnose physical presence of tumor, systemic manifestations of malignant neoplasm (cachexia, pyrexia), paraneoplastic syndromes and also to detect tumor markers.*

*The oncomarker permits to differentiate malignant from benign tumor on the basis of quantitative differences in content of corresponding antigene-tumor marker in blood serum independently of localization of tumor nidus.*

*The prostate cancer is a medical social problem of male population. On initial stages, this disease can take its course asymptotically or with symptomatic conditioned by such concomitant and more prevalent pathologies as chronic prostatitis and prostate benign hyperplasia. The early diagnostic of prostate cancer permits implementing timely radical treatment frequently contributing to total recovery of patients.*

*The article presents detailed description of evolutionary conception of markers using in diagnostic, staging and prognostication of course of prostate cancer. The acid phosphatase was applied for the first time in early diagnostic of staging of prostate cancer in 1974. Nowadays, in century of "OMIX"-technologies, in common clinical practice detection of RNA in urine of patient is used for staging diagnostic and prognostication of progression of process of tissue neotransformation.*

**Key words:** *prostate cancer; markers of prostate cancer; acid phosphatase; prostatic phosphatase; prostatic specific antigen-3; pro-prostatic specific antigen; 2pro-prostatic specific antigen; index of prostate health*

Для корреспонденции: Пешков Максим Николаевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., Drpeshkov@gmail.com

For correspondence: Peshkov Maksim, drpeshkov@gmail.com

**For citation:** Peshkov M.N., Generozov E.V., Kostryukova E.S. The evolution of markers of prostate cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (3): 132-140. (in Russ.)*

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-3-132-140.

For correspondence: Peshkov M.N., candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: drpeshkov@gmail.com

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had no sponsor support.

Received 15.12.2015  
Accepted 20.12.2015

В настоящее время дифференциальная диагностика неотрансформации ткани в предстательной железе (ПЖ) основывается на морфологической оценке биоптатов ткани ПЖ, полученной после мультифокальной биопсии ПЖ под УЗ-контролем. Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень простатспецифического антигена – ПСА (> 4 нг/мл) и/или изменения, выявленные при пальцевом ректальном исследовании.

Учитывая гетерогенность и мультифокальность опухоли при морфологическом исследовании операционного материала можно выделить от одного до пяти различных участков в каждом препарате. Каскадный механизм канцерогенеза предполагает наличие ряда переходных состояний трансформирующегося эпителия ПЖ как предракового состояния или предынвазивной стадии канцерогенеза.

Результативность мультифокальной биопсии (~12–18 точек) ПЖ под УЗ-контролем первичной – до 90%; вторичной – до 30%; повторной сатурационной – от 30 до 43%.

R. Green, H. Brooks в монографии “Diseases of the Genitourinary organs and the Kidney” (Philadelphia, 1907) сообщают, что одно из первых описаний рака ПЖ (РПЖ) относится к 1817 г. В то время уровень знаний не позволял дифференцировать рак, саркому и доброкачественную гиперплазию ПЖ (ДГПЖ) и они обычно обозначались одним термином “цирротическая опухоль”.

В 1917 г. M.T. Barrows, J.E. Burns, Y. Suzuki сообщили об успешном культивировании раковой ткани ПЖ человека на питательной среде, содержащей экстракт куриного эмбриона.

В 1963 г. С. Huggins, показал разницу между нормальными и злокачественными клетками в плане изменения гормонального баланса в организме и предложил гормонотерапию при аденокарциноме ПЖ.

В 1935 г. W. Kutscher, H. Wolbergs [1] обнаружили, что нативная ткань ПЖ содержит повышенное количество фосфатазы с оптимальной активностью при pH ~5,0. Данное наблюдение было подтверждено в работе E. Gutman и соавт. [2] в 1936 г., которая выявила наличие кислой фосфатазы (КФ) в клетках вторичных скелетных метастазов у больных с аденокарциномой ПЖ.

С 1938 г. для диагностики РПЖ в клинике начали использовать простатическую КФ [3].

КФ – это группа изоферментов, которые разделяются по их электрофоретической подвижности. КФ катализирует гидролиз сложных эфиров фосфорной кислоты и органических соединений. Этот лизосомальный фермент содержится практически во всех тканях. Самой большой фракцией PAP является изофермент-2, который представляет собой гликопротеин мол. массой 100 кДа [4]. Самая высокая концентрация отмечается в ПЖ (простатическая фракция), затем – в печени, селезенке, эритроцитах (внелизосомальная локализация), тромбоцитах, костном мозге. В сыворотке крови выявляются изоферменты КФ, специфичные для различных типов тканей [5]. Высокая активность КФ отмечается в макрофагах и остеокластах. Активность кислой фосфатазы ПЖ никак не проявляется вплоть до достижения половой зрелости. У мужчин общая КФ сыворотки состоит из простатической КФ (КФ<sub>п</sub>)

(prostatic acid phosphatase – PAP) и частично КФ печени и КФ, вышедшей из разрушенных тромбоцитов и эритроцитов. У женщин выявляется преимущественно печеночное, эритроцитарное и тромбоцитарное происхождение фермента в сыворотке крови.

КФ<sub>п</sub> – один из компонентов семенной жидкости, определяется в моче. В сыворотке крови КФ<sub>п</sub> присутствует в низких концентрациях. Активность простатической фракции фермента ингибируют тартрат, оксалат, ионы фтора и железа [6].

Повышение концентрации КФ в крови пациентов с диссеминированным РПЖ впервые было описано в 1938 г. А. Gutman и соавт. [6]. Повышенный уровень КФ<sub>п</sub> в крови коррелирует со стадией РПЖ [7]. Определение КФ<sub>п</sub> можно использовать для клинического стадирования РПЖ [8].

С. Huggins и С. Hodges [9] обнаружили, что у мужчин с РПЖ терапевтический эффект отмечается при орхэктомии и/или терапии эстрогенами, экспериментальным путем показан регресс клинического проявления заболевания и корреляция со значительным снижением уровня КФ. Данная работа является основой настоящей стратегии антиандрогенной терапии. Авторы предложили возможность применения КФ в качестве опухолевого маркера РПЖ (рис. 1).

С 1950–1980-х годов КФ широко используется для обнаружения, стадирования и контроля эффективности лечения РПЖ [10]. В 1984 г. J. Whitesel и соавт. [11] сообщили, что повышенные уровни КФ<sub>п</sub> коррелирует с высоким риском наличия оккультных тазовых и костных метастазов.

Этот маркер также используют в качестве вспомогательного теста при мониторинге пациентов с РПЖ. Данный тест имеет большое значение для оценки прогноза заболевания: ремиссия или рецидив заболевания (рис. 2), а также эффективности проводимой терапии [12].

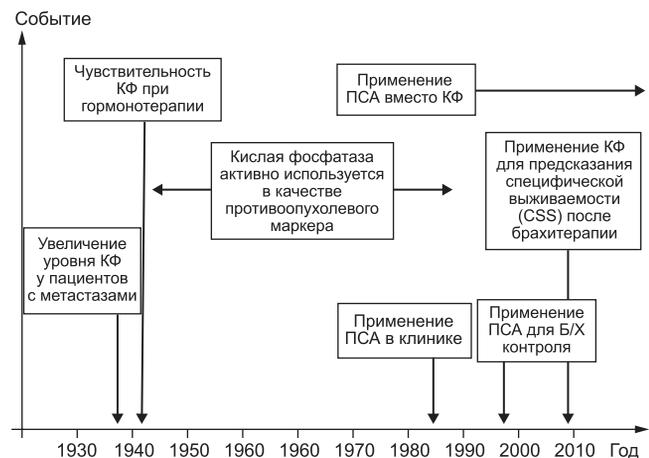


Рис. 1. Хронология эволюции кислой простатической фосфатазы в диагностике РПЖ.

ПСА (PSA) – простатспецифический антиген; КСВ (CSS) – канцерспецифическая выживаемость; КФ – кислая простатическая фосфатаза.

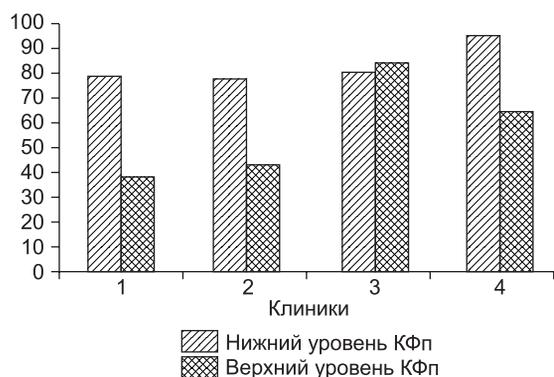


Рис. 2. Чувствительность КФ<sub>п</sub> при биохимическом рецидиве РПЖ (при ПСА < 0,04 нг/мл, увеличение уровня КФ<sub>п</sub>).

В данной диаграмме представлены данные следующих медицинских центров: клиника 1 – Walter Reed National Military Medical Center, Вашингтон, США; клиника 2 – The Johns Hopkins Hospital, Мэриленд, США; клиника 3 – Mount Sinai Beth Israel, Нью-Йорк, США; клиника 4 – Dattoli Cancer Center, Флорида, США.

Применение КФ<sub>п</sub> актуально и в настоящее время для прогнозирования экстракапсулярного (перипростатического) процесса: у пациентов с двузначным уровнем ПСА КФ<sub>п</sub> – инструмент для обнаружения костных метастазов (рис. 3). G. Merrick и соавт. [13] показали, что КФ<sub>п</sub> является более чувствительным маркером метастазов в кости, чем ПСА. Точная роль КФ<sub>п</sub> совместно с ПСА и сканирование костей необходимо уточнить. Вполне вероятно, что оба сывороточных маркера могут быть полезными и разумно использоваться в сочетании с остеосцинтиграфией костей у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

КФ<sub>п</sub> была главным маркером опухоли при РПЖ более 50 лет. Однако КФ<sub>п</sub> больше не используется для скрининга и стадирования РПЖ. С 1986 г. в клинической практике активно используется ПСА. С позиции сегодняшнего дня можно выделить следующие этапы эволюции клинического применения ПСА крови (табл. 1).

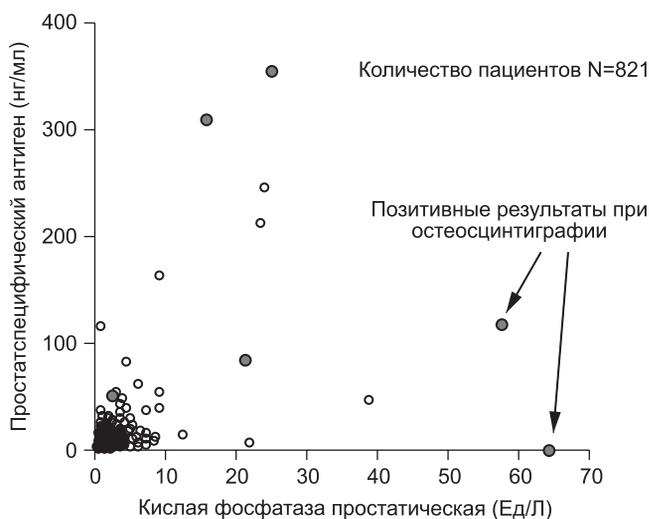


Рис. 3. Распределение показателей ПСА и КФ крови у пациентов с РПЖ при костных метастазах (наличие положительных очагов гиперфиксации фармпрепарата при остеосцинтиграфии костей скелета).

Таблица 1

Хронология открытия ПСА\*

Год	Исследователь	Открытие
1960	Rubin H Flocks	Выделил органоспецифичный антиген ПЖ
1964	Mitsuwo Hara	Описал специфичность ПСА
1970	Richard J. Ablin	Описал канцерспецифичность ПСА, отличную от КФ
1971	Mitsuwo Hara	Описал структуру и свойства белка ПСА крови
1973	Tien Shun Li, Carl G. Beling	Описал белок E <sub>1</sub> – из простатической жидкости (E <sub>2</sub> – экскреция семенных пузырьков)
1978	Sensabaugh George F.	Описал белок P30, характерный для семенной жидкости
1979	Ming C. Wang	Выделил ПСА из ткани ПЖ
1980	Lawrence C. Papsidero	Количественно определил ПСА в крови пациента
1980	Lawrence C. Papsidero, Stamey T.A.	Инициировали клиническое исследование по применению ПСА крови как маркера РПЖ

\* [14].

ПСА – это гликопротеин, почти исключительно вырабатываемый в ПЖ. Главные формы, определяемые в настоящее время в сыворотке крови, – несвязанная, свободная форма (f-PSA, ММ ~33 кДа) и комплекс f-PSA с α<sub>1</sub>-антихимо трипсином (ММ ~100 кДа). Обе формы представляют основную фракцию общего количества ПСА (t-PSA), которая в настоящее время может быть идентифицирована в сыворотке.

Только небольшая часть общего сывороточного ПСА присутствует в свободной форме (свПСА, f-PSA), большая же часть циркулирует в виде комплекса с α<sub>1</sub>-антихимо трипсином (ПСА-АКТ). Комплекс ПСА-АКТ – преобладающая форма ПСА в сыворотке крови (также называемая с-PSA), которая изменяется с помощью новых методов иммуноанализа. Третья форма ПСА в сыворотке крови связана с α<sub>2</sub>-макроглобулином (ПСА-МГ). Эта форма не обнаруживается общедоступными тестами на ПСА, поскольку все ее антигенные детерминанты скрыты связанным белком.

На результаты определения ПСА может также оказывать влияние переменная реактивность с изоферментами ПСА, которые могут отличаться по степени гликозилирования и расщепления. Профермент ПСА, возможно, присутствующий в сыворотке крови, может отличаться по иммунореактивности от активного ПСА, используемого в настоящее время в качестве референтного материала. Дополнительные осложнения при определении ПСА могут возникнуть в результате экспрессии ПЖ человеческого калликреина, который может перекрестно реагировать с некоторыми из антител, используемые для определения ПСА.

В 1994 г. FDA был одобрен маркер дифференциальной диагностики РПЖ – свПСА. Было показано, что соотношение свПСА и общего ПСА (оПСА) (свПСА/оПСА · 100%, или % свПСА) позволяет улучшить клинические характеристики ПСА, но он также имеет ограничения при дифференциальной диагностике латентной формы по критериям J. Epstein от агрессивных форм РПЖ [15].

В начале 2000 г. исследователи обратили пристальное внимание на свободную форму ПСА. Было показано, что данная форма состоит из трех субъединиц: проПСА

Таблица 2

**Значение вероятности развития РПЖ по индексу Phi**

Диапазон значений Phi (калибровка WHO)	Вероятность РПЖ, %	95% доверительный интервал
0–23 (низкий)	8,7	2,0–17,0
23–45 (средний)	20,6	17,1–24,1
45+ (высокий)	43,8	35,8–52,2

(proPSA), интактной формы ПСА (инПСА, iPSA) и ПСА, ассоциированного с доброкачественной гиперплазией РПЖ (дПСА, ВРСА). Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков ([-7]проПСА). Пептид, состоящий из двух аминокислотных остатков ([-2]проПСА). Изоформа [-2]проПСА в подавляющем объеме сконцентрирована в периферической зоне ПЖ, где наиболее часто локализуется аденокарцинома ПЖ, изоформу [-2]проПСА впервые обнаружили в экстрактах из опухолей, и она дает более интенсивное окрашивание иммунохимическими красителями в тканях опухоли ПЖ по сравнению с доброкачественной тканью. Кроме того, из пяти обнаруженных форм проПСА: [-2]проПСА является самой стабильной [16].

Для улучшения дифференциальной диагностики РПЖ внедрена трехкомпонентная расчетная величина – индекс здоровья ПЖ – Phi (Prostate health index) из 5 показателей:

- результат оПСА;
- результат свПСА, который используется для расчета индекса доли свободного ПСА в общем;
- индекс свПСА/оПСА · 100%;
- -2 проПСА, используемый в протоколах активного наблюдения – величина его прироста говорит о возможной прогрессии РПЖ;

Индекс Phi (индекс здоровья ПЖ) (-2проПСА/свПСА) \* √оПСА).

Расчет индекса Phi производится только при уровне оПСА от 1,6 до 8 нг/мл (калибровка ВОЗ).

В соответствии с полученными результатами низкое значение Phi свидетельствует о потенциально невысоком риске РПЖ, в то время как высокий Phi указывает на необходимость проведения биопсии ПЖ. Индекс Phi может быть использован для распределения пациентов по степени риска РПЖ: низкая, средняя, высокая.

Вероятность (оценка риска) наличия РПЖ (табл. 2) в зависимости от значения параметра Phi у пациентов с уровнем оPSA от 1,6 до 8 нг/мл (калибровка ВОЗ).

Согласно методическим рекомендациям по клиническому использованию phi под редакцией главного уролога Минздрава России проф. Д.Ю. Пушкаря, значение phi ниже 28,1 (калибровка ВОЗ) (ниже 25,11 по калибровке Hybritech) будет свидетельствовать в пользу решения отложить выполнение биопсии ПЖ и назначить следующую сдачу анализа на phi-индекс через 6–12 мес [17].

При формировании злокачественной опухоли доля свПСА в оПСА снижается, тогда как доля -2проПСА в свПСА растет. Формула расчета индекса phi была получена путем добавления к (%) -2проПСА величины оПСА с учетом динамики всех трех показателей при развитии РПЖ  $\Phi = (-2\text{проПСА} / \text{свПСА}) \cdot \sqrt{\text{оПСА}}$ .

При этом максимального значения площади под кривой (аUc = 0,75) удалось достичь при использовании мультифакторного подхода, учитывая возраст, объем ПЖ, результат ПРИ, оПСА и свПСА и phi (табл. 3).

Актуальность применения индекса здоровья ПЖ phi является повышение канцероспецифичности phi-теста по срав-

нению с классическим применением оПСА и %свПСА при равном пороге чувствительности и соответственно меньшего количества ложноположительных результатов. По данным W.J. Catalona, A.W. Partin, M.G. Sanda и соавт. [18], чувствительность 95%, специфичность 8% для %свПСА, тогда как для phi – 95 и 16% соответственно. По данным С. Stephan, S. Vincendeau, A. Houlgatte и соавт., при чувствительности, равной 90 и 95%, максимальная специфичность была отмечена для phi (35,4 и 15%), далее для % [-2]проПСА (33,6 и 13,3%) в сравнении с %свПСА (15 и 7,5%) и оПСА (16,1 и 8,5%).

При использовании абсолютного порога отсечки для phi, равного 24 (калибровка Hybritech; соответствует порогу отсечки 31 по калибровке ВОЗ), преимущество в специфичности по сравнению с %свПСА составило порядка 20% (чувствительность 90%). Это приводит к потенциальному сокращению количества необязательных биопсий на 20% [19].

Баланс между чувствительностью и специфичностью – это выбор соответствующего порогового значения. Исследования пороговых значений индекса phi Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. и соавт., показали, что при чувствительности, равной 95%, специфичность метода составила 16%, при этом пороговое значение индекса phi равно 21,3. При чувствительности, равной 90%, специфичность составила 26%, при этом пороговое значение индекса phi равно 24,1, а для чувствительности 80% специфичность была равна уже 45% при пороговом значении phi 29,3 [18].

В дополнение к анализу чувствительности и специфичности, выполненному в рамках масштабного мультицентрового исследования, оценивалась также вероятность наличия РПЖ для конкретного пациента. Было показано, что в диапазоне phi 0–21 вероятность развития РПЖ составляет 8,4%, что позволяет отнести пациента к низкой группе риска; в диапазоне phi 21–40 вероятность наличия РПЖ составляет 21%, что соответствует средней группе риска, и при phi выше 40 вероятность наличия РПЖ составляет 44%, что соответствует высокой группе риска (см. табл. 2).

Использование индекса здоровья ПЖ phi способствует выявлению агрессивных форм РПЖ. Наиболее перспективное направление клинического использования phi – выявление агрессивных, т. е. потенциально летальных форм РПЖ. Самым распространенным критерием оценки агрессивности опухоли является сумма баллов по Глиссону: высокие значения по шкале Глисона соответствуют низкодифференцированным, более агрессивным формам опухоли; низкие значения – высокодифференцированным, с более благоприятным прогнозом заболевания; граница отсечки стандартно равна 7.

Различия в медианах между группами пациентов с агрессивными формами рака (Глисон > 7) и неагрессивными формами (Глисон < 7) наблюдаются для многих показателей, однако наилучшую дифференциацию продемонстрировал индекс здоровья ПЖ Phi: медианы 53,1 и 59,7 соответственно (p = 0,002) (табл. 4).

G. Guadzonni и соавт. в исследовании, включавшем 350 мужчин, прооперированных по поводу радикальной простатэктомии, показали, что предоперационное определение %п2ПСА и Phi обладают высокой предсказательной ценностью по отношению к последующему результату гистологического исследования: обнаружится ли высокая степень злокачественности (сумма баллов по Глиссону ≥ 7), степень pT<sub>3</sub> и объем опухоли > 0,5 мл [20].

По результатам европейского рандомизированного скринингового исследования ERSPC было разработано несколько калькуляторов расчета Phi, русскоязычная версия доступна на сайте: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.ru>.

Внедрение индекса здоровья ПЖ Phi позволяет в первую очередь оценить риск наличия РПЖ, а также повысить

Результаты мультицентрового исследования [-2]pro ПСА и индекс здоровья ПЖ (Phi) для обнаружения РПЖ

Критерий	Всего	Медиана значений для всех параметров, начальная биопсия, повторная биопсия и ПРИ-негативных пациентов											
		без биопсий (всего)			ПРИ-негативные пациенты			первичная биопсия			повторная биопсия		
		без РПЖ	РПЖ	p	без РПЖ	РПЖ	p	без РПЖ	РПЖ	p	без РПЖ	РПЖ	p
пациенты, число	1362	694 (51)	668 (49)		593 (56)	466 (44)		297 (44)	384 (56)		165 (59)	115 (41)	
Возраст, годы	64 (63–65)	63 (62–64)	64,5 (64–65)	0,0002	63 (62–64)	64 (63–65)	0,0135	62 (61–63)	65 (64–66)	< 0,0001	61 (59–63)	64 (62,6–66)	0,0011
ПРИ отрицательное, n (%)	1059 (78)	593 (85)	466 (70)		593 (100)	466 (100)		223 (75)	225 (59)		154 (93)	92 (80)	
ПРИ положительное, n (%)	303 (22)	101 (15)	202 (30)		–	–		74 (25)	159 (41)		11(7)	23 (20)	
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	39 (38–40)	35 (34–37)	< 0,0001		3 (40–45)	36 (34–38)	< 0,0001	42 (40–45)	35 (32–37)	< 0,0001	46 (42–50)	39 (37–43)	0,0003
Gleason < 7, %	Отсутствует	283 (55)			Отр.	207 (57)		Отр.	150 (51)		Отр.		
Gleason > 7, %	Отсутствует	228 (45)			Отр.	156 (43)		Отр.	143 (49)		Отр.		
oПСА, нг/л	4,68 (4,57–4,83)	4,85 (4,67–5,36)	0,0002		4,59 (4,34–4,79)	4,92 (4,64–5,15)	0,002	4,67 (4,49–4,88)	4,92 (4,67–5,14)	0,0097	5,15 (4,85–5,55)	5,54 (5,14–5,95)	0,208
свПСА, нг/л	0,61 (0,58–0,64)	0,57 (0,55–0,60)	0,0016		0,64 (0,61–0,68)	0,57 (0,54–0,61)	0,0009	0,65 (0,60–0,70)	0,60 (0,54–0,65)	0,0221	0,70 (0,63–0,80)	0,61 (0,57–0,72)	0,216
% свПСА	14,2 (13,7–14,7)	12,6 (12,3–13,2)	< 0,0001		15,3 (14,8–15,8)	12,6 (11,8–13,0)	< 0,0001	15,1 (14,2–15,6)	12,5 (11,6–13,2)	< 0,0001	15,6 (13,9–16,7)	12,8 (12,1–14,2)	0,014
-2proПСА нг/л	12,4 (11,9–12,9)	< 0,0001	< 0,0001		10,8 (10,4–11,3)	13,5 (12,8–14,1)	< 0,0001	11,4 (10,9–12,2)	15,2 (14,4–17,1)	< 0,0001	11,7 (10,5–13,9)	14,1 (13,2–16,7)	0,0002
%-2proПСА	2,11 (2,03–2,18)	1,73 (1,66–1,80)	< 0,0001		1,70 (1,63–1,78)	2,39 (2,28–2,50)	< 0,0001	1,78 (1,69–1,91)	2,53 (2,42–2,75)	< 0,0001	1,64 (1,53–1,72)	2,43 (2,19–2,67)	< 0,0001
Phi	43,2 (41,8–44,6)	35,5 (34,2–36,8)	< 0,0001		34,7 (33,6–36,5)	52,1 (49,8–55,6)	< 0,0001	37,4 (35,4–39,7)	56,4 (52,9–59,9)	< 0,0001	36,6 (34,0–39,3)	55,0 (50,6–60,0)	< 0,0001

специфичность выявления РПЖ по сравнению с oПСА и %св ПСА, позволяя при этом сократить количество необязательных биопсий.

Экономическая эффективность внедрения индекса здоровья ПЖ phi была показана в работе M. Nichol и соавт. [21]. Затраты на детекцию РПЖ в течение 1 года были на 356,647 долл. США ниже при использовании phi в сочетании с oПСА (при пороге отсечки 2 мкг/л) или на 94,219 долл. США ниже при использовании традиционной модели с oПСА (порог отсечки 4 мкг/л).

С развитием молекулярно-генетических методов диагностики возрастают требования клиницистов к развитию неинвазивных методов диагностики. KLK2 (Kallikrein-related peptidase 2; hK2, human kallikrem 2) является типичным представителем сериновых протеаз. Возможно, что hK2 совместно с другими протеазами отвечает за активацию ПСА. Было установлено, что в норме hK2 экспрессируется в незначительных количествах эпителиальными клетками ПЖ. Было доказано, что экспрессия hK2 при злокачественных опухолях выше, чем при доброкачественных. Его содержание в сыворотке возрастает при заболевании РПЖ. Предполагают, что hK2 участвует в росте опухоли РПЖ, способствуя накоплению инсулиноподобного фактора роста. hK2 содержится в различных жидкостях организма, например в семенной жидкости, моче, слюне, сыворотке крови и др.. Методом исследования данного маркера является иммуоферментный анализ, а материалом для исследования – различные жидкости организма [22].

Есть данные об эффективности совместного использования для оценки состояния ПЖ как ПСА, так и hK2. Так, было предложено использовать диагностическую модель, включающую оценку содержания в крови четырех форм калликреинов: свободного ПСА, общего ПСА, интактного ПСА и hK2. “Интактным” ПСА (“intact” PSA) принято называть одноцепочечную молекулу ПСА в противоположность ее двухцепочечной форме (“nicked” PSA). Так, было установлено, что предсказательная ценность такого теста в клинике (с учетом возраста и данных ПРИ) оказалась выше предсказательной ценности теста на общий ПСА на 15%. Установлено, что использование этого теста позволило бы снизить количество проводимых биопсий на 57% [23].

PCSA3 (prostate cancer antigen) впервые был выделен в 1999 г., когда M. Bussemakers и соавт. [24] обнару-

**Анализ монопараметрической (I) и мультипараметрической (II) модели AUC (95% CI)**

Параметр	Без биопсии в анамнезе		Первичная биопсия		Повторная биопсия	
	I	II	I	II	I	II
Возраст	0,56 (0,53–0,59); < 0,0001		0,60 (0,56–0,64); < 0,0001		0,62 (0,55–0,68); 0,00015	
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	0,62 (0,59–0,64); < 0,0001		0,62 (0,58–0,67); < 0,0001		0,60 (0,54–0,67); 0,0019	
ПРИ	0,58 (0,56–0,60); < 0,0001		0,58 (0,55–0,62); < 0,0001		0,56 (0,52–0,61); 0,0008	
оПСА, нг/мл	0,56 (0,53–0,59); < 0,0001		0,56 (0,51–0,61); < 0,0001		0,54 (0,47–0,61); 0,21	
свПСА, %	0,61 (0,59–0,64); < 0,0001		0,60 (0,56–0,64); < 0,0001		0,59 (0,52–0,65); 0,011	
-2проПСА, %	0,72 (0,70–0,75); < 0,0001		0,72 (0,69–0,76); < 0,0001		0,74 (0,68–0,80); < 0,0001	
Phi	0,74 (0,71–0,76); < 0,0001		0,73 (0,69–0,77); < 0,0001		0,74 (0,68–0,80); < 0,0001	
Базовая модель*			0,69 (0,66–0,72)		0,74 (0,67–0,80)	
Базовая модель + % -2проПСА			0,75 (0,72–0,77)		0,79 (0,74–0,84)	
Базовая модель + Phi			0,75 (0,72–0,78)		0,80 (0,74–0,85)	
Прирост предиктивной ценности, % -2проПСА			0,06		0,05	
Прирост предиктивной ценности, % Phi			0,06		0,06	

Примечание. \* – базовая модель включает: возраст, объем ПЖ, данные ПРИ, оПСА, % свПСА.

жили гиперэкспрессию простатспецифической РНК в образцах ткани с РПЖ. В 2002 г. J. de Kok и соавт. [25] с помощью количественной ОТ-ПЦР определили экспрессию РСА3 в образцах нормальной и малигнизированной ткани различных органов. РСА3 экспрессируется при злокачественном процессе только в ткани ПЖ и незначительное количество в ткани почки. Исследователи рекомендовали использовать РСА3 в качестве потенциального тканевого маркера РПЖ.

Ген РСА3 расположен на хромосоме 9 в районе 9q21–22 и имеет размер 25 тыс. пар нуклеотидов (п. н.). Ген состоит из 4 экзонов, которые содержат 7 сайтов полиаденилирования. В настоящее время описано несколько альтернативных изоформ зрелой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транскрибируемой на матрице гена РСА3, и почти во всех изоформах отсутствует экзон 2. Наиболее часто в клетках экспрессируются изоформы, содержащие экзоны 1, 3 и 4а либо 4б. Анализ гипотетических полипептидов, кодируемых открытыми рамками считывания мРНК РСА3, не выявил гомологий с описанными ранее белками. Все эти данные указывают на то, что РСА3 относится к некодирующим РНК [25].

Ген РСА3 гиперэкспрессируется в тканях злокачественных опухолей ПЖ, а РНК-продукт этого гена может присутствовать в моче и эякуляте. Количественный анализ РНК РСА3 в этих биологических жидкостях может быть использован для неинвазивной диагностики РПЖ. На сегодняшний день предложены 3 поколения таких систем диагностики, основанных на определении содержания РНК РСА3 в моче или ее клеточном осадке. Полученное значение нормируют на число клеток ПЖ в анализируемом образце, определяемое в свою очередь по количеству мРНК гена KLK3, кодирующего белок ПСА и экспрессирующегося исключительно в тканях ПЖ [26].

Существующие системы диагностики РПЖ, основанные

на количественном анализе уровня экспрессии РСА3, различаются по типу исследуемого материала и способу оценки количества мРНК РСА3. В первой предложенной тест-системе РНК РСА3 детектируют в клеточном осадке мочи, собранной после массажа ПЖ. Исследование, проведенное на выборке из 534 человек, показало, что высокий уровень РСА3 в клеточном осадке мочи коррелирует с высоким риском обнаружения РПЖ по результатам биопсии, при этом чувствительность теста на РСА3 составила 67%, а специфичность – 83%, что позволило сделать вывод о клинической перспективности нового диагностического теста. Метод диагностики РПЖ, разработанный компанией Diagnostics Inc (Канада), базируется на определении уровня экспрессии РСА3 посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). В мультицентровом исследовании, включившем 517 пациентов, было показано, что наличие высокого уровня РСА3 в моче пациента коррелирует с высокой вероятностью обнаружения РПЖ. Чувствительность данного теста составила 66%, а специфичность – 89% [27].

D. Hessels и соавт. [28] предложили количественную оценку мРНК РСА3 не только в ткани ПЖ, но и в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ [34]. В ряде работ показано, что проведение массажа ПЖ и его характер не влияют на чувствительность и специфичность этого метода диагностики, и около 80% образцов мочи, собранных без предварительного массажа, пригодны для анализа мРНК РСА3.

Исследователи отметили высокую специфичность и диагностическую точность РСА3. J. Groskopf и соавт. [29] предложили более удобную тест-систему, позволяющую определять экспрессию РСА3 в первой порции мочи после массажа ПЖ.

Разработанная J. Groskopf и соавт. [29] тест-система широко используется в мире под коммерческим названием Progenza. Уровень экспрессии РСА3 в исследовании рассчиты-

вается как отношение количества копий РНК гена PCA3 к количеству копий гена KLK3 в исследуемом образце тотальной РНК. В 2012 г. FDA (США) одобрила клиническое использование диагностического теста мочи ProgenSA для PCA3 в комплексе с другими клиническими и диагностическими параметрами для принятия решения о проведении повторной биопсии у мужчин старше 50 лет.

Концентрация кДНК генов PCA3 и KLK3 и отношения PCA3/KLK3 и индекса PCA3 в образцах биоматериала рассчитывается следующим образом:

1. Расчет абсолютного содержания мРНК генов PCA3 и KLK3 в образце с использованием значений  $Ct$  и калибровочных кривых:

$$N_{\text{PCA3/KLK3}} = -e \cdot b \cdot Ct/k,$$

где  $N$  – относительное число копий мРНК PCA3 или KLK3;  $Ct$  – значение порогового цикла;  $e$  – основание натурального логарифма;  $b$  и  $k$  – эмпирически определенные коэффициенты.

2. Расчет индекса PCA3:

Индекс PCA3 – среднее  $V_{\text{PCA3}}$ /среднее  $V_{\text{KLK3}} \cdot 10^3$ ,  
где  $N$  – относительное число копий мРНК PCA3 или KLK3.

Таким образом, PCA3 – простатспецифическая некодирующая мРНК, биомаркер, измеряется в осадке мочи после массажа ПЖ.

Тест мочи ProgenSA для PCA3 сейчас доступен для использования. По канцероспецифичности тест-система PCA3 превосходит процент свободного ПСА при обнаружении РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА, как это показывает значительное увеличение площади под характеристической кривой, приемлемое количество позитивных биопсий [30].

Чувствительность маркера PCA3 коррелирует с объемом ткани ПЖ, вовлеченной в опухоль. Противоречивые данные о его корреляции с дифференцировкой ткани по шкале Глисона и его использование для мониторинга и активного наблюдения [31]. В настоящее время основным показателем для клинического применения теста ProgenSA является в определении необходимости проведения повторной биопсии.

Перспективным направлением представляется сочетанное определение экспрессии PCA3 и TMPRSS2-Erg. Серия исследований этих двух параметров в комплексе позволяет значительно повысить эффективность прогнозирования результатов биопсии ПЖ.

Химерный ген TMPRSS2-Erg, образующийся при слиянии TMPRSS2 и Erg, впервые был описан S. Tomlins и соавт. [32] в 2005 г. Было продемонстрировано, что TMPRSS2-Erg определяется в образцах мочи пациентов с РПЖ. TMPRSS2-Erg высокоспецифичен и встречается в 50% случаев РПЖ у европейцев [33].

D. Hessels и соавт. [28] в исследовании, основанном на определении TMPRSS2-Erg в моче, продемонстрировали чувствительность до 37%, специфичность до 93%, а прогностическая ценность положительного результата достигает 94%. Это исследование позволило предположить, что TMPRSS2-Erg может выступать в качестве потенциального маркера, предсказывающего наличие РПЖ. С другой стороны, ввиду гетерогенности РПЖ экспрессия TMPRSS2-Erg среди опухолевых очагов неоднородна, поэтому даже при наличии злокачественного процесса в ПЖ во время исследования в мочу может не попасть количество TMPRSS2-Erg, достаточное для получения положительных результатов. Проблема низкой чувствительности TMPRSS2-Erg может быть решена путем его применения в комбинации с другими биомаркерами [34].

Серия исследований посвящена оценке взаимосвязи экспрессии TMPRSS2-Erg в моче с агрессивностью РПЖ и способности теста прогнозировать течение заболевания. D. Hessels и соавт. [30] не выявили корреляции между экспрессией

TMPRSS2-Erg в моче и степенью дифференцировки опухоли по Глисон [34]. A. Rajput и соавт. [35] обнаружили, что экспрессия TMPRSS2-Erg коррелирует со степенью дифференцировки по Глисон: TMPRSS2-Erg значительно чаще обнаруживался у пациентов с низкодифференцированным РПЖ. Исследование F. Demichelis соавт. [36], включавшее 11 пациентов с РПЖ T1A–BNXMO, продемонстрировало, что присутствие TMPRSS2-Erg статистически значимо ассоциировано с более высокими показателями суммы баллов по Глисон ( $p = 0,01$ ) и летальным исходом при РПЖ ( $p = 0,01$ ). Эти данные подтверждаются еще одним исследованием, показавшим, что отсутствие экспрессии химерного гена у пациентов с РПЖ ассоциировано с 90% 8-летней выживаемостью и более высокой степенью дифференцировки опухоли по Глисон в сравнении с пациентами, у которых определялась экспрессия TMPRSS2-Erg. В 2012 г. G. Leyten и соавт. [37] обнаружили что экспрессия TMPRSS2-Erg в моче значительно чаще определяется у пациентов с РПЖ в стадии T3–4 и суммой баллов по Глисон  $\geq 7$  ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, TMPRSS2-Erg может сыграть определяющую роль в прогнозировании течения РПЖ. Противоречивые данные о его взаимосвязи со степенью дифференцировки опухоли и летальностью при РПЖ свидетельствуют, что маркер требует дальнейшего изучения. Совместное определение PCA3 и TMPRSS2-Erg позволяет с большей точностью прогнозировать наличие клинически значимого РПЖ.

Исследование D. Lin и соавт. [38] посвящено оценке взаимосвязи уровня экспрессии биомаркеров PCA3 и TMPRSS2-Erg в моче с клиническими параметрами, объемом ПЖ и суммой баллов по Глисон. Уровень экспрессии PCA3 и TMPRSS2-Erg значимо ассоциированы со степенью дифференцировки по Глисон и объемом опухоли. Показано, что повышение экспрессии PCA3 и TMPRSS2-Erg соответствует увеличению процента положительных повторных биопсий, кроме того, исследователи выяснили, что повышение экспрессии PCA3 коррелирует с увеличением возраста пациентов, в то время как TMPRSS2-Erg от этого параметра не зависит. Авторы предположили, что биомаркеры PCA3 и TMPRSS2-Erg позволяют стратифицировать риск агрессивности РПЖ.

Подтверждением данной гипотезы служат данные R. Väänänen и соавт. [39], которые провели молекулярно-генетическое исследование материала, полученного от пациентов с клинически локализованным РПЖ после радикальной простатэктомии. Авторы определили экспрессию TMPRSS2-Erg в 51% (45 из 88) образцов доброкачественных участков ткани ПЖ с локализованным РПЖ, в 66% (57 из 86) образцов ткани РПЖ и 11% (2 из 19) образцов ткани, полученной после цистпростатэктомии. Это позволяет предположить, что с помощью TMPRSS2-Erg можно заподозрить РПЖ, даже в случаях, когда патоморфологическое исследование свидетельствует о доброкачественном характере процесса в ткани ПЖ. Исследователи обнаружили, что медианный уровень экспрессии PCA3 в образцах доброкачественных участков ткани ПЖ, полученных от пациентов с локализованным РПЖ, в 107 раз превышает медианный уровень экспрессии PCA3 в группе контроля. Это позволило авторам предположить, что PCA3 так же, как и TMPRSS2-Erg, демонстрирует гиперэкспрессию в ткани ПЖ с начинающимся РПЖ, не определяемым гистологически, чувствительность PCA3 варьирует от 46,9 до 82%, а специфичность – от 55 до 92%. Положительная прогностическая ценность метода по результатам различных исследований варьирует от 39 до 86%, а отрицательная прогностическая ценность – от 61 до 89,7% [39].

#### Выводы

1. В настоящее время актуальными в клинике является применение маркеров ПСА крови и PCA3 в моче пациентов с РПЖ.

2. Несмотря на значительную критику отсутствия универсальности определения ПСА крови, на сегодняшний день это остается актуальным для проведения скрининга пациентов.

3. Маркерная линейка ПСА крови представлена следующей группой производных маркеров:

1. оПСА;
2. свПСА;
3. Индекс ( $K_{\text{соотношен}}$ ) = ПСА(свПСА/оПСА) · 100 % (риск аденокарциномы ПЖ выше у пациентов с  $K_{\text{соотношен}} < 15\%$ );

4. -[2]проПСА (прироста говорит о возможной прогрессии РПЖ);

5. Индекс РН1 (индекс здоровья ПЖ) (-2проПСА/свПСА) \* √(оПСА). При РН1 > 28,1 (ВОЗ) показано проведение пункционной биопсии ПЖ.

4. Преимуществом ПСА3 является его несколько более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА-тестом (чувствительность ПСА3 варьирует от 46,9 до 82%, а специфичность – от 55 до 92%; положительная прогностическая ценность метода по результатам различных исследований варьирует от 39 до 86%, а отрицательная прогностическая ценность – от 61 до 89,7%). В клинической практике применение ПСА3–теста обосновано при определении показаний (более 35 баллов и 50 баллов соответственно) для проведения повторной биопсии у пациентов с повышенным уровнем ПСА и с латентным РПЖ, находящихся под активным наблюдением, соответственно.

5. В настоящее время проходит клиническая валидация нескольких молекулярных диагностических тестов (ТМ-PRSS2-Erg), применение которых будет возможно не только в экспериментальных лабораториях, но и централизованно в клиниках. Например, комбинация ПСА3 и гибридного гена ТМРСС2-Erg, специфичная для РПЖ, в осадке мочи после массажа. Данный биомаркер не используется в клинической практике в качестве основания для назначения всем группам пациентов, однако активно используется у отдельных пациентов при проведении биопсии ПЖ с целью исключить РПЖ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение о предоставлении субсидии № 14.607.21.0068 от 23 сентября 2014 г.), уникальный идентификатор ПНИ RFMEFI60714X0068.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–16, 18–39 см. REFERENCES)

17. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Алексеев Б.Я., Евгина С.А., Ружанская А.В., Колонтарев К.Б. и др. *Клиническое использование Индекса Здоровья Простаты РН1 в диагностике рака предстательной железы. Методические рекомендации*. 2-е изд. М.; 2015.

Поступила 15.12.15

#### REFERENCES

1. Kutscher W., Wolbergs H. Prostataphosphatase. *Zeitschrift fur Physiol. Chem.* 1935; 236: 237.
2. Gutman E.B., Sproul E.E., Gutman A.B. Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. *Am. J. Cancer.* 1936; 28: 485.
3. Gutman A.B., Gutman E.B. "Acid" phosphatase activity of the serum of normal human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1938; 38: 470.
4. Derechin M., Ostrowski W., Galka M., Barnard E. Acid phosphomonoesterase of human prostate molecular weight, dissociation and chemical composition. *Biochim. Biophys. Acta.* 1971; 250: 143–54.
5. Cooper J., Foti A., Shank P. Radioimmunochemical measurement of bone marrow prostatic acid phosphatase. *J. Urol.* 1978; 119: 392–5.
6. Gutman A., Gutman E. An "acid" phosphatase occurring in the se-

- rum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest.* 1938; 297: 473–8.
7. Pontes J., Choe B., Rose N., Ercole C., Pierce J. Clinical evaluation of immunological methods for detection of serum prostatic acid phosphatase. *J. Urol.* 1981; 126: 363–5.
8. Pappas A., Gadsen H. Prostatic acid phosphatase: clinical utility in detection, assessment and monitoring carcinoma of the prostate. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1984; 14: 285–90.
9. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293–7.
10. Heller J.E. Prostatic acid phosphatase: its current clinical status. *J. Urol.* 1987; 137: 1091–103.
11. Whitesel J.A., Donohue R.E., Mani J.H., Mohr S., Scanavino D.J., Augspurger R.R. et al. Acid phosphatase: its influence on the management of carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1984; 131: 70–2.
12. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J., Lowe F.C. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *J.A.M.A.* 1993; 269: 57–60.
13. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E., Allen Z., DeFilippo J.L., Adamovich E. Enzymatic prostatic acid phosphatase in the clinical staging of patients diagnosed with prostate cancer. *WV. Med. J.* 2005; 101 (3): 116–9.
14. Rao A.R., Motivala H.G., Karim O.M. The discovery of prostatic-specific antigen. *BJU Int.* 2008; 101 (1): 5–10.
15. Epstein J.J., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1) prostate cancer. *J.A.M.A.* 1994; 271 (5): 368–74.
16. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saedi M.S., Payne J.K. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 6958–63.
17. Pushkar' D.Yu., Govorov A.V., Alekseev B.Ya., Evgina S.A., Ruzhanskaya A.V., Kolontarev K.B. et al. *Clinical Use of Prostate Health Index PHI in the Diagnosis of Prostate Cancer. Guidelines. [Klinicheskoe ispol'zovanie Indeksa Zdorov'ya Prostaty PHI v diagnostike raka predstatel'noy zhelezy. Metodicheskie rekomendatsii]*. 2nd Ed. Moscow; 2015. (in Russian)
18. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., Wei J.T., Klee G.G., Bangma C.H. et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2,0 to 10,0 ng/ml prostate specific antigen range. *J. Urol.* 2001; 185: 1650–5.
19. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., Wei J.T., Klee G.G., Bangma C.H. et al. Multicenter evaluation of -2proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin. Chem.* 2012; 59: 1.
20. Guazzoni G., Lazzeri M., Nava L., Lughezzani G., Larcher A., Scattoni V. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2012; 61(3): 455–66.
21. Nichol M.B., Wu J., An J.J., Huang J., Denham D., Frencher S. et al. Budget impact analysis of a new prostate cancer risk index for prostate cancer detection. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011; 14: 253–61.
22. Riegman P.H., Vlietstra R.J., Suurmeijer L., Cleutjens C.B., Trapman J. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics.* 1992; 14 (1): 6–11.
23. Vickers A.J. Decision analysis for the evaluation of diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *Am. Stat.* 2008; 62 (4): 314–20.
24. Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A. et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999; 59 (23): 5975–9.
25. de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W., Hessels D., Kiemeny L.A., Aalders T.W. et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res.* 2002; 62: 2695–8.
26. Day J.R., Jost M., Reynolds M.A. PCA3: from basic molecular sci-

- ence to the clinical lab. *Cancer Lett.* 2011; 301 (1): 1–6.
27. Van Gils M.P., Cornel E.B., Hessels D., Peelen W.P., Witjes J.A., Mulders P.F. et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (3): 939–43.
  28. Hessels D., Schalken J.A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2009; 6 (5): 255–61.
  29. Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C. et al. APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin. Chem.* 2006; 52 (6): 1089–95.
  30. Hessels D., van Gils M.P., van Hooij O., Jannink S.A., Witjes J.A., Verhaegh G.W. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate.* 2010; 70 (1): 10–6.
  31. Auprich M., Bjartell A., Chun F.K., de la Taille A., Freedland S.J., Haese A. et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2011; 60 (5): 1045–54.
  32. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310: 644–8.
  33. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B. et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-Erg gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65 (3): 534–42.
  34. Hessels D., Smit F.P., Verhaegh G.W., Witjes J.A., Cornel E.B., Schalken J.A. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (17): 5103–8.
  35. Rajput A.B., Miller M.A., De Luca A., Boyd N., Leung S., Hurtado-Coll A. et al. Frequency of the TMPRSS2-ERG gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60 (11): 1238–43.
  36. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andr n O., Schmidt F., Setlur S.R. TMPRSS2-ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007; 26 (31): 4596–9.
  37. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65 (3): 534–42.
  38. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown E.C., Brooks J.D., Carroll P.R., Feng Z. Urinary TMPRSS2-ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study for the Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 2442–50.
  39. Vananen R.M., Lilja H., Kauko L., Helo P., Kekki H., Cronin A.M. et al. Cancer-associated changes in the expression of TMPRSS2-ERG and SPINK1 in histologically benign tissue from cancerous vs noncancerous prostatectomy specimens. *Urology.* 2014; 83 (2): 511.

Received 15.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-018.4-008.9

Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Черницына Н.В., Максимова Т.А.

## МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ. РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ХМАО-ЮГРЫ

ФГБОУ ВПО «Югорский государственный университет» Минобрнауки России, 628012, г. Ханты-Мансийск, Россия

*В работе определены референсные значения некоторых маркеров метаболизма костной ткани, характерные для жителей ХМАО-Югры. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови 86 человек (43 мужчины, 43 женщины) была изучена концентрация C-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25(ОН)<sub>2</sub> витамина D. Получены следующие референсные значения. C-концевой телопептид (в нг/мл): для женщин – 0,111 (0,071–0,162), для мужчин – 0,146 (0,066–0,255). Остеокальцин (в нг/мл): для женщин – 20,6 (12,9–33,0), для мужчин – 27,6 (12,0–61,9). Кальцитонин (в пг/мл) – 2,55 (1,90–3,76); ПТГ (в пг/мл) – 39 (13–88), 1,25(ОН)<sub>2</sub> витамин D (в пг/мл) – 10,5 (3,9–46,4). Также отмечено, что снижение средних показателей уровня витамина D и рост уровня ПТГ у жителей ХМАО-Югры может быть причиной снижения у них относительно жителей средних широт интенсивности накопления минералов в костной ткани.*

**Ключевые слова:** маркеры костной ткани; референсный интервал.

**Для цитирования:** Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Черницына Н.В., Максимова Т.А. Маркеры метаболизма костной ткани. Референсные значения для ХМАО-Югры. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (3): 140-143.

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-3-140-143.

*Kutchin R.V., Nenenko N.D., Tchernitsina N.V., Maksimova T.A.*

THE MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM. THE REFERENCE VALUES FOR THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG-YUGRA

The Yugorskii state university of the Minobrnauka of Russia, 628012 Khanty-Mansiisk, Russia

*The article defines reference values of particular markers of metabolism of bone tissue common to residents of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra. The enzyme-linked immunosorbent assay was applied to analyze blood serum of 86 patients (43 males, 43 females) detecting concentration of C-tailed telopeptide of collagen type I, osteocalcin, calcitonin, parathyroid hormone and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. The following reference values were derived. The C-tailed telopeptide (ng/ml): 0.111 (0.071-0.162) for females and 0.146 (0.066-0.255) for males. The osteocalcin (ng/ml): 20.6 (12.9-33.0) for females and 27.6 (12.0-61.9) for males.*