

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Соснин Д.Ю.¹, Галькович К.Р.^{1,2}, Легостина В.А.¹, Белохвостикова Т.С.³, Ахмадуллина Ю. А.⁴, Гильманов А.Ж.⁴

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН В МОЧЕ И КРОВИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава РФ, 614990, г. Пермь, Россия;

² АНО ДПО Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения, 614095, г. Пермь, Россия;

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования филиала ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, 664049, г. Иркутск, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 450008, г. Уфа, Россия

Рост онкологических заболеваний обуславливает интерес к исследованию динамики онкомаркеров не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях. Исследованы параллельные образцы крови и мочи 83 здоровых человек. Основную группу (группу 1) составили 44 мужчины, группу сравнения (группу 2) – 39 женщин. Концентрацию простатического специфического антигена (ПСА) определяли твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием тест-систем «ПСА общий-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест» (Россия). Обнаружены статистически достоверные различия в содержании ПСА между группами как для мочи ($p < 0,00001$), так и для крови ($p < 0,00001$). ПСА обнаружен во всех образцах у мужчин. Среднее содержание ПСА ($M \pm SD$) для обследованных основной группы в моче составило $34,26 \pm 33,96$ нг/мл против $2,63 \pm 1,96$ нг/мл в крови ($p < 0,00001$). В группе сравнения достоверные результаты обнаружения ПСА выявлялись значительно реже: в 11% образцов сыворотки крови (4 из 39) и в 29% образцов мочи (11 из 39). Средняя концентрация ПСА в моче обследованных группы сравнения составила $0,38 \pm 1,48$ против $0,017 \pm 0,094$ нг/мл в крови ($p = 0,022910$). Установлена тесная корреляционная взаимосвязь между удельным весом мочи обследованных основной группы и концентрацией ПСА в моче (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,787229$; $p < 0,000001$). Наиболее вероятным механизмом проникновения ПСА в мочу является клубочковая фильтрация ПСА из плазмы крови с последующей концентрацией при формировании вторичной мочи.

Ключевые слова: простатический специфический антиген; протеом мочи; онкомаркеры; ПСА.

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Легостина В.А., Белохвостикова Т.С., Ахмадуллина Ю. А., Гильманов А.Ж. Простатический специфический антиген в моче и крови у мужчин и женщин. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 95-101. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-95-101>

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии № 2, проф. патологии и клин. лаб. диагностики; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность руководству компании ЗАО «Вектор-Бест» за безвозмездную передачу наборов для исследования концентрации простатического специфического антигена.

Поступила 09.01.2023

Принята к печати 20.01.2023

Опубликовано 00.02.2023

Sosnin D. Yu.¹, Gal'kovich K.R.^{1,2}, Legostina V.A.¹, Belokhvostikova T.S.³, Akhmadullina Yu. A.⁴, Gil'manov A.Zh.⁴

PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN URINE AND BLOOD IN MEN AND WOMEN

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russian Federation;

² Perm Institute of Advanced Training of Healthcare Workers, 614066, Perm, Russian Federation;

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, 664049, Irkutsk, Russian Federation;

⁴ FSBEI of HE Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russian Federation

The growth of oncological diseases causes interest in the study of the dynamics of cancer markers not only in blood serum, but also in other biological fluids. Parallel blood and urine samples of 83 healthy people were examined. The main group (group 1) consisted of 44 men, the comparison group (group 2) – 39 women. The concentration of prostatic specific antigen (PSA) was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) using the “PSA general-ELISA-BEST” test systems of Vector-Best JSC (Russia). Statistically significant differences in PSA content between the groups were found for both urine ($p < 0.00001$) and blood ($p < 0.00001$). PSA is found in all samples in men. The average PSA content ($M \pm SD$) for the examined main group in urine was 34.26 ± 33.96 ng/ml versus 2.63 ± 1.96 ng/ml in blood ($p < 0.00001$). In the comparison group, reliable PSA detection results were detected much less frequently: in 11% of blood serum samples (4 out of 39) and in 29% of urine samples (11 out of 39). The average concentration of PSA in the urine of the examined comparison group was 0.38 ± 1.48 versus 0.017 ± 0.094 ng/ml in blood ($p = 0.022910$). A close correlation was established between the urine specific gravity of the examined main group and the concentrations of PSA in urine (Spearman correlation coefficient $R = 0.787229$; $p < 0.000001$). The most probable mechanism of PSA penetration into urine is glomerular filtration of PSA from blood plasma with subsequent concentration during the formation of secondary urine.

Key words: prostate specific antigen; urine proteome; cancer markers; PSA.

For citation: Sosnin D. Yu., Gal'kovich K.R., Legostina V.A., Belokhvostikova T.S., Akhmadullina Yu. A., Gil'manov A.Zh. Prostatic specific antigen in urine and blood in men and women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (2): 95-101 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-95-101>

For correspondence: Sosnin D. Yu., Dr. Sci. Med., Professor of the Department of Faculty therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Information about authors:

Sosnin D. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826> ;
Gal'kovich K.R., <https://orcid.org/0000-0001-9039-7117> ;
Legostina V. A., <https://orcid.org/0000-0002-3923-7545> ;
Belokhvostikova T.S., <https://orcid.org/0000-0002-4529-3770> ;
Akhmadullina Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-0061-450X> ;
Gil'manov A.Zh., <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189> .

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

Funding. *The study had no sponsor support.*

Acknowledgment
Received 09.01.2023
Accepted 20.01.2023
Published 00.02.2023

Введение. Одной из проблем современного здравоохранения является рост онкологических заболеваний [1-4]. Исследование различных онкомаркеров в биологических жидкостях является неотъемлемой частью диагностики, скрининга, контроля эффективности терапии опухолей [5-7]. Одним из наиболее эффективных онкомаркеров является простатический специфический антиген (ПСА), применяемый для выявления рака предстательной железы и широко внедренный в практику клинико-диагностических лабораторий [8-10].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению ПСА в образцах крови, научных работ, посвященных изучению ПСА в биологических жидкостях мужчин и женщин, явно недостаточно. Моча является одной из важнейшей биологических жидкостей организма человека и одной из наиболее доступных для неинвазивной диагностики. Ее белковый состав интенсивно исследуется [11-13]. Продемонстрировано диагностическое и прогностическое значение исследования белков мочи при заболеваниях почек [14-16], органов мочевыделительной [17,18] и других систем организма [19-21].

При этом отмечается явный дефицит отечественных исследований, посвященных анализу индивидуальных белков и пептидов в моче здоровых лиц и пациентов различного, в том числе урологического и нефрологического профиля. Так, поиск источников по электронной базе научной электронной библиотеке (<https://elibrary.ru>), проведенный по ключевым словам «ПСА в моче» и «концентрация ПСА в моче», «простатический специфический антиген мочи», обнаружил всего 5 публикаций, из которых только в одной [22] приводились данные о результатах собственных исследований концентрации ПСА в моче. Количество печатных работ заданного поиска в библиотеке национального центра биотехнологической информации (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) Pub Med больше, но и оно ограничено лишь 151 публикацией за последние 23 года. Для сравнения, количество работ, посвященных анализу уровня ПСА в крови, исчисляется десятками тысяч. Исследования, в которых приводятся данные о сравнительном содержании ПСА в моче пациентов, немногочисленны и посвящены анализу данного маркера при опухолевых заболеваниях пред-

стательной железы мужчин [23-31]. Представляется перспективным проведение сравнительного исследования ПСА в образцах мочи и сыворотки крови у мужчин и женщин с целью уточнения референсных диапазонов и соотношения концентрации данного соединения в указанных биологических материалах.

Цель исследования – изучить концентрацию ПСА в образцах мочи и сыворотки крови мужчин и женщин.

Материал и методы. Проведено простое наблюдательное исследование типа «случай – контроль», выполненное с соблюдением этических норм с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации (протокол № 4 заседания этического комитета от 2021 г.).

В исследование были включены остаточные образцы биологического материала (сыворотки крови и супернатантов мочи), оставшиеся в клинико-диагностических лабораториях г. Перми, подвергшиеся обезличиванию и консервированию.

Критериями включения являлись:

- наличие информированного согласия на использование обезличенных остатков материала для дальнейших исследований;
- средний возраст (старше 16 лет);
- отсутствие онкологических заболеваний, как в анамнезе, так и на момент обследования при проведении профилактического медицинского осмотра;
- отсутствие заболеваний почек и органов мочевыводящих путей в стадии обострения;
- нормальные результаты общего анализа крови и общего анализа мочи.

В исследование были включены образцы 83 человек, проходивших периодическое профилактическое обследование и разделенных по половому признаку: основную группу (группу 1) составили 44 мужчины, группу сравнения (группу 2) – 39 женщин. Группы были сопоставимы ($p=0,11658$) по возрасту (табл. 1).

Образцы крови забирали с использованием вакуумных систем для забора крови в пробирки с акти-

Характеристика обследованных

Параметры	Группа 1 (мужчины)	Группа 2 (женщины)	<i>p</i>
	(<i>n</i> =44)	(<i>n</i> =39)	-
Средний возраст, годы (M ± SD)	47,98 ± 16,27	54,03 ± 18,50	-
Медиана (Me) и интерквартильный диапазон (25 и 75 квартиль), (годы)	47,5; (35 – 61,5)	55; (43 – 70)	<i>p</i> = 0,11658 U = 683,5 (критерий Манна–Уитни)
Минимальный и максимальный возраст, годы	19 – 82	19 – 87	-

ватором свёртывания («Greiner Bio-One», Австрия). Образцами для исследования мочи служили образцы утренней мочи, доставленные в клиничко-диагностическую лабораторию перед прохождением профилактического осмотра. Супернатант мочи и сыворотку крови отделяли центрифугированием на центрифуге «Электрон» ЦЛМН-Р-10-02 (Россия) в течение 15 мин при 3000 об/мин. Остатки биоматериала после проведения регламентированных исследований, обезличивали, аликвотировали в пластиковые микропробирки типа «Эппендорф» (арт. NP 1012, Китай) и хранили до выполнения исследований при температуре – 20 °C не более 30 дней.

Концентрацию ПСА определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ПСА общий-ИФА-БЕСТ» (номер по каталогу T-8458) (АО «Вектор-Бест», Россия). По данным производителя чувствительность использованной тест-системы составляет 0,01 нг/мл. Образцы с концентрацией более 40 нг/мл, исследовали повторно с разведением в 10 раз. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США). Правильность определения концентрации ПКТ контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 3,60 и 3,69 нг/мл при диапазоне допустимых значений 3,0–4,5 нг/мл, что свидетельствует о правильности полученных результатов.

Общий анализ мочи исследовали общепринятыми методами. Химический состав мочи исследовали с использованием тест-полосок на отражательном фотометре DocUReader (West – Mesdica, Австрия). Удельный вес мочи определяли дополнительно традиционным методом с помощью урометра.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%; 75% процентиль), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для применения непара-

метрических методов при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Две независимые выборки сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (*p*) приняли величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты. Результаты исследования концентрации ПСА представлены в табл. 2. ПСА обнаружен в заметной концентрации во всех (100%) образцах сыворотки крови и мочи мужчин. Среднее содержание ПСА в моче в 13,03 раза превысило значения для сыворотки крови и результаты характеризовались большим коэффициентом вариации, который для образцов мочи составил 99,13% против 74,53% для сыворотки крови (рис. 1).

Анализ корреляционной зависимости содержания ПСА в биологических жидкостях пациентов основной группы обследованных не выявил статистически значимой положительной корреляции между возрастом и содержанием ПСА в образцах мочи (коэффициент корреляции Спирмена R= 0,196778; *p*=0,200453) (рис. 2, а). Однако установлена тесная корреляционная связь между удельным весом мочи обследованных основной группы и концентраций ПСА в моче (коэффициент корреляции Спирмена R=0,787229; *p* < 0,000001) (рис. 2, б).

В отличие от результатов основной группы, в биологических жидкостях группы сравнения (женщины) достоверные результаты обнаружения ПСА выявлялись значительно реже. Так, содержание ПСА выше минимальной чувствительности использованной тест-системы были выявлены в 11% образцов сыворотки крови (4 из 39) и в 29% образцов мочи (11 из 39). Содержание ПСА в образцах женщин были статистически значимо ниже аналогичных показателей для мужчин (табл. 2). Для сыворотки крови средние значения различались в 154,7 раза, а для образцов мочи – в 90 раз.

Обсуждение. Уровень ПСА в крови мужчин соответствовал данным литературы [32, 33]. Более высокая концентрация ПСА в моче мужчин в сравнении с сывороткой крови может объясняться фильтрацией данного белка в клубочках почки и последующей его концентрацией при формировании вторичной мочи [34]. Данный механизм продемонстрирован для ряда низкомолекулярных белков, например, цистатина С [35], прокальцитонина [36, 37].

Содержание простатического специфического антигена (ПСА) (нг/мл) в биологическом материале обследованных

Характеристика	Основная группа (n = 44)		Группа сравнения (n = 39)	
	Кровь	Моча	Кровь	Моча
Средняя концентрация ПСА (M) и его стандартное отклонение (SD)	2,63 ± 1,96	34,26±33,96	0,017 ± 0,094	0,38±1,48
Медиана содержания ПСА (Me) и интерквартильный диапазон (25 – 75% процентиль)	2,16 (1,12; 3,40)	17,45 (5,0; 61,08)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,04)
Минимальное и максимальное значение ПСА (Min-Max)	0,08 – 7,62	Менее 0,01– 121,6	Менее 0,01– 0,59	Менее 0,01– 8,86
W-критерий Шапиро -Уилка	W = 0,91933 (p=0,00452)	W = 0,86471 (p=0,00011)	W = 0,17546 (p < 0,00001)	W = 0,28068 (p < 0,00001)
Критерий Вилкоксона (p)	p < 0,00001		p = 0,022910	
Значимость межгрупповых различий содержания ПСА между сывороткой крови			p < 0,0000001 U = 7,0 (критерий Манна – Уитни)	
Значимость межгрупповых различий содержания ПСА между мочой			p < 0,0000001 U = 7,0 (критерий Манна – Уитни)	

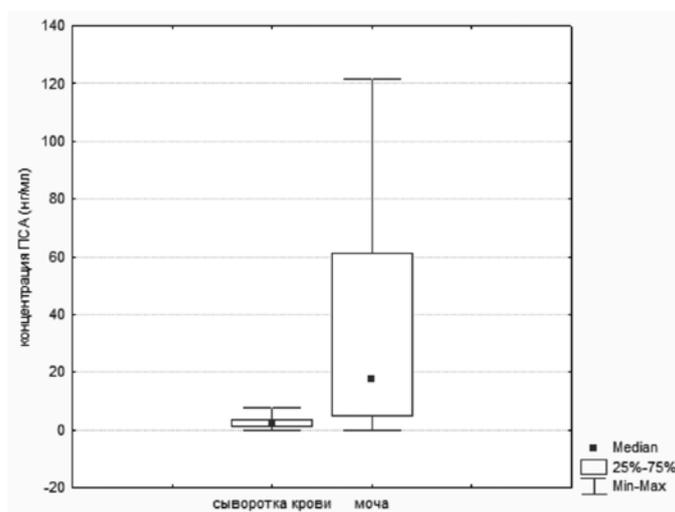
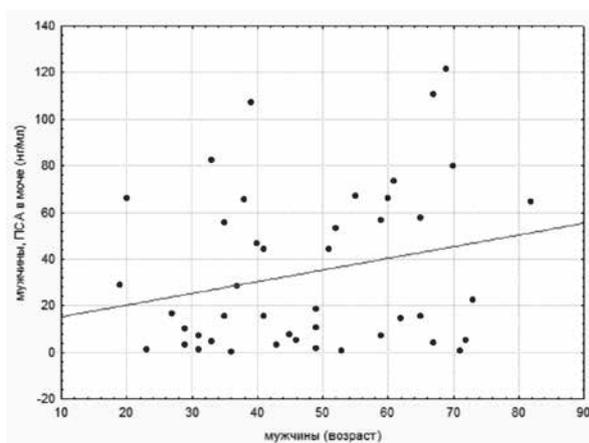


Рис. 1. Сравнительное содержание простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и моче мужчин.

а



б

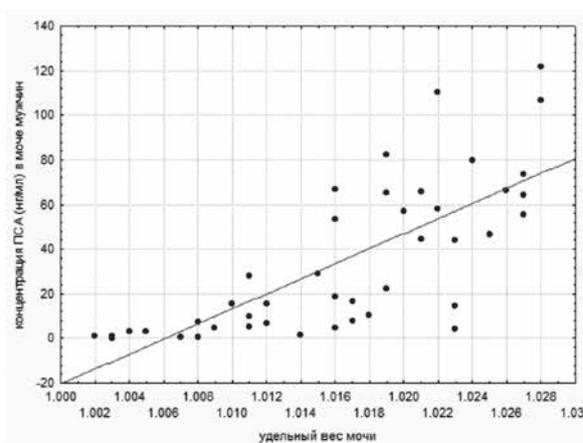


Рис. 2. Диаграммы рассеивания содержания простатического специфического антигена (ПСА) в моче мужчин в зависимости от возраста (а) и удельного веса мочи (б).

Более низкая концентрация ПСА в моче женщин в сравнении с мочой мужчин обусловлена значительно более низкими значениями концентрации ПСА в сыворотке крови женщин. Небольшой процент положительных образцов сыворотки крови женщин, в которых обнаружен ПСА, может быть обусловлен продукцией данного белка непарастатическими источниками [38], например, тканями парауретральных (Скиннеровых, Skene's glands) желез у здоровых женщин [39]. Также заметные количества ПСА могут продуцироваться тканями злокачественных опухолей [38, 40].

Корреляция содержания ПСА в моче с удельным весом мочи у мужчин, отражающим степень ее концентрированности, а также более низкая концентрация ПСА в моче женщин, свидетельствует в пользу проникновения ПСА в мочу в результате гломерулярной фильтрации как основного источника ПСА мочи.

Значительное колебание полученных результатов может быть обусловлено вариабельностью степени разведения образцов мочи. Для получения более стандартизированных результатов требуются дальнейшие исследования с пересчетом экскреции ПСА в моче на ммоль/л креатинина.

Заключение. Средняя концентрация ПСА в моче мужчин фертильного возраста составляет $34,26 \pm 33,96$ нг/мл и в 13,03 раза превышает его содержание в сыворотке крови.

Содержание ПСА в сыворотке крови и моче женщин статистически значимо ниже ($p < 0,0000001$), чем аналогичные показатели у мужчин.

Наиболее вероятным механизмом поступления ПСА в мочу является клубочковая фильтрация ПСА из плазмы крови с последующей концентрацией при формировании вторичной мочи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A. et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J. Oncol.* 2020; 11(3):79-87. DOI: 10.14740/wjon1279.
2. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(12):a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
3. Gadducci A., Multinu F., Cosio S., Carinelli S., Ghioni M., Aletti G.D. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 162(3):741-50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.033.
4. REACCT Collaborative, Zaborowski A.M., Abdile A., Adamina M., Aigner F., d'Allens L., Allmer C. et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2021; 156(9):865-74. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.2380.
5. Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярно-биологические характеристики злокачественных новообразований. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69(1-2): 5-15. DOI: 10.15690/vramn.v69i1-2.934.
6. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 2020; 86:102019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019.
7. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Ovchinnikova L.K., Digaeva M.A. Molecular markers of tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009; 148(2): 230-7. DOI: 10.1007/s10517-009-0661-5.
8. Stephan C., Ralla B., Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1846(1):99-112. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.04.001.
9. Новосёлов Н.В., Бердичевский В.Б., Агадуллина Р.Р., Гутрова Е.И. Роль простатического специфического антигена (ПСА) в патологии и диагностическое значение у больных раком предстательной железы. *Университетская медицина Урала.* 2021; 25(2): 19-21.
10. Carlsson S.V., Vickers A.J. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin. North Am.* 2020; 104(6):1051-62. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.
11. Snyder S., John J.S. Workup for proteinuria. *Prim. Care.* 2014;41(4):719-35. DOI: 10.1016/j.pop.2014.08.010.
12. Bauça J.M., Martínez-Morillo E., Diamandis E.P. Peptidomics of urine and other biofluids for cancer diagnostics. *Clin. Chem.* 2014; 60(8): 1052-61. DOI: 10.1373/clinchem.2013.211714.
13. Rhee E.P. How Omics Data Can Be Used in Nephrology. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1): 129-35. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.008.
14. Xu M., Yang A., Xia J., Jiang J., Liu C.F., Ye Z. et al. Protein glycosylation in urine as a biomarker of diseases. *Transl Res.* 2022; S1931-5244(22)00174-8. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.08.001.
15. Cusumano A.M., Tzanno-Martins C., Rosa-Diez G.J. The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:769335. DOI: 10.3389/fmed.2021.769335.
16. Rudnicki M., Siwy J., Wendt R., Lipphardt M., Koziol M.J., Maixnerova D., et al. PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 37(1): 42-52. DOI: 10.1093/ndt/gfaa307.
17. Ferreira R., Oliveira P., Martins T., Magalhães S., Trindade F., Pires M.J. et al. Comparative proteomic analyses of urine from rat urothelial carcinoma chemically induced by exposure to N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Mol. Biosyst.* 2015; 11(6): 1594-1602. DOI: 10.1039/c4mb00606b.
18. Capolongo G., Zacchia M., Perna A., Viggiano D., Capasso G. Urinary proteome in inherited nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2019; 47(1): 91-8. DOI: 10.1007/s00240-018-01104-y.
19. Ren F., Li M., Xu H., Qin X., Teng Y. Urine albumin-to-creatinine ratio within the normal range and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *J Clin Hypertens. (Greenwich).* 2021; 23(7): 1284-90. DOI: 10.1111/jch.14263.
20. Cabral B.M.I., Edding S.N., Portocarrero J.P., Lerma E.V. Rhabdomyolysis. *Dis. Mon.* 2020; 66(8): 101015. DOI: 10.1016/j.dismonth.2020.101015.
21. Morrison T., Booth R.A., Hauff K., Berardi P., Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv. Clin. Chem.* 2019; 89: 1-58. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.12.001.
22. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Лебедев Д.В., Степенский А.Б., Лебедев Д.В. Диагностическая и прогностическая ценность количественного мониторинга простатического специфического антигена в сыворотке крови и моче больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Терапевтический архив.* 2002; 74(10): 65-7.
23. Mokni M., Tlili A., Attia G., Khaoulani S., Zerrouki C., Omezzine A. et al. Novel sensitive immunosensor for the selective detection of Engrailed 2 urinary prostate cancer biomarker. *Biosens. Bioelectron.* 2022; 217:114678. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114678.
24. Moran A.B., Domínguez-Vega E., Nouta J., Pongracz T., de Reijke T.M., Wührer M. et al. Profiling the proteoforms of urinary prostate-specific antigen by capillary electrophoresis – mass spectrometry. *J. Proteomics.* 2021; 238: 104148. DOI: 10.1016/j.jprot.2021.104148.
25. Pereira M.M., Calixto J.D., Sousa A.C.A., Pereira B.J., Lima Á.S., Coutinho J.A.P. et al. Towards the differential diagnosis of prostate cancer by the pre-treatment of human urine using ionic liquids. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 14931. DOI: 10.1038/s41598-020-71925-8.
26. Pejčić T., Hadzi-Djokić J., Marković B., Dragičević D., Glišić B., Lalić N. et al. Urinary PSA level and relative tumor volume after prostate biopsy. *Acta Chir. Iugosl.* 2009; 56(2): 17-21. DOI: 10.2298/aci0902017p.

IMMUNOLOGY

27. Pejcic T., Hadzi-Djokic J., Acimovic M., Topuzovic C., Milkovic B., Janjic A. Urinary prostate specific antigen: is the clinical use likely? *Acta Chir. Iugosl.* 2005; 52(4): 69-74. DOI: 10.2298/aci0504069p.
28. Slagter M.H., Gooren L.J., de Ronde W., Soosaipillai A., Scorilas A., Giltay E.J. et al. Serum and urine tissue kallikrein concentrations in male-to-female transsexuals treated with antiandrogens and estrogens. *Clin Chem.* 2006; 52(7):1356-65. DOI: 10.1373/clinchem.2006.068932.
29. Hillenbrand M., Bastian M., Steiner M., Zingler C., Müller M., Wolff J.M. et al. Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Anti-cancer Res.* 2000; 20(6D):4995-6.
30. Schmidt S, Franke M, Lehmann J, Loch T, Stöckle M, Weichert-Jacobsen K. Prostate-specific antigen in female urine: a prospective study involving 217 women. *Urology.* 2001 Apr; 57(4):717-20. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)01093-1.
31. Obiezu C.V., Giltay E.J., Magklara A., Scorilas A., Gooren L.J., Yu H., Howarth D.J., Diamandis E.P. Serum and urinary prostate-specific antigen and urinary human glandular kallikrein concentrations are significantly increased after testosterone administration in female-to-male transsexuals. *Clin. Chem.* 2000 Jun; 46(6 Pt 1):859-62.
32. Невирович Е.С., Борискин А.Г. Новые подходы к доклинической диагностике рака предстательной железы. *Нефрология.* 2017; 21(5):65-70. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-65-70.
33. Яковлев В.Д., Аль-Шукри А.С., Рыбалов М.А., Боровец С.Ю., Борискин А.Г., Невирович Е.С. Роль новых маркеров в дифференциальной диагностике рака предстательной железы. *Нефрология.* 2017; 21(4): 84-9. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-84-89.
34. Клиническая лабораторная диагностика: в 2-х томах. Т.1. Долгов В.В., ред. М.: ООО «Лабдиаг»; 2017.
35. Ferguson T.W., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015 May; 24(3):295-300. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000115.
36. Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Зубарева Н.А., Ренжин А.В., Галькович К.Р., Концентрация прокальцитонина в моче и крови у здоровых людей. *Пермский медицинский журнал.* 2019; 36(5): 35-43. DOI: 10.17816/pmj36535-43.
37. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Определение содержания прокальцитонина в сыворотке крови, моче, эякуляте для диагностики патологии урогенитального тракта. *Сибирский научный медицинский журнал,* 2021; 41(4): 15-24. DOI: 10.18699/SSMJ20210402.
38. Сивков А.В., Гурбанов Ш.Ш., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Рошин Д.А. Внепростатические источники простатического специфического антигена *Онкоурология.* 2012; 3:35-9.
39. Rodriguez F.D., Camacho A., Bordes S.J., Gardner B., Levin R.J., Tubbs R.S. Female ejaculation: An update on anatomy, history, and controversies. *Clin. Anat.* 2021; 34(1):103-7. DOI: 10.1002/ca.23654.
40. Narița D., Raica M., Anghel A., Suciuc C., Cîmpean A. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2005; 46(1):41-5.
- Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2021; 156(9):865-74. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.2380.
5. Kushlinskii N.E., Nemtsova M.V. Molecular and biological characteristics of malignant neoplasms. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2014; 69(1-2): 5-15. (in Russian)
6. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 2020; 86:102019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019.
7. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Ovchinnikova L.K., Digaeva M.A. Molecular markers of tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009; 148(2): 230-7. DOI: 10.1007/s10517-009-0661-5.
8. Stephan C., Ralla B., Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1846(1):99-112. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.04.001.
9. Novoselov N.V., Berdichevskii V.B., Agadullina R.R., Gutrova E.I. The role of prostate specific antigen (PSA) in pathology and diagnostic significance in patients with prostate cancer. *Universitetskaya meditsina Urala.* 2021; 25(2):19-21. (in Russian)
10. Carlsson S.V., Vickers A.J. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin. North Am.* 2020; 104(6):1051-62. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.
11. Snyder S., John J.S. Workup for proteinuria. *Prim. Care.* 2014; 41(4):719-35. DOI: 10.1016/j.pop.2014.08.010.
12. Bauça J.M., Martínez-Morillo E., Diamandis E.P. Peptidomics of urine and other biofluids for cancer diagnostics. *Clin. Chem.* 2014; 60(8): 1052-61. DOI: 10.1373/clinchem.2013.211714.
13. Rhee E.P. How Omics Data Can Be Used in Nephrology. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1): 129-35. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.008.
14. Xu M., Yang A., Xia J., Jiang J., Liu C.F., Ye Z. et al. Protein glycosylation in urine as a biomarker of diseases. *Transl Res.* 2022; S1931-5244(22)00174-8. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.08.001.
15. Cusumano A.M., Tzanno-Martins C., Rosa-Diez G.J. The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:769335. DOI: 10.3389/fmed.2021.769335.
16. Rudnicki M., Siwy J., Wendt R., Lipphardt M., Koziol M.J., Maixnerova D., et al. PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 37(1): 42-52. DOI: 10.1093/ndt/gfaa307.
17. Ferreira R., Oliveira P., Martins T., Magalhães S., Trindade F., Pires M.J. et al. Comparative proteomic analyses of urine from rat urothelial carcinoma chemically induced by exposure to N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Mol. Biosyst.* 2015; 11(6): 1594-1602. DOI: 10.1039/c4mb00606b.
18. Capolongo G., Zacchia M., Perna A., Viggiano D., Capasso G. Urinary proteome in inherited nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2019; 47(1): 91-8. DOI: 10.1007/s00240-018-01104-y.
19. Ren F., Li M., Xu H., Qin X., Teng Y. Urine albumin-to-creatinine ratio within the normal range and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *J Clin Hypertens. (Greenwich).* 2021; 23(7): 1284-90. DOI: 10.1111/jch.14263.
20. Cabral B.M.I., Edding S.N., Portocarrero J.P., Lerma E.V. Rhabdomyolysis. *Dis. Mon.* 2020; 66(8): 101015. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101015.
21. Morrison T., Booth R.A., Hauff K., Berardi P., Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv. Clin. Chem.* 2019; 89: 1-58. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.12.001.
22. Mazo E.B., Grigor'ev M.E., Lebedev D.V., Stepenskiy A.B., Lebedev D.V. Diagnostic and prognostic value of quantitative monitoring of prostate specific antigen in blood serum and urine from patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2002; 74(10):65-7. (in Russian)
23. Mokni M., Tlili A., Attia G., Khaoulani S., Zerrouki C., Omezzine A. et al. Novel sensitive immunosensor for the selective detection of Engrailed 2 urinary prostate cancer biomarker. *Biosens. Bioelectron.* 2022; 217:114678. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114678.
24. Moran A.B., Domínguez-Vega E., Nouta J., Pongracz T., de Reijke T.M., Wuhrer M. et al. Profiling the proteoforms of urinary prostate-specific antigen by capillary electrophoresis – mass

REFERENCES

1. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A. et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J. Oncol.* 2020; 11(3):79-87. DOI: 10.14740/wjon1279.
2. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(12):a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
3. Gadducci A., Multinu F., Cosio S., Carinelli S., Ghioni M., Aletti G.D. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 162(3):741-50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.033.
4. REACCT Collaborative, Zaborowski A.M., Abdile A., Adamina M., Aigner F., d'Allens L., Allmer C. et al. Characteristics of Early-

- spectrometry. *J. Proteomics*. 2021; 238: 104148. DOI: 10.1016/j.jprot.2021.104148.
25. Pereira M.M., Calixto J.D., Sousa A.C.A., Pereira B.J., Lima Á.S., Coutinho J.A.P. et al. Towards the differential diagnosis of prostate cancer by the pre-treatment of human urine using ionic liquids. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 14931. DOI: 10.1038/s41598-020-71925-8.
 26. Pejčić T., Hadzi-Djokić J., Marković B., Dragičević D., Glisić B., Lalić N. et al. Urinary PSA level and relative tumor volume after prostate biopsy. *Acta Chir. Jugosl.* 2009; 56(2): 17-21. DOI: 10.2298/aci0902017p.
 27. Pejčić T., Hadzi-Djokić J., Acimović M., Topuzović C., Milković B., Janjić A. Urinary prostate specific antigen: is the clinical use likely? *Acta Chir. Jugosl.* 2005; 52(4): 69-74. DOI: 10.2298/aci0504069p.
 28. Slagter M.H., Gooren L.J., de Ronde W., Soosaipillai A., Scorilas A., Giltay E.J. et al. Serum and urine tissue kallikrein concentrations in male-to-female transsexuals treated with antiandrogens and estrogens. *Clin. Chem.* 2006; 52(7):1356-65. DOI: 10.1373/clinchem.2006.068932.
 29. Hillenbrand M., Bastian M., Steiner M., Zingler C., Müller M., Wolff J.M. et al. Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Anti-cancer Res.* 2000; 20(6D):4995-6.
 30. Schmidt S., Franke M., Lehmann J., Loch T., Stöckle M., Weichert-Jacobsen K. Prostate-specific antigen in female urine: a prospective study involving 217 women. *Urology*. 2001 Apr; 57(4):717-20. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)01093-1.
 31. Obiezu C.V., Giltay E.J., Magklara A., Scorilas A., Gooren L.J., Yu H., Howarth D.J., Diamandis E.P. Serum and urinary prostate-specific antigen and urinary human glandular kallikrein concentrations are significantly increased after testosterone administration in female-to-male transsexuals. *Clin. Chem.* 2000 Jun; 46(6 Pt 1):859-62.
 32. Nevirovich E.S., Boriskin A.G. New approaches to preclinical diagnosis of prostate cancer. *Nefrologiya*. 2017; 21(5):65-70. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-65-70. (in Russian)
 33. Yakovlev V.D., Al'-Shukri A.S., Rybalov M.A., Borovets S.Yu., Boriskin A.G., Nevirovich E.S. The role of new markers in the differential diagnosis of prostate cancer. *Nefrologiya*. 2017; 21(4): 84-9. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-84-89. (in Russian)
 34. Clinical laboratory diagnostics: in 2 vol. Vol.1. Dolgov V.V., ed. Moscow: OOO Labdiag; 2017. (in Russian)
 35. Ferguson T.W., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015 May; 24(3):295-300. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000115.
 36. Sosnin D.Yu., Nenasheva O.Yu., Zubareva N.A., Renzhin A.V., Gal'kovich K.R. The concentration of procalcitonin in urine and blood in healthy people. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 36(5): 35-43. DOI: 10.17816/pmj36535-43. (in Russian)
 37. Sosnin D.Yu., Gal'kovich K.R. Determination of procalcitonin content in blood serum, urine, ejaculate for the diagnosis of pathology of the urogenital tract. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 41(4): 15-24. DOI: 10.18699/SSMJ20210402. (in Russian)
 38. Sivkov A.V., Gurbanov Sh.Sh., Keshishev N.G., Efremov G.D., Roshhin D.A. Extra-static sources of prostatic specific antigen. *Onkourologiya*. 2012; 3:35-9. (in Russian)
 39. Rodriguez F.D., Camacho A., Bordes S.J., Gardner B., Levin R.J., Tubbs R.S. Female ejaculation: An update on anatomy, history, and controversies. *Clin. Anat.* 2021; 34(1):103-7. DOI: 10.1002/ca.23654.
 40. Narița D., Raica M., Anghel A., Suciuc C., Cîmpean A. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2005; 46(1):41-5.