

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Тихонова Н.Б.¹, Гоуфман Е.И.¹, Болтовская М.Н.¹, Степанова И.И.¹, Степанов А.А.¹, Низяева Н.В.¹, Уткин Д.О.², Ковалева О.В.², Кушлинский Н.Е.²

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ГЛИКОДЕЛИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования, 117418, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике рака яичников, поиск новых серологических маркеров остается актуальной темой для исследователей. В работе представлен анализ данных содержания гликоделина в плазме крови 100 больных злокачественными, доброкачественными и пограничными опухолями яичников и 20 здоровых доноров. Показано, что в возрастной группе до 50 лет содержание гликоделина в плазме крови больных злокачественными новообразованиями яичников не отличается от здоровых доноров, в то время как в возрастной группе старше 50 лет наблюдается статистически значимое увеличение концентрации исследуемого белка у больных раком яичников. При этом высокий уровень гликоделина ассоциирован с распространенной стадией опухолевого процесса и наличием асцита. Не выявлено прогностической значимости содержания гликоделина в плазме крови больных раком яичников. Показана значимая положительная корреляционная зависимость между уровнями гликоделина и СА 125 в плазме крови больных раком яичников, что свидетельствует в пользу разработки панелей комплексной серологической диагностики новообразований яичников.

Ключевые слова: гликоделин; опухоли яичников; плазма крови.

Для цитирования: Тихонова Н.Б., Гоуфман Е.И., Болтовская М.Н., Степанова И.И., Степанов А.А., Низяева Н.В., Уткин Д.О., Ковалева О.В., Кушлинский Н.Е. Сравнительный анализ уровней гликоделина в плазме крови больных новообразованиями яичников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (12): 710-714. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-710-714>

Для корреспонденции: Гоуфман Евгений Иосифович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патологии репродукции; e-mail: eugene_goufman@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме: «Молекулярные, клеточные и иммунные механизмы развития патологических процессов в органах репродуктивной системы». Номер ЕГИСУ НИОКТР – 122030200534-4.

Поступила 17.08.2022

Принята к печати 01.09.2022

Опубликовано 00.12.2022

Tikhonova N.B.¹, Goufman E.I.¹, Boltovskaya M.N.¹, Stepanova I.I.¹, Stepanov A.A.¹, Nizyaeva N.V.¹, Utkin D.O.², Kovaleva O.V.², Kushlinskii N.E.²

COMPARATIVE ANALYSIS OF GLYCODELIN LEVELS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH OVARIAN NEOPLASMS

¹A.P. Avtsyn Scientific Research Institute of Human Morphology Academician B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery of the Ministry of Science and Higher Education, 117418, Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Federation, 115522, Moscow, Russia

Despite the progress made in the diagnosis of ovarian cancer, the search for new serological markers remains a hot topic for researchers. The paper presents an analysis of data on the content of glycodelin in the blood plasma of 100 patients with malignant, benign and borderline ovarian tumors and 20 healthy donors. It has been shown that in the age group up to 50 years the content of glycodelin in the blood plasma of patients with malignant ovarian neoplasms does not differ from healthy donors, while in the age group over 50 years there is a statistically significant increase in the concentration of the studied protein in patients with ovarian cancer. At the same time, a high level of glycodelin is associated with an advanced stage of the tumor process and the presence of ascites. The prognostic significance of the glycodelin content in the blood plasma of patients with ovarian cancer was not revealed. A significant positive correlation was shown between the levels of glycodelin and CA 125 in the blood plasma of patients with ovarian cancer, which indicates in favor of the development of panels for complex serological diagnosis of ovarian neoplasms.

Key words: glycodelin; ovarian tumors; blood plasma.

For citation: Tikhonova N.B., Goufman E.I., Boltovskaya M.N., Stepanova I.I., Stepanov A.A., Nizyaeva N.V., Gershkovich K.B., Aisina R.B., Utkin D.O., Kovaleva O.V., Kushlinskii N.E. Comparative analysis of glycodelin levels in the blood plasma of patients with ovarian neoplasms. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (12): 710-714 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-710-714>

For correspondence: Goufman Evgeniy Iosifovich, Cand. Sci. Med. (PhD), lab. reproductive pathology; e-mail: eugene_goufman@mail.ru

Information about authors:

Tikhonova N.B., <https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>;
 Goufman E.I., <https://orcid.org/0000-0002-7468-7015>;
 Boltovskaya M.N., <https://orcid.org/0000-0002-9751-2066>;
 Stepanova I.I., <https://orcid.org/0000-0002-5513-217X>;
 Stepanov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5036-1387>;
 Nizyaeva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>;
 Utkin D.O., <https://orcid.org/0000-0002-6620-2073>;
 Kovaleva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>;
 Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 17.08.2022

Accepted 01.09.2022

Published 00.12.2022

Введение. Гликоделин – один из белков репродуктивной системы человека, который экспрессируется в нормальных тканях яичников, эндометрия, плаценты и семенных пузырьков у мужчин [1]. Недавние исследования показали, что гликоделин специфически экспрессируется в различных злокачественных опухолях при раке эндометрия, яичников и молочной железы, а также в негендерных опухолях, например, раке легкого и толстой кишки [2]. Помимо тканевой экспрессии, возможно определение секретируемого гликоделина в крови мужчин и женщин, при этом его содержание зависит от возраста и фазы менструального цикла у женщин. В литературе описан диапазон колебаний содержания гликоделина от 14 до 113 нг/мл. У женщин в период менопаузы и мужчин старше 60 лет уровень гликоделина в крови резко снижен [3]. В литературе обсуждается вопрос о возможном использовании оценки уровня гликоделина в плазме крови для неинвазивной диагностики некоторых злокачественных опухолей.

Цель данной работы – исследование содержания гликоделина в плазме крови женщин с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников, оценка связи маркера с основными клинико-морфологическими характеристиками рака яичников и его возможная роль в диагностике и прогнозе данного заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациенток и 20 здоровых женщин, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых женщин, соответствуют этическим стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников получено информированное добровольное согласие. Клинический диагноз у всех пациенток подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей яичников, принятой ВОЗ в 2014 году. В исследование включены пациентки с эпителиальным раком яичников трех гистологических типов: серозным ($n=47$), эндометриоидным ($n=13$) и муцинозным ($n=9$); доброкачественными новообразованиями ($n=21$) и пограничными опухолями ($n=10$) яичников. В табл. 1 и 2 представлены характеристики исследуемой выборки.

Концентрацию белка гликоделина определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием ЭДТА до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа: АМГФ-Фертитест-М (ООО «Диатех-ЭМ» Кат. № Д-10). Результат реакции учитывали при длине волны 450 нм на спектрофотометре вертикального сканирования (Bio-Rad, Hercules CA USA). Содержание маркера выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл плазмы крови. Для анализа отдаленных результатов лечения (показателей общей выживаемости) больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от содержания гликоделина выше или ниже медианы в плазме крови. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием GraphPad Prism v. 9. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера на всей выборке в целом, независимо от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Сравнение статистической значимости различий выполняли при помощи логарифмического рангового критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ содержания гликоделина в плазме крови 100 пациенток

Таблица 1

Распределение исследуемой выборки пациенток по возрасту

Обследованные группы	Возраст, годы		Всего
	< 50 лет	≥ 50 лет	
	Число наблюдений		
Контроль	5	15	20
Доброкачественные новообразования яичников	10	11	21
Пограничные опухоли яичников	6	4	10
Рак яичников	19	50	69

с новообразованиями яичников и 20 здоровых женщин. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, содержание гликоделина снижается в плазме крови здоровых доноров группы контроля, у больных доброкачественными и злокачественными опухолями с возрастом, за исключением небольшой группы пограничных опухолей.

Поэтому на следующем этапе проведен статистический анализ диагностического потенциала содержания гликоделина плазмы крови в различных возрастных группах.

При анализе общей группы пациенток без учета возраста наблюдается значимое повышение содержания гликоделина в крови при раке яичников, однако данные закономерности связаны с возрастом.

Как видно на рис. 1, содержание гликоделина в плазме крови больных до 50 лет не отличается между контролем и группами больных новообразованиями яичников. В возрастной группе старше 50 лет наблюдается статистически значимое увеличение концентрации гликоделина при злокачественных новообразованиях яичников по сравнению с здоровыми донорами и пациентками с доброкачественными новообразованиями.

Таким образом, содержание гликоделина в плазме крови может быть полезным маркером для дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей яичников и для выявления рака яичников в возрастной группе пациенток старше 50 лет.

Далее провели анализ содержания гликоделина в плазме крови больных раком яичников с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания. Результаты представлены в табл. 4.

Проведенный анализ показал, что уровень содержания гликоделина в плазме крови больных раком яичников ассоциирован с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Так, высокие уровни исследуемого белка наблюдали в плазме крови больных раком яичников с более распространенными стадиями опухолевого процесса и при наличии асцита. Также увеличение содержания гликоделина отмечено при двустороннем поражении яичников и при низкой степени злокачественности опухоли, однако данные наблюдения не достигли статистической значимости. В целом, полученные результаты свидетельствуют, что уровень гликоделина в плазме крови возрастает с прогрессией опухолевого процесса и ассоциирован с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками рака яичников.

Дополнительно провели корреляционный анализ содержания гликоделина и СА 125 в плазме крови больных раком яичников. Проведенный анализ выявил положительную статистически значимую корреляционную связь между уровнями исследованных маркеров гликоделина и СА 125 ($r=0,349$; $p=0,004$), что свидетельствует о перспективности использования комбинаций маркеров в клинико-лабораторной практике и комплексном подходе к оценке заболевания.

Несмотря на то, что проведенный нами анализ продемонстрировал ассоциацию уровней гликоделина с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками опухоли, прогностическая значимость гликоделина при раке яичников не выявлена. Результаты этого раздела исследований представлены на рис. 2.

Из литературных данных известно, что гликоделин может стать потенциальным маркером в диагностике рака яичников. Уровень гликоделина значительно увеличивается в сыворотке крови больных, а его экспрессия в раке яичников по сравнению с доброка-

Таблица 2

Клинико-морфологические характеристики больных раком яичников

Клинико-морфологические характеристики рака яичников	Число наблюдений, абс./%
Гистологический тип:	
Серозный	47/68
Муцинозный	9/13
Эндометриодный	13/19
Стадия:	
I-II	33/48
III-IV	36/52
Локализация:	
Односторонняя	58/84
Двусторонняя	11/16
Размер опухоли:	
T1-T2	33/48
T3-T4	36/52
Наличие асцита (А):	
А-	34/49
А+	35/51
Степень дифференцировки опухоли:	
Серозный рак:	
низкая степень злокачественности (low grade);	24/51
высокая степень злокачественности (high grade)	23/49
Муцинозный и эндометриодный рак (общая группа):	
G1-G2	12/55
G3	10/45

Таблица 3

Медиана содержания гликоделина в плазме крови больных новообразованиями яичников и здоровых доноров

Обследованные группы	Гликоделин, медиана (квартили 25-75%), нг/мл		
	< 50 лет	≥ 50 лет	Общая группа
Контроль	12,5 (1,9-20,8)	7,4 (1,7-10,5)	7,55 (1,7-11,7)
Доброкачественные новообразования яичников	10,8 (5,0-15,1)	2,4 (1,7-3,5)	3,6 (2,2-10,8)
Пограничные опухоли яичников	4,2 (3,0-12,0)	7,9 (2,3-13,9)	4,2 (2,9-13,1)
Рак яичников	22,6 (7,5-89,7)	14,3 (5,5-40,0)	19,1 (6,4-53)

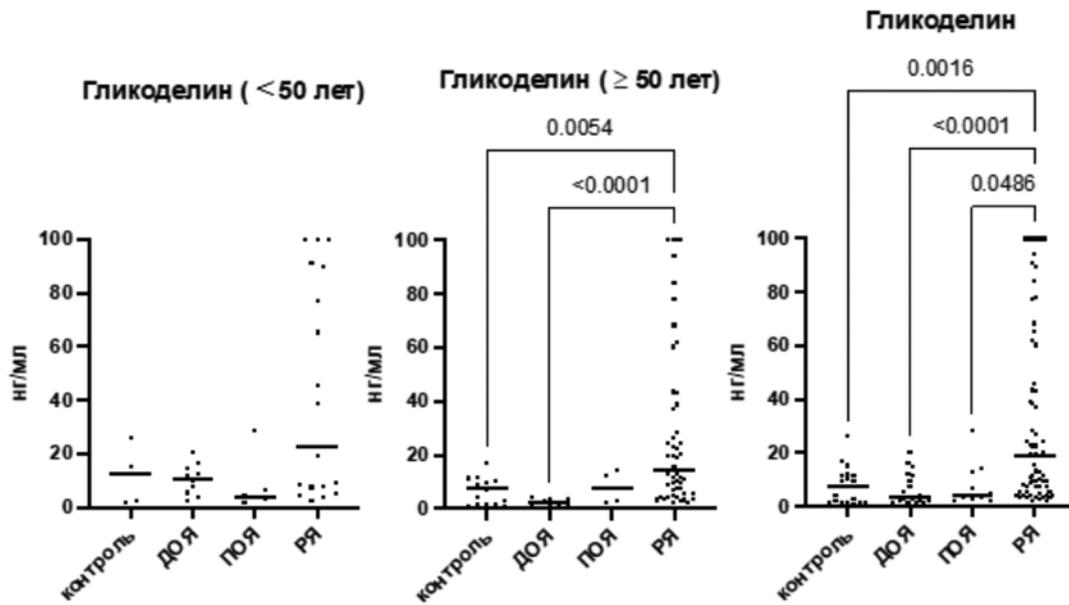


Рис. 1. Статистический анализ содержания гликоделина в плазме крови больных опухолями яичников и здоровых доноров в различных возрастных группах.

Таблица 4

Ассоциация содержания гликоделина в плазме крови больных и клинико-морфологических характеристик рака яичников

Клинико-морфологические показатели рака яичников	Гликоделин, медиана (квартили 25-75%), нг/мл	<i>p</i>
Гистология:		
Серозный (1)	24,5 (7,8-68,4)	1vs2=0,0434*
Муцинозный (2)	8,8 (3,3-14,5)	1vs3=0,2424
Эндометриоидный (3)	9,6 (4,7-21,1)	2vs3>0,999
Стадия:		
I-II	9,5 (4,1-26,4)	0,0043*
III-IV	23,6 (9,4-74,2)	
Локализация:		
Односторонняя	14,35 (5,4-44,0)	0,2364
Двусторонняя	22,6 (10,2-91,0)	
Размер опухоли:		
T1-T2	9,5 (4,1-26,4)	0,0043*
T3-T4	23,6 (9,4-74,2)	
Наличие асцита (A):		
A-	9,1 (4,1-25,4)	0,0004*
A+	24,5 (11,7-78,0)	
Степень дифференцировки опухоли:		
Серозный рак:		
низкая степень злокачественности (low grade);	26,4 (5,2-75,0)	0,9034
высокая степень злокачественности (high grade).	22,6 (9,4-62,2)	
Муцинозный и эндометриоидный рак (общая группа):		
G1-G2	6,45 (3,4-12,1)	0,0835
G3	12,5 (8,9-27,1)	

Примечание. * – статистически значимо ($p < 0,05$).

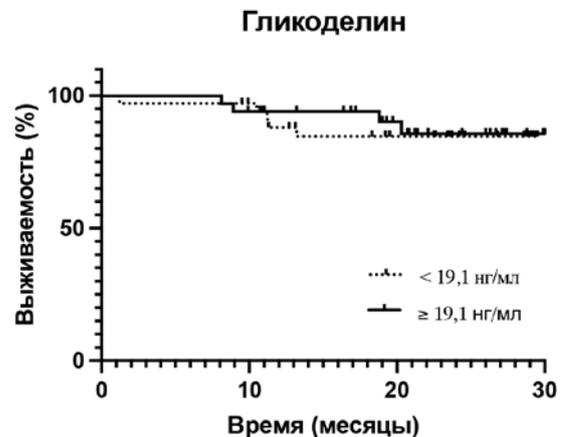


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от медианы (19,1 нг/мл) концентрации гликоделина в плазме крови.

чественными новообразованиями яичников и здоровыми донорами [4, 5]. Результаты проведенного нами исследования согласуются с литературными данными и позволяют предложить анализ его содержания в клинической практике. Наряду с другими маркерами рака яичников, такими как СА 125, ММР-7 или НЕ4, гликоделин значительно повышает чувствительность и специфичность диагностики и при мониторинге рецидивов рака яичников [6]. Однако в литературе встречаются и противоположные данные. Например, С. Scholz и соавт. [7] выявили, что уровень гликоделина в сыворотке крови пациентов выше при доброкачественных опухолях яичников, чем при раке яичников. Также следует отметить, что повышенный уровень гликоделина в плазме крови наблюдали при раке

шейки матки [4], немелкоклеточном раке легкого [8], колоректальном раке [9] и мезотелиоме плевры [10], что свидетельствует о недостаточной специфичности этого маркера при раке яичников.

Заключение. Несмотря на значительные достижения в биохимической диагностике онкологических заболеваний, проблема их раннего выявления и в частности, одной из самых распространенных онкологических гинекологических патологий – рака яичников, продолжает оставаться актуальной. В ряде случаев у больных злокачественными опухолями яичников уровень маркеров может оставаться в пределах нормы и повышаться при воспалительном процессе в отсутствие опухолевой патологии. Все это еще раз подтверждает необходимость использования панели лабораторных опухолевых маркеров в сочетании с другими инструментальными методами в диагностике рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1, 2, 4 – 10
с м. REFERENCES)

3. Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Петрова У.Л. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (3): 11-22. DOI: 10.17116/repro20202603111.

REFERENCES

1. Bell S.C., Patel S., Hales M.W., Kirwan P.H., Drife J.O. Immunohistochemical detection and characterization of pregnancy-associated endometrial alpha 1- and alpha 2-globulins secreted by human endometrium and decidua. *J. Reprod. Fertil.* 1985; 74 (1): 261-70. DOI: 10.1530/jrf.0.0740261.

2. Cui J., Liu Y., Wang X. The Roles of Glycodelin in Cancer Development and Progression. *Front. Immunol.* 2017; 8:1685. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01685. eCollection 2017.
3. Posiseeva L.V., Gerasimov A.M., Petrova U.L. Glycodelin in obstetric and gynecological practice: past, present and future. *Problemy reproduktsii*. 2020; 26 (3): 11-22. DOI: 10.17116/repro20202603111. (in Russian)
4. Horowitz I.R., Cho C., Song M., Flowers L.C., Santanam N., Parthasarathy S., Ramachandran S. Increased glycodelin levels in gynecological malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2001; 11 (3): 173-9. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2001.01017.x.
5. Bischof A., Briese V., Richter D.U., Bergemann C., Friese K., Jeschke U. Measurement of glycodelin A in fluids of benign ovarian cysts, borderline tumours and malignant ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25 (3A): 1639-44. PMID: 16033074.
6. Havrilesky L.J., Whitehead C.M., Rubatt J.M., Cheek R.L., Groelke J., He Q., Malinowski D.P., Fischer T.J., Berchuck A. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110 (3): 374-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.041.
7. Scholz C., Heublein S., Lenhard M., Friese K., Mayr D., Jeschke U. Glycodelin A is a prognostic marker to predict poor outcome in advanced stage ovarian cancer patients. *BMC Res. Notes.* 2012; 5:551. DOI: 10.1186/1756-0500-5-551.
8. Schneider M.A., Granzow M., Warth A., Schnabel P.A., Thomas M., Herth F.J., Dienemann H., Muley T., Meister M. Glycodelin: A New Biomarker with Immunomodulatory Functions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (15): 3529-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2464.
9. Govindarajan R., Parthasarathy S. Glycodelin: a possible new biological marker in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18 suppl.): 20081. DOI: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.20081.
10. Schneider M.A., Muley T., Kahn N.C., Warth A., Thomas M., Herth F.J., Dienemann H., Meister M. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget.* 2016; 7 (44): 71285-97. DOI: 10.18632/oncotarget.12474.