

Уровень протеолитических фрагментов IgG как дополнительный прогностический биомаркер рака предстательной железы

К.А. Артемьева¹, Е.И. Гоуфман¹, И.И. Степанова¹, Н.Б. Тихонова¹,
М.Н. Болтовская¹, Е.А. Пономаренко¹, И.М. Богданова¹,
М.В. Мнихович¹, Л.М. Михалева^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Рак предстательной железы (РПЖ) занимает в мире лидирующие места в структуре онкологической заболеваемости мужчин. Одной из наиболее актуальных проблем является прогнозирование течения РПЖ, что требует совершенствования панели биомаркеров заболевания. Цель исследования – оценить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость количественного определения продуктов протеолиза иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови в зависимости от градации РПЖ по шкале Глисона и связь показателей уровня протеолитических фрагментов IgG с экспрессией онкомаркеров.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 мужчин с диагнозом «рак предстательной железы». Степень дифференцировки опухолей оценивали по шкале Глисона. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень продуктов протеолиза IgG и общего простатспецифического антигена (prostate-specific antigen, PSA) в сыворотке крови. Проводили иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Ki-67, плазминогенсвязывающему белку енолазе-1 (Enolase-1, ENO-1) и простатспецифическому мембранному антигену (prostate-specific membrane antigen, PSMA).

Результаты. ROC-анализ продемонстрировал 100% специфичность теста на определение продуктов протеолиза IgG вне зависимости от градации РПЖ по баллам шкалы Глисона, в то время как чувствительность теста составила 72,2%, 57,5%, 52,6% и 46,2% для градаций ISUP 1, 2, 3 и 4, соответственно. Межгрупповое сравнение показало значимые различия между группами пациентов с РПЖ различных градаций по дооперационным уровням PSA и продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови, индексу Ki-67. Выявлена положительная корреляция уровня продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови с экспрессией ENO-1 и отрицательная с количеством баллов по шкале Глисона и экспрессией PSMA. *Заключение.* Дооперационное выявление высокого уровня протеолитических фрагментов IgG в сыворотке крови пациентов с РПЖ даже при низких значениях шкалы Глисона и экспрессии PSMA позволяет прогнозировать более агрессивное течение заболевания и может быть использовано для выбора тактики лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, система активации плазминогена, протеолитические фрагменты иммуноглобулина G, онкомаркеры

Для корреспонденции: Ксения Александровна Артемьева. E-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Для цитирования: Артемьева К.А., Гоуфман Е.И., Степанова И.И., Тихонова Н.Б., Болтовская М.Н., Пономаренко Е.А., Богданова И.М., Мнихович М.В., Михалева Л.М. Уровень протеолитических фрагментов IgG как дополнительный прогностический биомаркер рака предстательной железы. Клин. эксп. морфология. 2022;11(2):22–31. DOI: 10.31088/СЕМ2022.11.2.22-31.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (№ 122012000197-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.07.2021. Получена после рецензирования 28.07.2021. Принята в печать 22.09.2021.

The level of IgG proteolytic fragments as an additional prognostic biomarker of prostate cancer

K.A. Artemyeva¹, E.I. Goufman¹, I.I. Stepanova¹, N.B. Tikhonova¹,
M.N. Boltovskaya¹, E.A. Ponomarenko¹, I.M. Bogdanova¹,
M.V. Mnikhovich¹, L.M. Mikhaleva^{1,2}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Prostate cancer (PC) leads the world structure of male cancer mortality. Understanding the prognosis for PC patients is vitally important and requires diagnostic enhancements such as developing biomarker panels. The study aimed to estimate sensitivity, specificity, and prognostic significance of the level of immunoglobulin G (IgG) proteolysis products in the blood serum depending on PC Gleason score and detect how the levels of IgG proteolytic fragments were associated with the diagnostic marker expression.

Materials and methods. The study included 90 PC patients. We used the Gleason score to evaluate tumor grade. The level of the IgG proteolysis products and total prostate-specific antigen (PSA) in the serum was detected with ELISA. We performed an immunohistochemical assay with Ki-67, plasminogen-binding protein enolase-1 (ENO-1), and prostate-specific membrane antigen (PSMA).

Results. ROC analysis demonstrated 100% specificity of the IgG proteolysis products test regardless of Gleason score, while the sensitivity reached 72.2%, 57.5%, 52.6%, and 46.2% for ISUP stages 1, 2, 3, and 4, respectively. An intergroup comparison showed significant differences between patient groups according to Gleason score, preoperative PSA and IgG proteolysis product serum levels and Ki-67 index. We detected a positive correlation between the level of IgG proteolysis products in the PC patients' serum and ENO-1 expression and a negative correlation with the Gleason score and PSMA expression.

Conclusion. Preoperative detection of high levels of proteolytic IgG fragments in the serum of PC patients even with low Gleason score and PSMA expression may help predict a more aggressive disease course and choose the management strategy.

Keywords: prostate cancer, plasminogen activation system, proteolytic fragments of immunoglobulin G, oncomarkers

Corresponding author: Ksenia A. Artemyeva. E-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

For citation: Artemyeva K.A., Goufman E.I., Stepanova I.I., Tikhonova N.B., Boltovskaya M.N., Ponomarenko E.A., Bogdanova I.M., Mnikhovich M.V., Mikhaleva L.M. IgG proteolytic fragments level as an additional prognostic biomarker of prostate cancer. Clin. exp. morphology (In Russ.). 2022;11(2):22–31 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.22-31.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery" (No. 122012000197-9).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09.07.2021. **Received in revised form** 28.07.2021. **Accepted** 22.09.2021.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) во всем мире занимает лидирующие позиции в структуре онкозаболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди мужчин. В 2020 году в мире было впервые выявлено более 1,4 млн случаев РПЖ, при этом зарегистрировано более 375 тыс. смертельных исходов, связанных с прогрессированием заболевания [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,9% от всех диагностированных злокачественных опухолей, а в группе мужчин старше 60 лет данный показатель увеличивается до 18,4%. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ является са-

мым высоким – 87,7% за 10 лет (с 2008 по 2018 год). В 2019 году этот показатель составил 176,3 на 100 тыс. мужчин [2, 3].

РПЖ характеризуется разнообразными клинико-патологическими особенностями, индолентным – медленным, не требующим радикального вмешательства или агрессивным течением заболевания. В клинической практике одной из главных проблем является отбор пациентов для назначения диагностической биопсии, а у пациентов с выявленным РПЖ – дифференциация индолентных новообразований от опухолей с неблагоприятным прогнозом. С учетом этого чрезвычайно важна разработка индивидуализированного подхода для раннего выявления РПЖ и стратификации заболевания (индолентный или агрессивный тип) [4, 5].

Для диагностики и прогнозирования течения заболевания, разделения пациентов на группы риска метастазирования или рецидивирования опухоли широко используются определение простатспецифического антигена (prostate-specific antigen, PSA) в сыворотке крови и оценка биопсийного материала по 10-балльной шкале Глисона либо по новой системе градации на основе шкалы Глисона – группам оценок ISUP, принятой в 2014 году Международным обществом урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) [6]. Скрининг PSA позволяет обнаружить РПЖ на ранней бессимптомной стадии и снизить общую и специфическую для заболевания смертность, однако он имеет низкую прогностическую значимость, поскольку воспаление, инфекция, травма и доброкачественная гиперплазия простаты являются более частыми причинами повышенного уровня PSA в сыворотке, чем рак. Помимо гипердиагностики скрининг увеличивает число пациентов, получающих радикальное лечение при индолентном РПЖ [7].

Несмотря на то, что градация по Глисону считается наиболее значимым прогностическим фактором при локализованном РПЖ, она по своей сути не несет информации о биологических особенностях или генетических изменениях рака. В клинической практике отмечается, что у пациентов одной группы ISUP рак может иметь разную агрессивность, поэтому эксперты полагают, что молекулярные факторы, определяющие течение и исход заболевания, не могут быть выявлены с помощью обычного гистопатологического анализа [4]. В связи с этим в настоящее время проводится интенсивный поиск новых биомаркеров с целью улучшения диагностики и прогноза РПЖ.

Общим свойством злокачественных опухолей является сверхэкспрессия протеолитических ферментов, определяющая их способность к инвазии в прилежащие ткани, метастазированию, усилению ангиогенеза. Важную роль в биологии опухолей играют компоненты системы пламиноген–плазмин. Благодаря широкому диапазону субстратной специфичности плазмин активирует ряд других протеаз, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса. Количественная оценка компонентов системы пламиноген–плазмин в опухолях и в некоторых случаях в периферической крови используется для прогнозирования течения рака внутренних органов, в том числе РПЖ [8]. Агрессивность опухолей во многом определяется протеолитической активностью, поэтому выявление протеаз широко применяется для диагностики и прогноза онкологических заболеваний, разработки новых терапевтических подходов [9].

При этом методы выявления и характеристики протеаз, основанные, как правило, на определении экспрессии мРНК или белка, не дают представления об их активности из-за жесткой посттрансляционной регуляции (синтез в неактивной форме или присутст-

вие в комплексе с эндогенными ингибиторами) [10], поэтому в последнее десятилетие активно разрабатываются новые методологии визуализации и количественной оценки протеазной активности опухолей, основанные на расщеплении пептидных связей различных субстратов, нано- и биосенсоров и выявлении продуктов протеолиза в тканях и биологических жидкостях [10–12].

Один из подходов к определению активности протеаз опухоли основан на способности фрагментов иммуноглобулина G (IgG) со свободным C-концевым лизином, образующихся при протеолизе молекул IgG плазмином, специфически связываться с тяжелой цепью пламиногена. Для количественного определения протеолитических фрагментов IgG в сыворотке крови, уровень которых отражает активность протеолитического каскада пламиноген–плазмин, был разработан оригинальный метод иммуноферментного анализа (ИФА) [13]. С системой пламиноген–плазмин тесно связан гликолитический фермент α -енолаза (enolase-1, ENO-1), катализирующая внутриклеточное превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват. Помимо ферментативной функции ENO-1, связанная с клеточной мембраной разных типов клеток, в том числе опухолевых, действует как рецептор пламиногена. ENO-1-зависимое образование плазмина, вовлеченного в процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и базальной мембраны, способствует инвазии опухолевых клеток в прилежащие ткани и формированию метастазов, поэтому ENO-1 рассматривается как потенциальная мишень для терапии РПЖ [14–16].

Простатспецифический мембранный антиген (prostate-specific membrane antigen, PSMA) также является часто используемым диагностическим маркером РПЖ. Экспрессия PSMA в биоптатах предстательной железы и опухоли, полученной при радикальной простатэктомии (РПЭ), коррелирует с оценкой по шкале Глисона, что демонстрирует его потенциальную прогностическую значимость при проведении диагностической биопсии [17].

Цель исследования – оценить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость количественного определения продуктов протеолиза иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови в зависимости от градации РПЖ по шкале Глисона и связь показателей уровня протеолитических фрагментов IgG с экспрессией онкомаркеров.

Материалы и методы

Характеристика пациентов с РПЖ

В исследование были включены 90 мужчин в возрасте от 51 года до 77 лет (медиана возраста – 63 года), у которых в 2019 году установлен диагноз аденокарциномы предстательной железы T2c–T3aN0M0-x и проведена РПЭ (табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

**Характеристики пациентов с раком предстательной железы |
Characteristics of prostate cancer patients**

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	63 (51–77)
Медиана дооперационного уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median of baseline level of prostate-specific antigen (range), ng/mL	7,06 (0,18–30,31)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):	
cT1a–c	0 (0)
cT2a–b	0 (0)
cT2c	59 (65,56)
cT3a	17 (18,89)
cT3b	14 (15,56)
cT4	0 (0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
6 (3+3) (ISUP 1)	18 (20,0)
7 (3+4) (ISUP 2)	40 (44,44)
7 (4+3) (ISUP 3)	19 (21,11)
8 (4+4, или 5+3, или 3+5) (ISUP 4) 8 (4+4, or 5+3, or 3+5) (ISUP 4)	10 (11,11)
9–10 (ISUP 5)	3 (3,33)

Морфологические методы

На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали степень дифференцировки опухолей по шкале Глисона. Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования антигены демаскировали путем кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0) 30 минут (Dako, Дания). Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали в течение 5 минут с 3% перекисью водорода, затем с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина при температуре +18–20°C для блокирования неспецифического связывания антител. Эспозицию с первичными антителами (Abcam, Великобритания) в разведении 1:100 (кроличьи поликлональные анти-Ki67 ab15580, рекомбинантные анти-ENO1 (EPR19758) ab227978, рекомбинантные анти-PSMA (EPR6253) ab133579) проводили при +4°C в течение 24 часов. Для визуализации ИГХ реакции использовали набор Lab Vision™ UltraVision™ LP Detection System: HRP Polymer/DAB Plus Chromogen (Thermo Scientific, США). По окончании инкубации с антителами срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Морфометрическое исследование выполняли с использованием светового микроскопа Leica DM 2500, оснащенного цифровой фотокамерой, при помощи графического планшета и программы ImageScoreM (Leica Microsystems GmbH, Германия) при $\times 200$ в 10 полях зрения. Уровни экспрессии ENO-1 и PSMA определяли полуколичественно, оценивая интенсивность окрашивания в баллах: 0 (нет окрашивания), 1 (слабое окрашивание), 2 (умеренное окрашивание) и 3 (выраженное

окрашивание). Подсчитывали количество Ki-67⁺ клеток на 100 клеток в очагах опухоли (индекс Ki-67).

Биохимические методы

В сыворотке крови, полученной от 90 пациентов с установленным диагнозом «рак предстательной железы», определяли уровень продуктов протеолиза IgG человека методом ИФА с применением тест-системы «АнтиПлазминоген-ИФА» («Ангиоген», Россия). Результаты представляли в единицах оптической плотности (ОП). Концентрацию общего PSA измеряли методом ИФА с использованием тест-системы PSA (Total) KLIK3 ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве контроля использовали сыворотку крови 30 здоровых мужчин в возрасте 30–45 лет. На проведение исследования было получено информированное согласие принимавших в нем участие пациентов и доноров.

Статистические методы

Данные проанализированы с помощью программ Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc., США) и MS Office Excel с применением надстройки Attestat. Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Применяли метод множественных сравнений One-Way ANOVA с поправкой Холма–Сидака–Бонферрони, корреляционный анализ для оценки взаимосвязи признаков с использованием критерия Спирмена (r). Для определения чувствительности и специфичности теста «АнтиПлазминоген-ИФА» проводили ROC-анализ с

оценкой прогностической значимости (AUC), исходя из отсутствия/наличия РПЖ и градации опухоли по шкале Глисона. Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Различия и корреляцию считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

ROC-анализ выявил 100% специфичность теста «АнтиПлазминоген-ИФА» независимо от группы оценок ISUP. При этом чувствительность составила 72,2%, 57,5%, 52,6% и 46,2%, а прогностическая значимость – 0,78, 0,78, 0,76 и 0,65 для градаций ISUP 1, 2, 3 и 4, соответственно (рис. 1).

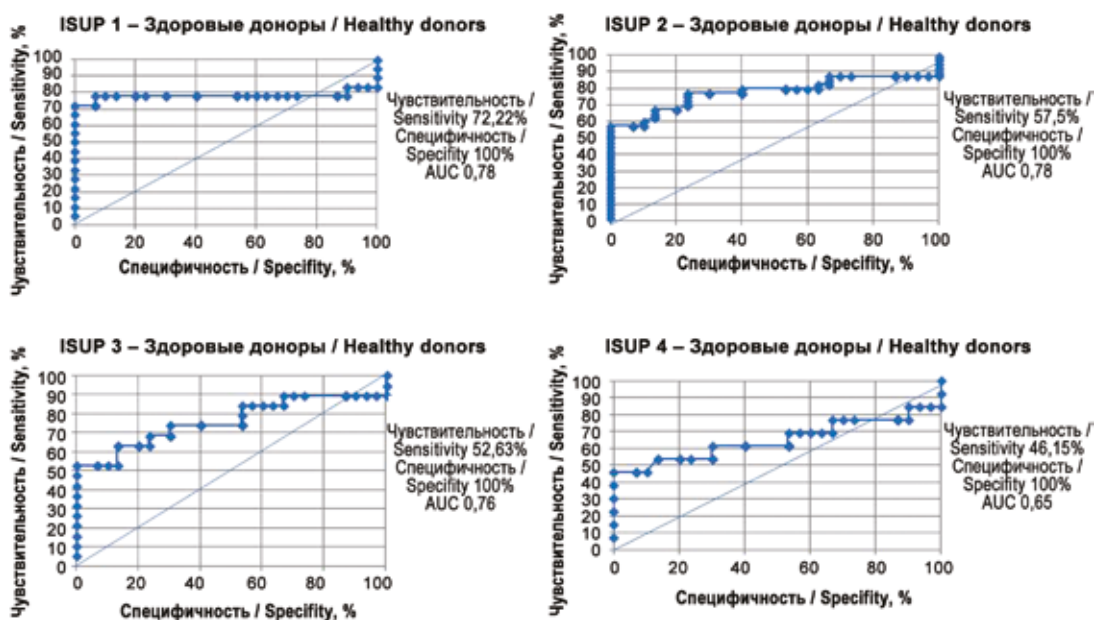


Рис. 1. ROC-анализ показателей оптической плотности в ИФА фрагментов протеолиза IgG в сыворотке крови пациентов с РПЖ на стадиях ISUP 1–4 (n=90) и здоровых доноров (n=30)

Fig. 1. ROC analysis of optic density (OD) values in ELISA of proteolytic fragments of IgG for serum samples from PC patients at different stages ISUP 1–4 (n=90) and healthy donors (n=30)

Таблица 2 | Table 2

Межгрупповые различия уровней продуктов протеолиза IgG (оптическая плотность, ОП), PSA и индекса Ki-67 | Intergroup differences in the levels of IgG proteolytic products (optical density, OD), PSA, and Ki-67 index

Группы Groups	Продукты протеолиза IgG, ОП IgG proteolytic products, OD Me (Q1; Q3)	PSA, нг/мл PSA, ng/mL Me (Q1; Q3)	Индекс Ki-67 Ki-67 index Me (Q1; Q3)
Глисон 6 Gleason 6 (n=18)	0,749 (0,482; 1,566)	6,28 (4,65; 8,16)	12 (11,7; 12,55)
Глисон 7 Gleason 7 (n=59)	0,604 (0,389; 1,516)	7,71 (5,23; 10,65)	16,2 (12,4; 24,5)
Глисон 8, 9 Gleason 8, 9 (n=13)	0,450 (0,315; 0,9)	9,48 (3,94; 21,49)	26,1 (23,55; 28,05)
Межгрупповые различия (множественное сравнение) Intergroup differences (multiple comparison)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,0004$

вал с баллами по шкале Глисона и экспрессией ENO-1 (табл. 3).

ИГХ исследование РПЖ выявило индивидуальную вариабельность экспрессии онкомаркеров ENO-1,

Ki-67, PSMA. Репрезентативные результаты представлены на рисунках 2–4, соответствующие индивидуальные биохимические и клинические показатели – в таблице 4.

Таблица 3 | Table 3

**Корреляция биохимических и иммуногистохимических маркеров рака предстательной железы |
Correlation of biochemical and immunohistochemical prostate cancer markers**

Сравниваемые показатели Compared indicators	Продукты протеолиза IgG Proteolytic products of IgG	PSA	Ki-67
Баллы по шкале Глисона Gleason score	$r=-0,23$, $p=0,037$ ДИ 95% CI 95% (-0,42; -0,014)	$r=0,29$, $p=0,009$ ДИ 95% CI 95% (0,08; 0,48)	$r=0,43$, $p=0,048$ ДИ 95% CI 95% (0,01; 0,72)
PSMA	$r=-0,37$, $p=0,05$ ДИ 95% CI 95% (-0,653; 0,003)	$r=0,15$, $p=0,61$ ДИ 95% CI 95% (-0,41; 0,63)	$r=0,31$, $p=0,39$ ДИ 95% CI 95% (-0,4; 0,79)
ENO-1	$r=0,6$, $p=0,024$ ДИ 95% CI 95% (0,1; 0,86)	$r=0,74$, $p=0,003$ ДИ 95% CI 95% (0,34; 0,91)	$r=0,83$, $p=0,003$ ДИ 95% CI 95% (0,41; 0,96)
PSA	$r=0,1$, $p=0,939$ ДИ 95% CI 95% (0,04; 0,32)		$r=-0,2$, $p=0,56$ ДИ 95% CI 95% (-0,71; 0,46)

ДИ – доверительный интервал | CI – confidence interval

Таблица 4 | Table 4

**Индивидуальные биохимические и клинические показатели пациентов |
Individual biochemical and clinical parameters of patients**

№ No.	PSA, нг/л PSA, ng/L	Продукты протеолиза IgG, ОП IgG proteolytic products, OD	TNM	Баллы по шкале Глисона Gleason score
1	9,59	0,321	T2cN0M0	7 (3+4)
2	3,11	1,553	T2N0Mx	7 (4+3)
3	16,83	1,851	T3N1M0	7 (3+4)

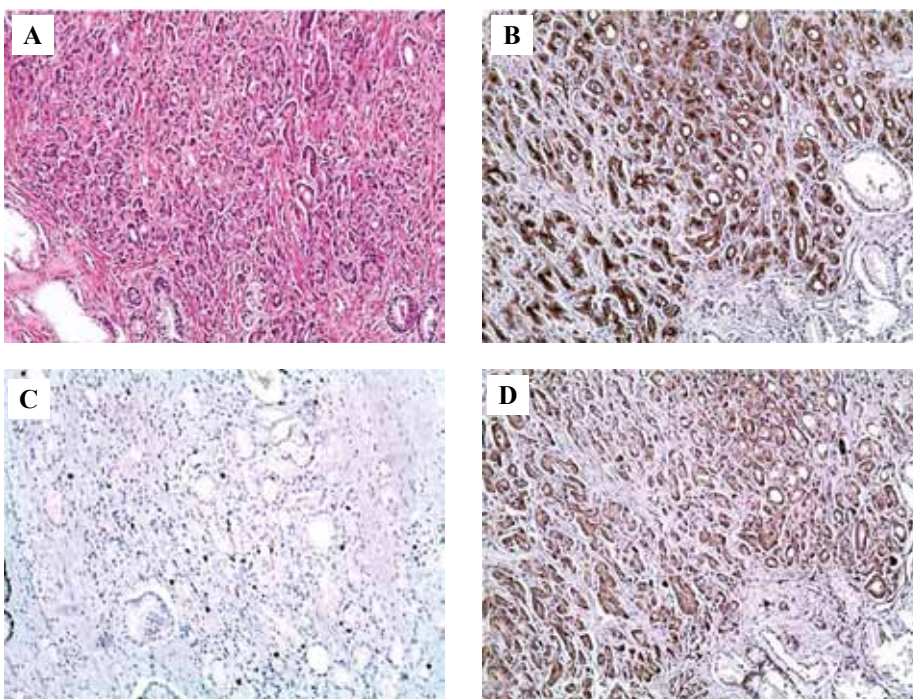


Рис. 2. Пациент 1.
А – окрашивание гематоксилином и эозином, В, С, D – экспрессия ИГХ маркеров: В – PSMA, С – Ki-67, D – ENO-1, $\times 100$

Fig. 2. Patient 1.
A – H&E stain, B, C, D – expression of IHC markers: B – PSMA, C – Ki-67, D – ENO-1, $\times 100$

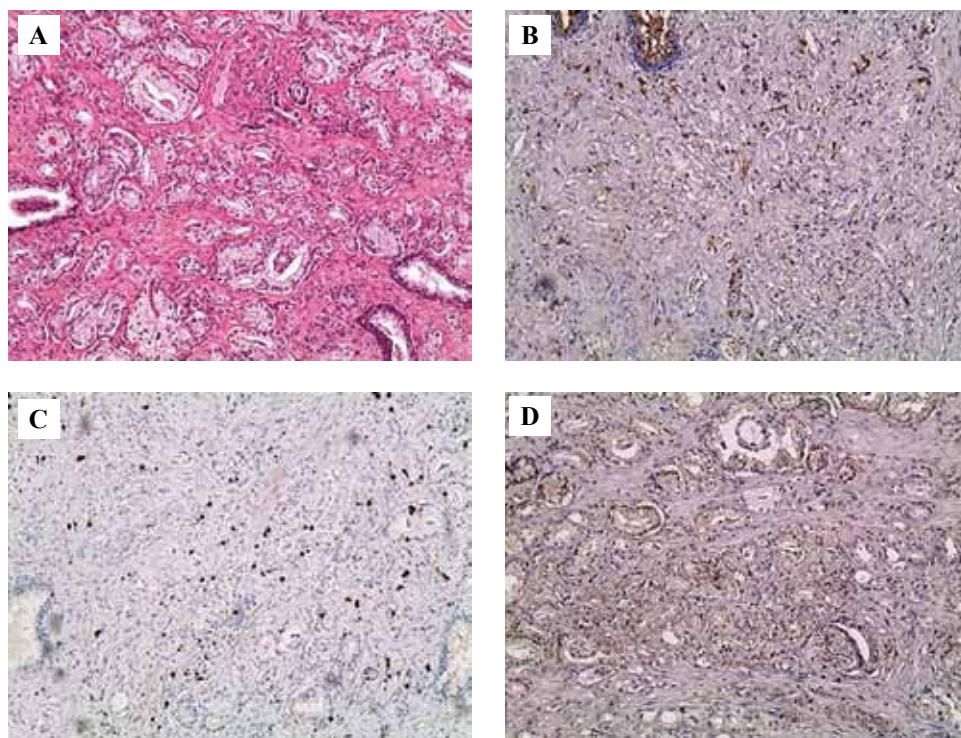


Рис. 3. Пациент 2.

А – окрашивание гематоксилином и эозином,
В, С, D – экспрессия ИГХ маркеров:
В – PSMA, С – Ki-67,
D – ENO-1, ×100

Fig. 3. Patient 2.

А – H&E stain,
В, С, D – expression of IHC markers:
В – PSMA, С – Ki-67,
D – ENO-1, ×100

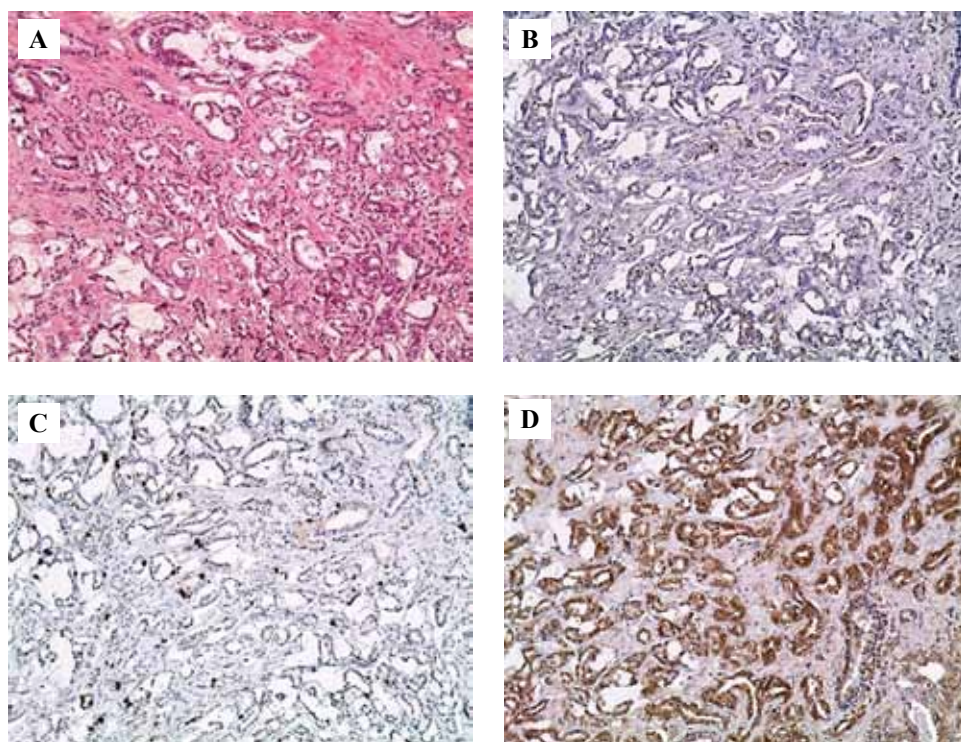


Рис. 4. Пациент 3.

А – окрашивание гематоксилином и эозином,
В, С, D – экспрессия ИГХ маркеров:
В – PSMA, С – Ki-67,
D – ENO-1, ×100

Fig. 4. Patient 3. А – H&E stain,

В, С, D – expression of IHC markers:
В – PSMA, С – Ki-67,
D – ENO-1, ×100

Обсуждение

РПЖ редко проявляется на ранней стадии, различается клинико-патологическими особенностями и характером течения, поэтому очень важна разработка персонализированного подхода для раннего выявления и стратификации заболевания (индолентная или агрессивная форма рака) [18]. Улучшение прогноза заболевания на момент постановки первичного диагноза

диктует необходимость поиска дополнительных критериев. Учитывая зависимость характера течения заболевания от протеолитической активности опухолей [9], мы оценили значимость определения протеолитических фрагментов IgG как потенциальных прогностических биомаркеров РПЖ во взаимосвязи с маркерами, используемыми в клинической практике. Выбор IgG как субстрата протеолиза плазмином был обусловлен

данными о наличии депозитов IgG в РПЖ [19], продукции IgG неидентифицированной специфичности клетками злокачественных эпителиальных опухолей и роли опухолевых IgG в развитии и прогрессии рака, в том числе РПЖ [20–22].

Результаты ROC-анализа показали 100% специфичность ИФА, определяющего уровень фрагментов IgG в сыворотке крови, независимо от группы оценки ISUP. При этом максимальная чувствительность (72,2%) была отмечена для группы 1 (6 баллов по шкале Глисона), по мере увеличения градации ISUP чувствительность теста уменьшалась. Прогностическая значимость была практически одинаково высокой (около 80%) для групп 1, 2, 3 – баллы по шкале Глисона 6 (3+3), 7 (3+4), 7 (4+3) и снижалась (65%) для группы 4 (балл по шкале Глисона 8). Медиана уровней протеолитических фрагментов IgG значимо уменьшалась при возрастании градации РПЖ, корреляционный анализ подтвердил отрицательную взаимосвязь этих показателей.

Иммуногистохимические методы исследования позволяют выявить индивидуальные характеристики опухоли, определяющие их потенциал роста и метастазирования, что способствует выбору оптимальной стратегии и тактики лечения [23]. Положительная корреляция уровня продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови с экспрессией ENO-1, участвующей в генерации плазмينا [16], и отсутствие корреляции с концентрацией PSA в сыворотке крови позволяют рассматривать показатель уровня протеолитических фрагментов IgG как независимый биомаркер, отражающий протеазную активность опухоли на ранних, клинически не проявляющихся стадиях РПЖ. Экспрессия ENO-1, положительно коррелирующая с уровнем продуктов протеолиза IgG, подтверждает активное участие системы плазминоген–плазмин во фрагментации локализованных в зоне опухоли иммуноглобулинов. В свою очередь, это объясняет положительную корреляцию между уровнем экспрессии ENO-1 и сывороточными показателями PSA, отражающими степень повреждения тканей предстательной железы.

По данным A. Cimadamore et al., существует сильная положительная корреляция между экспрессией PSMA и градацией РПЖ по шкале Глисона [24]. Нами установлена отрицательная связь показателей уровня продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови с баллами по шкале Глисона и экспрессией PSMA. Следовательно, высокий уровень протеолитических фрагментов IgG на момент постановки диагноза имеет прогностический потенциал для дифференциации индолентного и агрессивного заболевания и последующей стратификации пациентов на группы риска на ранних стадиях РПЖ, характеризующихся низкой экспрессией PSMA.

Полученные данные о положительной корреляционной связи баллов по шкале Глисона с дооперационным

уровнем PSA и индексом Ki-67 согласуются с результатами проведенных ранее исследований [25, 26].

Заключение

Максимальная чувствительность, специфичность и прогностическая значимость количественного определения протеолитических фрагментов IgG в сыворотке крови при малых значениях шкалы Глисона (6 баллов, группа 1 ISUP), положительная корреляция показателей уровня фрагментов IgG с экспрессией ENO-1, участвующей в генерации плазмينا, и отрицательная корреляция с экспрессией PSMA свидетельствуют о практической значимости количественной оценки продуктов протеолиза на ранних стадиях РПЖ. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования течения РПЖ на момент постановки первоначального диагноза. Так, дооперационное выявление высокого уровня протеолитических фрагментов IgG – системных маркеров, связанных с локальной активностью протеаз опухоли, даже при небольших баллах по шкале Глисона и низкой экспрессии PSMA позволяет прогнозировать более агрессивное течение заболевания и оптимизировать выбор тактики лечения. Включение теста на определение продуктов протеолиза IgG в сыворотке крови пациентов с РПЖ в многопараметрическую прогностическую модель способно повысить ее эффективность.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – К.А. Артемьева, Е.И. Гоуфман.

Сбор и обработка материала – Е.И. Гоуфман, К.А. Артемьева, И.И. Степанова, Н.Б. Тихонова, Е.А. Пономаренко.

Написание текста – К.А. Артемьева, Н.Б. Тихонова, М.В. Мнихович.

Редактирование – Л.М. Михалева, М.Н. Болтовская, И.М. Богданова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – К.А. Artemyeva, E.I. Goufman.

Collected the data and performed the analysis – E.I. Goufman, K.A. Artemyeva, I.I. Stepanova, N.B. Tikhonova, E.A. Ponomarenko.

Wrote the paper – К.А. Artemyeva, N.B. Tikhonova, M.V. Mnikhovich.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, M.N. Boltovskaya, I.M. Bogdanova.

Литература/References

1. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2020. 239 с.

- AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 239 p. (In Russ.).
3. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Нюшко К.М., Воробьев Н.В., Каприн А.Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология. 2020;16(4):99–111. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111. Алексеев В.Я., Крашенинников А.А., Нюшко К.М., Воробьев Н.В., Каприн А.Д. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: Long-term outcomes and prognostic factors. Cancer Urology. 2020;16(4):99–111 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111.
 4. Carneiro A, Priante Kayano P, Gomes Barbosa AR, Langer Wroclawski M, Ko Chen C, Cavlini GC et al. Are localized prostate cancer biomarkers useful in the clinical practice? Tumour Biol. 2018;40(9):1010428318799255. DOI: 10.1177/1010428318799255.
 5. Koha I, Petrovics G, Srivastava S. A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijm20081813.
 6. Sopyllo K, Erickson AM, Mirtti T. Grading evolution and contemporary prognostic biomarkers of clinically significant prostate cancer. Cancers (Basel). 2021;13(4):628. DOI: 10.3390/cancers13040628].
 7. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;362:k3519. DOI: 10.1136/bmj.k3519.
 8. McMahon BJ, Kwaan H. Components of the plasminogen-plasmin system as biological markers for cancer. Adv Exp Med Biol. 2015;867:145–56. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_10.
 9. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). Int J Mol Med. 2019;43(1):15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983.
 10. Vasiljeva O, Menendez E, Nguyen M, Craik CS, Michael Kavanaugh W. Monitoring protease activity in biological tissues using antibody prodrugs as sensing probes. Sci Rep. 2020;10(1):5894. DOI: 10.1038/s41598-020-62339-7.
 11. Dudani JS, Ibrahim M, Kirkpatrick J, Warren AD, Bhatia SN. Classification of prostate cancer using a protease activity nanosensor library. Proc Natl Acad Sci USA. 2018;115(36):8954–9. DOI: 10.1073/pnas.1805337115.
 12. Vizovisek M, Ristanovic D, Menghini S, Christiansen MG, Schuerle S. The tumor proteolytic landscape: A challenging frontier in cancer diagnosis and therapy. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2514. DOI: 10.3390/ijms22052514.
 13. Goufman IE, Yakovlev VN, Tikhonova NB, Matevosyan KS, Boltovskaya MN, Aisina RB et al. Increased blood concentration of IgG degradation products in prostate cancer. Bull Exp Biol Med. 2019;166(5):651–5. DOI: 10.1007/s10517-019-04411-5.
 14. Wang L, Qu M, Huang S, Fu Y, Yang L, He S et al. A novel α -enolase-targeted drug delivery system for high efficacy prostate cancer therapy. Nanoscale. 2018;10(28):13673–83. DOI: 10.1039/c8nr03297a.
 15. Didiasova M, Schaefer L, Wygrecka M. When place matters: Shuttling of enolase-1 across cellular compartments. Front Cell Dev Biol. 2019;7:61. DOI: 10.3389/fcell.2019.00061.
 16. Almaguel FA, Sanchez TW, Ortiz-Hernandez GL, Casiano CA. Alpha-enolase: Emerging tumor-associated antigen, cancer biomarker, and oncotherapeutic target. Front Genet. 2021;11:614726. DOI: 10.3389/fgene.2020.614726.
 17. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kumpers C, Ribbat-Idel J, Becker F et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. Front Oncol. 2018;8:623. DOI: 10.3389/fonc.2018.00623.
 18. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava SA. Rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijms20081813.
 19. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nat Rev Cancer. 2006;6(1):24–37. DOI: 10.1038/nrc1782.
 20. Qin C, Sheng Z, Huang X, Tang J, Liu Y, Xu T et al. Cancer-driven IgG promotes the development of prostate cancer through the SOX2-C1gG pathway. Prostate. 2020;80(13):1134–44. DOI: 10.1002/pros.24042.
 21. Kdimati S, Mullins CS, Linnebacher M. Cancer-cell-derived IgG and its potential role in tumor development. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11597. DOI: 10.3390/ijms222111597.
 22. Zhao J, Peng H, Gao J, Nong A, Hua H, Yang S et al. Current insights into the expression and functions of tumor-derived immunoglobulins. Cell Death Discov. 2021;7(1):148. DOI: 10.1038/s41420-021-00550-9.
 23. Швороб Д.С., Шевченко Т.И., Кондратьюк Р.Б. Диагностика молекулярно-генетических подтипов колоректального рака с использованием иммуногистохимических методов исследования. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(3):14–20. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.14-20. Швороб DS, Shevchenko TI, Kondratiuk RB. Diagnosis of molecular subtypes of colorectal cancer using immunohistochemistry. Clinical and experimental morphology. 2021;10(3):14–20. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.14-20 (In Russ.).
 24. Cimagli A, Cheng M, Santoni M, Lopez-Beltran A, Battelli N, Massari F et al. New prostate cancer targets for diagnosis, imaging, and therapy: Focus on prostate-specific membrane antigen. Front Oncol. 2018;8:653. DOI: 10.3389/fonc.2018.00653.
 25. Геворкян А.П., Авакян А.Ю., Ефремов Е.А., Симаков В.В. Корреляция между степенью Глисона и значением простатспецифического антигена. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;3:37–39. Геворкян AR, Avakyan AY, Efremov EA, Simakov VV. Correlation between Gleason score and PSA level. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology. 2014;3:37–39 (In Russ.).

26. Пульбере С.А., Бабиченко И.И., Котов С.В., Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы. Вестник урологии. 2017;5(3):30–38. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38.
- Pulbere SA, Babichenko II, Kotov SV, Guspanov RI. Application immunohistochemically research methods in the diagnosis of prostate cancer. Vestnik Urologii = Urology Herald. 2017;5(3):30–38 (In Russ.). DOI: 10.21886/2306-6424-2017-5-3-30-38.*

Информация об авторах

Ксения Александровна Артемьева – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Евгений Иосифович Гоуфман – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Ирина Ильдаровна Степанова – научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Наталья Борисовна Тихонова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Марина Николаевна Болтовская – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Елена Алексеевна Пономаренко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Ирина Марковна Богданова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Максим Валерьевич Мнихович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31.

Author information

Ksenia A. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>

Eugene I. Goufman – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-7468-7015>

Irina I. Stepanova – Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-5513-217X>

Natalya B. Tikhonova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Marina N. Boltovskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-9751-2066>

Elena A. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Immunomorphology of Inflammation, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>

Irina M. Bogdanova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-6529-8149>

Maksim V. Mnikhovich – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>