

НОВЫЕ МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ, ДИСКУССИИ, ОБСУЖДЕНИЯ

DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-58-62

РАННЯЯ ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА. ПРОТОТИП МЕТОДА

УДК 614.4

Ганцев Ш.Х.^{1,2}, Пухаленко А.И.³, Романюха А.А.⁴, Чулина И.А.⁵, Чулин А.Н.⁵, Полетаев А.Б.^{3,6}

¹Кафедра хирургии и онкологии БГМУ, Уфа

²НИИ онкологии БГМУ, Уфа

³МИЦ «Иммункулус», Москва

⁴Институт вычислительной математики РАН, Москва

⁵Филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова, Пущино МО

⁶Научно-практический центр детской психоневрологии, Москва, Россия

IMMUNOCHEMICAL DIAGNOSIS OF CANCER. PROTOTYPING

Gantsev S.Kh.^{1,2}, Pukhalenko A.I.³, Romaniukha A.A.⁴, Chulina I.A.⁵, Chulin A.N.⁵, Poletaev A.B.^{3,6}

¹Department of Surgery and Oncology BSMU, Ufa

²Scientific research Institute of Oncology BSMU, Ufa

³MRC "Immunculus", Moscow

⁴Institute of computational mathematics RAS, Moscow

⁵Branch of the Institute of Bioorganic chemistry. M. M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov, Pushchino, Moscow Region

⁶Scientific and Practical Center of Children's Psychoneurology, Moscow, Russia

Одной из важнейших задач практической онкологии является выявление и диагностика активно растущих злокачественных опухолей на самых ранних стадиях заболевания. Решение этой проблемы должно помочь обратить вспять повсеместный рост злокачественных заболеваний, который наблюдается, по крайней мере в течение последних полувека. Отмечается, что благоприятное раннее (доклиническое) выявление формирующихся опухолей и снижение рисков может предотвратить около 50% всех видов рака [Cancer prevention and control in the context of an integrated approach – Seventieth World Health Assembly | WHA70.12 | Agenda item 15.6 | 31 May 2017]. Можно полагать, что решающую роль здесь могут сыграть иммунохимические методы [Дамиров и др., 2011].

В инфекционной иммунологии серологические методы давно стали рутинными. По повышению титров специфических антител (АТ) к антигенам, например, *HIV-1*, *Chlamidia trachomatis* и др. вирусам или бактериям, судят о наличии или отсутствии в организме определен-

ных микробов. Парентеральные введения в организм собственных антигенов, например, избытка хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), ведет к росту сывороточного содержания АТ к ХГЧ, несмотря на то, что он является не «чужим», а «своим» [Poletaev, 2013]. Повышение продукции организмом собственных антигенов также вызывает подъем синтеза АТ. Например, рост экспрессии инсулиновых рецепторов, предшествующее развитию сахарного диабета типа 2, сопровождается ростом АТ к рецепторам инсулина [Полетаев, 2013], а повышенный синтез регулятора апоптоза p53 сопровождается подъемом продукции АТ к этому белку [Полетаев, 2010]. Эти примеры иллюстрируют важнейшее свойство иммунной системы, а именно ее *способность к иммунной рефлексии*, т.е. к реакции на количественные изменения ЛЮБЫХ антигенов в организме человека повышением синтеза соответствующих АТ, не зависимо от того, являются ли антигены «своими» или «чужими». В основе этого явления лежит базисная (архетипическая) функция иммунной системы – ее участие в клиренсе

организма от избытка любых молекул, способных нарушить гомеостаз – и антигенов болезнетворных микробов, и молекул собственного происхождения, синтезирующихся в аномальных количествах или выходящих из гибнущих клеток определенных органов [Поletaев, 2010].

Для малигнизации типичны оба явления: и аномальная экспрессия ряда опухолеассоциированных антигенов (РА-АГ, например, р53, РЭА, АФП и др.) и активация апоптоза/некроза с высвобождением избытка антигенов опухолевых клеток. Что индуцирует повышенный синтез АТ к ним. Это было многократно подтверждено экспериментальными наблюдениями [Belousov et al., 2008]. Закономерен вывод, что иммунная система, «видит» растущую опухоль [Xie et al., 2011], хотя и не разрушает ее. Характерна амплификация иммунохимического сигнала: на каждую молекулу РА-АГ может синтезироваться 100-1000 и более молекул АТ. Поэтому методы, основанные на выявлении АТ к РА-АГ во много раз чувствительнее методов, основанных на выявлении собственно РА-АГ.

Феномен опухолеассоциированных «сдвигов» в составах сывороточных АТ заманчиво использоваться в диагностических целях. Подбор адекватных наборов антигенов позволит разработать диагностические тест-системы, с помощью которых можно будет выявлять изменения, типичные для неопластических процессов. Это может стать одним из наиболее эффективных инструментов массовых диагностических обследований населения для выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях развития, а также для подтверждения (или отвержения) злокачественной природы образований, выявленных, например, с помощью МРТ или УЗИ без биопсии и гистологических исследований.

Материалы и методы

Пациенты. Исследовали иммунореактивность образцов сывороток крови пациентов Группы-1 с гистологически подтвержденными раками различной локализации (n = 38; табл. 1) и Группы-2 с хроническими неонкологическими заболеваниями одноименных органов (n = 40; табл. 2).

Образцы сывороток были предоставлены Республиканским онкологическим диспансером республики Башкортостан, г. Уфа. Сыворотки прогревали 30 мин. при 56°

Таблица 1. Подтвержденные онкологические заболевания различной локализации

№	Локализация	Кол-во пациентов
1	Яичники	9
2	Предстательная железа	15
3	Легкие	7
4	Желудок	7
Итого: n = 38 (м = 25, ж = 13, средний возраст 64)		

Таблица 2. Подтвержденные незлокачественные хронические заболевания тех же органов

№	Локализация	Кол-во пациентов
1	Яичники	10
2	Предстательная железа	10
3	Легкие	10
4	Желудок	10
Итого: n = 40 (м = 16, ж = 24, средний возраст 59)		

С, после чего замораживали и хранили до исследования при температуре -20°С не более 6 месяцев.

Иммунохимические методы.

С помощью твердофазного ИФА на 96-луночных полистироловых планшетах NUNC MaxiSorp (Дания) определяли профили иммунореактивности образцов сывороток, зависящие от содержания ауто-АТ к РА-АГ, как было описано выше (раздел Технология). Предварительно в лунки планшетов сорбировали синтетические фрагменты (пептиды-эпитопы) белков – РА-АГ. Синтез пептидных фрагментов-эпитопов РА-АГ был выполнен в филиале ИБХ РАН (Пушино-на-Оке, МО, Россия). Иммуноферментный анализ сывороточной иммунореактивности с отобранными антигенами проводили на 96-луночных планшетах MaxiSorp (Nunc, Дания) как описано ранее [Поletaев и др., 2013].

Таблица 3. Используемые компоненты тест-системы-прототипа

№	Белок (РА-АГ)	Шифр фрагмента белка
1	NOTCH3	N15Y
2	Clusterin	Q15Y
3	Jagged-1	Abu20D
4	NOTCH-1	K14A
5	DNA-topoisomerase 2-alpha	K14K
6	Тот же РА-АГ, др. эпитоп	K14KC
7	MYC proto-oncogene	A15S
8	Тот же РА-АГ, др. эпитоп	A15SC
9	MAGE Family Member A3	F16E
10	Тот же РА-АГ, др. эпитоп	F16EC
11	Kita-kyushu lung cancer antigen 1	L15T
12	Тот же РА-АГ, др. эпитоп	L15TC
13	p53	E25L
14	Myb transcriptional activator	N15S
15	p90	KEE
16	Human Epidermal growth factor Receptor 2	QVV

Сведения о соответствующих белках можно найти в Интернет-ресурсе <http://www.uniprot.org/uniprot/>

Расчет данных

Среднюю индивидуальную иммунореактивность сывороток и нормализованное содержание ауто-АТ к каждому из антигенов (сывороточные паттерны ауто-АТ) рассчитывали как описано ранее [Поletaев, 2013], используя специализированную компьютерную программу, разработанную МИЦ «Иммункулус».

1. Рассчитывали средние арифметические значения величин ОП в реакции с каждым из антигенов для контрольной сыворотки и для образцов анализируемых сывороток крови.

2. Рассчитывали среднюю индивидуальную иммунореактивность каждого анализируемого образца сыворотки крови со всеми используемыми антигенами по формуле:

$$CIP = \left(\frac{R(ar1) \times 100}{R(k1)} - 100 + \frac{R(ar2) \times 100}{R(k2)} - 100 + \dots + \frac{R(ar16) \times 100}{R(k16)} - 100 \right) : 16,$$

где:

СИР – средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки конкретного пациента, выраженная в процентах от среднепопуляционных (контрольных) значений

$R(ag1, 2, \dots, 16)$ – величина оптической плотности анализируемой сыворотки крови в лунках с антигенами-1, 2, ..., 16;

$R(k1, k2, \dots, 16)$ – величина оптической плотности контрольной сыворотки крови в лунках с антигенами-1, 2, ..., 16.

3. Рассчитывали отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из используемых антигенов по формуле:

$$R(\text{норм}) ag1 = \left(\frac{OP(ag1) * 100}{OP(k1)} \right) - 100 - СИР,$$

$$R(\text{норм}) ag2 = \left(\frac{OP(ag2) * 100}{OP(k2)} \right) - 100 - СИР,$$

.....

$$R(\text{норм}) ag16 = \left(\frac{OP(ag16) * 100}{OP(k16)} \right) - 100 - СИР,$$

где:

$R(\text{норм}) ag1, ag2, \dots, ag16$ – отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с антигеном-1, антигеном-2, ..., антигеном-16.

$OP(ag1, ag2, \dots, Ag16)$ – оптическая плотность реакции образца сыворотки крови с антигенами $ag1, ag2, \dots, ag16$.

$OP(k1, k2, \dots, Ag16)$ – оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с антигенами $ag1, ag2, \dots, ag16$.

СИР – средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки конкретного пациента, выраженная в процентах от средних популяционных (контрольных) значений, полученных с помощью метода ЭЛИ-Висцеро-Тест.

Оценка особенностей профилей сывороточной иммунореактивности

Для дифференциальной диагностики проб сывороток онкологических больных и контрольных лиц с хроническими воспалительными заболеваниями без признаков малигнизации был использован следующий статистический подход;

1. Диагноз пациентов в исследуемой выборке кодировался единицей у онкологических больных и нулем у контрольных пациентов. Эту новую переменную назовем индекс онкологического заболевания.
2. Анализ корреляций между уровнями ауто-АТ к РА-АГ и индексом онкологического заболевания показал, что многие ауто-АТ коррелированы между собой и что информация по уровню иммунореактивности любого одного ауто-АТ была недостаточна для дифференциальной диагностики.
3. Для построения метода оценки индексом онкологического заболевания и, следовательно, дифференциального диагноза использовался метод пошагового регрессионного анализа [Драйпер Смит, 2007]. Этот метод выделяет 2-4 вида ауто-АТ к РА-АГ с учетом их корреляции между собой и одновременно наиболее тесно связанных с развитием онкологического заболевания и строит регрессион-

ную формулу для оценки величины индекса онкологического заболевания (далее ИОЗ). Пошаговая регрессия проводилась с условием включения переменных $p < 0.05$ и условием исключения $p > 0.10$.

4. В ряде экспериментов, определяемый таким образом набор наиболее информативных аутоантител, давал неустойчивые результаты, которые могли меняться при незначительных изменениях в данных (например, при исключении из анализа 2-3 онкологических пациентов или пациентов контроля). Для повышения устойчивости (робастности) получаемых результатов использовался метод «resampling» [Cameron, Trivedi, 2005]: из данных многократно случайным образом исключались данные для 10% больных и контрольной группы и для уменьшенной выборки проводилась пошаговая регрессия. В результаты этих расчетов выделялись виды ауто-АТ включаемые в формулу чаще других. Эти виды ауто-АТ и рассматривались как устойчивые предикторы наличия онкологического заболевания.

Результаты

На основании полученных данных по иммунореактивности проб сыворотки крови пациентов Группы-1 и Группы-2 с фрагментами РА-АГ (Табл. 3) была проведена оценка коэффициентов формулы (1) для расчета ИОЗ. В результате проведенных расчетов было получено уравнение линейной регрессии следующего вида:

$$ИОЗ = 0.51 - 0.0127 * K14A - 0.0118 * K14K-Cys - 0.0143 * Q15Y \quad (1)$$

При расчете ИОЗ для конкретного пациента используются его нормализованные значения ауто-АТ.

Коэффициент корреляции между расчетным ИОЗ, вычисленным по формуле (1) и исходными значениями (0 – хроника, 1 – рак) равен $R = 0.45$, что характеризуется как слабая связь по шкале Чеддока.

Рассчитанная по формуле (1) величина ИОЗ принимает произвольные дробные значения, а не 1 или 0. Чтобы использовать эти значения для диагностики необходимо следующим образом округлить расчетные значения: если расчетный ИОЗ больше 0.5, то пациенту присваивается признак наличия онкологического заболевания ($ИОЗ=1$), если расчетный ИОЗ меньше или равен 0.5, то пациенту присваивается признак наличия хронического заболевания ($ИОЗ=0$). Сопоставление округленных значений расчетного ИОЗ с исходными значениями позволяет подсчитать чувствительность (71%) и специфичность (68%) формулы (1) для диагностики рака.

Обсуждение

Неоднократно отмечалось, что малигнизирующиеся клетки не остаются без внимания, иммунной системы организма-опухоленосителя [Полетаев, 2010; Дамиров и др., 2011; Backes et al., 2011]. Если бы первопричиной рака являлись мутаций онкогенов, опухолевые клетки продуцировали бы качественно новые РА-АГ. В этом случае очевидная недостаточность противораковой активности иммунной системы была бы труднообъяснима. Иное дело, если в основе злокачественного роста лежат не мутации, ведущие к появлению неантигенов, а выход из-под контроля собственных стволовых клеток, экспрессирующих привычные собственные антигены [Полетаев, 2010]. РА-АГ таких клеток не расцениваются иммунной системой как нечто чуждое (опасное) и иницируют лишь

индикативную, но не деструктивную иммунную реакцию в виде повышенной продукции АТ к онкофетальным белкам (АФП, РЭА) и некоторым другим РА-АГ (например, р53) [Poletaev 2013]. Эти антигены не являются новыми поскольку продуцируются клетками плода, и взрослого организма (в небольших количествах). При туморогенезе наблюдается лишь многократная активация их экспрессии. Таким образом, проверенная информация свидетельствует, что критические изменения в антигенном составе растущей опухоли являются, по всей видимости, количественными. Эти изменения сопровождаются вторичными (количественными же) сдвигами в продукции естественных ауто-АТ соответствующей антигенной направленности. Поэтому при формировании и росте раковых опухолей основное отличие сывороточной иммунореактивности будет заключаться лишь в изменениях относительного содержания многих естественных ауто-АТ, присутствующих и в норме, ведущих к изменениям профиля иммунореактивности сыворотки крови, связанных со многими ауто-АТ. Не исключено, что в результате мутагенеза или посттранскрипционных «ошибок» в организме регулярно возникают злокачественные клетки, экспрессирующие качественно новые антигены. Однако, в соответствии со всеми канонами иммунологии, такие клетки быстро и эффективно элиминируются и не дают начало злокачественному росту.

Известно, что для процессов малигнизации характерно постепенное увеличение доли менее зрелых клеток (феномен эмбрионализации), несущих все меньше черт ткани-прародительницы (феномен конвергенции опухолевых признаков [Черезов, 1997]); при этом опухолевые клетки, происходящие из разных тканей, приобретают сходство между собой в антигенном составе. Последнее обуславливает принципиальную возможность создания универсальных скрининговых «онко-тестов», пригодных для выявления лиц группы риска по развитию злокачественных опухолей разных типов. А также на будущие разработки унифицированных терапевтических вакцин, пригодных для профилактики и лечения опухолей разных типов. С учетом того, что используемые сегодня тесты на «онкомаркеры», за годы применения показали невысокую специфичность и чувствительность [Xie et al., 2011], потребность в новых лабораторных методах диагностики онкологических заболеваний весьма велика.

Примененный в нашей работе подход позволил выявить различия в профилях сывороточной иммунореактивности у лиц, относимых к группе хронических воспалительных заболеваний легких, почек, яичников, простаты и больных раками тех же органов. В результате по особенностям сывороточной иммунореактивности удалось дифференцировать лиц с хроническими воспалительными заболеваниями и раками одноименных ор-

ганов с чувствительностью и специфичностью порядка 71% и 68% соответственно. Т.е. была продемонстрирована принципиальная возможность создания простых лабораторных иммунохимических методов выявления онкологических заболеваний, пригодных для массовых диагностических обследований. Ранее мы показали возможность различения сывороток здоровых лиц и раковых больных с чувствительностью и специфичностью около 90% с использованием сходных подходов [Дамиров и др., 2011]. Однако добиться дифференцировки сывороток раковых больных и больных хроническими воспалительными заболеваниями долгое время не удавалось. Для достижения сегодняшних (достоверных) показателей чувствительности и специфичности, нам пришлось провести эмпирический перебор множества вариантов наборов из сочетаний десятков разных РА-АГ и их фрагментов, на что ушло 8 лет экспериментальной работы (уже после отработки иммунохимической дифференцировки проб сывороток клинически здоровых лиц и онкологических больных). Этот факт сам по себе представляет явный интерес и ставит вопрос: почему наборы сывороточных АТ у клинически здоровых лиц и раковых пациентов различаются весьма значительно, а у раковых пациентов и больных с неонкологическими хроническими заболеваниями эти различия значительно слабее? Следует ли полагать, что любое хроническое воспаление несет в себе «зародыши злокачественности»? Не является ли это косвенным подтверждением идеи, высказанной Harold Dvorak в своей знаменитой статье «*Tumors: wounds that do not heal*» [Dvorak, 1986] о хроническом воспалении, как предтече малигнизации?

Как отмечалось, близкие по содержанию работы ведутся во многих лабораториях мира, однако, судя по публикациям, пока ни одна из разработок не доведена до стадии практического использования. По всей вероятности, трудности в дифференцировке между иммунореактивностью сывороток от больных с *Хроническими незлокачественными воспалительными заболеваниями и Раковых* больных являются главным «камнем преткновения» в попытках создания иммунохимических методов выявления злокачественных новообразований. Мы надеемся, что продолжение исследований, в основном, направленных на проработку вариантов мультикомпонентных тест-систем на основе сочетаний многих РА-АГ, позволит достичь чувствительности и специфичности в дифференцировке проб сывороток раковых и не раковых хронических больных не менее 85-90%. Что, в свою очередь, позволит приступить к практическому внедрению методов ранней диагностики первичных и рецидивных злокачественных опухолей. Результатом чего должно стать снижение частоты поздно диагностируемых мало курабельных случаев онкологических заболеваний.

Список литературы:

1. Дамиров М.М., Тютерева И.Н., Ганцев Ш.Х., Полетаева А.А., Полетаев А.Б., Юсупов А.С. Аутоиммунитет и рак. Новые подходы к ранней диагностике злокачественного роста. Креативная хирургия и онкология, 2011, 3, 89-93.
2. Дрейпер Н. Р., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. М., Финансы и статистика, 2007.
3. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология. М., Миклош, 2010
4. Полетаев А.Б. Иммунохимические маркеры опухолевого роста или как мы можем выявлять рак на ранних стадиях развития. Вестник МЕДСИ, 2011, 12, 19-24.

References:

1. Damirov M.M., Tyutereva I.N., Gantsev Sh.Kh., Poletaeva A.A., Poletaev A.B., Yusupov A.S. Autoimmunity and cancer. New approaches to early diagnosis of malignant growth. Creative surgery and oncology, 2011, 3, 89-93.
2. Draper N. R., Smith G. Applied regression analysis. M., Finances and statistics, 2007.
3. Poletaev A.B. Physiological immunology. M., Miklos, 2010
4. Poletaev A.B. Immunochemical markers of tumor growth or how we can detect cancer in the early stages of development. Vestnik of MEDSI, 2011, 12, 19-24.

5. Поletaev A.B. Антитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа. *Terra Medica*, 2013, 71, 1, 22-26.
6. Поletaev A.B. Про пьяного и потерянные ключи. *Клинич. Патобиология*, 2017, 23, 3, 3-13.
7. Черезов а.е. общая теория рака: тканевой подход. М.: изд-во МГУ, 1997.
8. Backes C., Ludwig N., Leidinger P., et al. Immunogenicity of autoantigens. *BMC Genomics* 2011, 12:340 doi:10.1186/1471-2164-12-340.
9. Bergenfelz C., Medrek C., Ekström E. et al. Wnt5a Induces a Tolerogenic Phenotype of Macrophages in Sepsis and Breast Cancer Patients. *J Immunol.* 2012 [Epub ahead of print] PMID: 22547701 [PubMed – as supplied by publisher].
10. Cameron A.C., Trivedi P.K. *Microeconometrics: Methods and Applications.* Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2005.
11. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, 1650-1691.
12. Meroni P.L., De Angelis V., Tedesco F. Future Trends. In: *Autoantibodies*, (Y. Shoenfeld, M. E. Gershwin, P. L. Meroni. Eds.), 823-826, Elsevier, B.V., 2007
13. Poletaev A. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. In: *Poletaev A. B., ed. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine.* Sharjah, Oak Park, Bussum: Bentham Science Publishers; 2013, 3–20.
14. Xie C., Kim H. J., Haw J.G. et al. novel multiplex assay combining autoantibodies plus PsA has potential implications for classification of prostate cancer from non-malignant cases. *J. Translational Medicine*, 2011, 9, 43-53.
5. Poletaev A.B. Antibodies to insulin receptors as biomarkers of type 2 diabetes. *Terra Medica*, 2013, 71, 1, 22-26.
6. Poletaev A.B. About drunk and lost keys. *Clinic. Pathophysiology*, 2017, 23, 3, 3-13.
7. Cherezov A.U. *general cancer theory: tissue approach.* M.: publishing house of Moscow State University, 1997.
8. Backes C., Ludwig N., Leidinger P., et al. Immunogenicity of autoantigens. *BMC Genomics* 2011, 12:340 doi:10.1186/1471-2164-12-340.
9. Bergenfelz C., Medrek C., Ekström E. et al. Wnt5a Induces a Tolerogenic Phenotype of Macrophages in Sepsis and Breast Cancer Patients. *J Immunol.* 2012 [Epub ahead of print] PMID: 22547701 [PubMed – as supplied by publisher].
10. Cameron A.C., Trivedi P.K. *Microeconometrics: Methods and Applications.* Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2005.
11. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, 1650-1691.
12. Meroni P.L., De Angelis V., Tedesco F. Future Trends. In: *Autoantibodies*, (Y. Shoenfeld, M. E. Gershwin, P. L. Meroni. Eds.), 823-826, Elsevier, B.V., 2007
13. Poletaev A. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. In: *Poletaev A. B., ed. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine.* Sharjah, Oak Park, Bussum: Bentham Science Publishers; 2013, 3–20.
14. Xie C., Kim H. J., Haw J.G. et al. novel multiplex assay combining autoantibodies plus PsA has potential implications for classification of prostate cancer from non-malignant cases. *J. Translational Medicine*, 2011, 9, 43-53.

РЕЗЮМЕ

Раннее выявление злокачественных новообразований, первичных и рецидивных, до настоящего времени является серьезной проблемой. Разработан прототип метода иммунохимического выявления разных видов солидных раков на ранних стадиях. Согласно исходной гипотезе, сыворотки больных злокачественными опухолями разной локализации и гистологической природы, содержат наборы аутоантител (ауто-АТ) класса IgG ко многим раково-ассоциированным антигенам. Разница в содержании таких ауто-АТ определяет разницу профилей иммунореактивности сывороток раковых больных и пациентов с незлокачественными заболеваниями. Подтверждение этой гипотезы открывает перспективы создания простых и дешевых лабораторных методов для массового профилактического обследования населения с целью раннего выявления онкологических заболеваний. Получены экспериментальные подтверждения высказанной гипотезы. Даже с неоптимальными наборами тестовых антигенов, удается добиться чувствительности порядка 71% и специфичности 68% в дифференцировке сывороток крови раковых (раки легких, желудка, яичника, простаты) и не раковых пациентов (хронические воспалительные заболевания легких, желудка, яичника, простаты) и около 90% в дифференцировке здоровых лиц от раковых больных.

Ключевые слова: Онкология, солидные раки, лабораторная диагностика, иммуноферментный анализ, аутоантитела.

ABSTRACT

A prototype of the method of immunochemical detection of different types of solid cancers (primary and recurrent) in the early stages was developed. According to the initial hypothesis, the sera of patients with malignant tumors of different localization and different histological nature, contain different sets of autoantibodies (auto-Ab) of IgG class to many cancer-associated antigens (CA-AG). The content of such auto-Ab differs in cancer patients and patients with non-malignant chronic diseases, which determines the difference in serum immunoreactivity profiles of cancer patients and patients with non-malignant diseases. Confirmation of this hypothesis opens up prospects for the creation of simple and cheap laboratory methods of mass preventive examination of the population for the early detection of different cancers. The confirmation of the hypothesis was obtained. Moreover, even with non-optimal sets of test antigens, with the help of solid-phase ELISA it was possible to achieve sensitivity of 71% and specificity of 68% in the differentiation of blood sera of cancer (lung, stomach, ovary, prostate) and non-cancer patients (chronic inflammatory diseases of the lungs, stomach, ovary, prostate) and nearly 90% in the differentiation of healthy individuals from cancer patients.

Keywords: Oncology, solid tumors, laboratory diagnosis, enzyme-linked immunosorbent assay, autoantibodies.

Контакты:

Поletaев Александр Борисович. E-mail: a-b-poletaev@yandex.ru