

6. Mehta V., Chowdhary V., Lin C., Jbara M., Hanna, S. Compartment syndrome of the hand: a case report and review of literature. *Radiology Case Reports*. 2018;13(1):212-215. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.11.002>
7. Бякова Е. Н., Красенков Ю. В., Татьяначенко В. К., Сухая Ю. В., Эдилов А. В. Способ диагностики межмышечной флегмоны конечности. Патент на изобретение № 2699964. [Byakova E. N., Krasenkov Yu. V., Tatyanchenko V. K., Sukhaya Yu. V., Edilov A. V. A method for diagnosing intermuscular phlegmon of a limb. Patent for invention № 2699964. (In Russ.)].
8. Красенков Ю. В., Татьяначенко В. К., Панченко Д. В., Елисеев Г. Д., Сухая Ю. В. Способ профилактики миофасциальной дисфункции при лечении глубоких межмышечных флегмон конечностей в послеоперационном периоде. Патент на изобретение № 2755388 [Krasenkov Yu. V., Tatyanchenko V. K., Panchenko D. V., Eliseev G. D., Suhaya Yu. V. Method for the prevention of myofascial dysfunction in the treatment of deep intermuscular phlegmon of the extremities in the postoperative period. Patent for invention № 2755388 (In Russ.)].
9. Хабиров Ф. А., Хабирова Ю. Ф. Миофасциальная боль – современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена. *Практическая медицина*. 2019;17(7):8-17. [Khabirov F. A., Khabirova Yu. F. Myofascial pain – modern problems of diagnosis and treatment in the practice of a primary care physician]. *Prakticheskaya medicina. – Practical Medicine*. 2019;17(7):8-17. (In Russ.)].
10. Красенков Ю. В., Татьяначенко В. К., Давыденко А. В., Ткачев А. В., Терехов М. Ю. Способ лечения острого тканевого гипертензионного синдрома при сочетанной межмышечной флегмоне верхней конечности. Патент на изобретение № 2755169. [Krasenkov Yu. V., Tatyanchenko V. K., Davydenko A. V., Tkachev A. V., Terekhov M. Yu. A method for the treatment of acute tissue hypertension syndrome with combined intermuscular phlegmon of the upper limb. Patent for invention № 2755169. (In Russ.)].
11. Татьяначенко В. К., Красенков Ю. В., Фирсов М. С., Богданов В. Л., Давыденко А. В. Способ профилактики гипертрофических рубцов при лечении флегмон мягких тканей Патент на изобретение № 2587972. [Tatyanchenko V. K., Krasenkov Yu. V., Firsov M. S., Bogdanov V. L., Davydenko A. V. Method for the prevention of hypertrophic scars in the treatment of soft tissue phlegmon. Patent for invention № 2587972. (In Russ.)].

Поступила 07.10.2022

Сведения об авторах:

Красенков Юрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии; тел.: +79897077539; +7(8632)504188; e-mail: krasenkov001@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9181-0647>

Татьянченко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель РФ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой; тел.: +79185010595; +7(8632)504188; e-mail: vladimirtatyanchenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1579-4555>

Сухая Юлия Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: +79185003273; +7(8632)504188; e-mail: suhaiaulia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1716-5616>

Богданов Валерий Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: +796046055427; +7(8632)504188; e-mail: valeribogdanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2121-5903>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 615.45:616.33-066.6:618.19:576.8.097.3

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18091>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ В КРОВИ АЛЬФА-N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНИДАЗЫ И АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙ

В. А. Батурин¹, О. В. Раджабов^{1, 2}, М. В. Батурина^{1, 3}, А. А. Филь^{1, 3}, Е. В. Грудина³

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

³ Центр клинической фармакологии и фармакотерапии, Ставрополь, Российская Федерация

FEATURES OF THE COURSE OF THE TUMOR PROCESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER, DEPENDING ON THE BLOOD LEVELS OF ALPHA-N-ACETYL GALACTOSAMINIDASE AND AUTOANTIBODIES TO IT

Baturin V. A.¹, Radzhabov O. V.^{1, 2}, Baturina M. V.^{1, 3}, Fil A. A.^{1, 3}, Grudina E. V.³

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Regional Clinical Oncological Center, Stavropol, Russian Federation

³ Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russian Federation

Обследовано 50 пациенток в возрасте от 35 до 73 лет с диагнозом рака молочной железы, проходивших стационарное лечение в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере. Проводилось полное клиническое обследование и лечение. Больных характеризовали по показателям опухолевого роста: положитель-

ная динамика, стабилизация, прогрессирование процесса. В сыворотке крови определяли содержание альфа-N-ацетилгалактозаминидазы (NAG), а также содержание аутоантител (AAT IgG) к ней. Установлено повышение показателя NAG, которое свидетельствует о прогрессировании (в 42,9 % случаев) либо о стабилизации опухолевого процесса (в 50 % случаев). При низкой концентрации NAG прогрессирование опухолевого процесса отмечается лишь в 7,1 % случаев. Таким образом, можно говорить о диагностической значимости NAG и аутоантител в диагностике злокачественных новообразований и оценке эффективности противоопухолевой терапии при раке молочной железы.

Ключевые слова: альфа-N-ацетилгалактозаминидаза, нагалаза, аутоантитела, онкология, рак молочной железы, противоопухолевая терапия, оценка эффективности терапии

We examined 50 patients aged from 35 to 73 years with a diagnosis of breast cancer who underwent inpatient treatment at the Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary. A full clinical examination and treatment was carried out. Patients were also characterized by indicators of tumor growth: positive dynamics, stabilization, progression of the process. The content of alpha-N-acetylgalactosaminidase (NAG), as well as the content of autoantibodies (AAT IgG) to it were determined in the blood serum. An increase in the NAG indicator was established, which indicates progression (in 42.9 % of cases) or stabilization of the tumor process (in 50 % of cases). At low concentrations of NAG, progression of the tumor process is observed only in 7.1 % of cases. Thus, we can talk about the diagnostic significance of NAG and autoantibodies in the diagnosis of malignant neoplasms and assessment of the effectiveness of antitumor therapy for breast cancer.

Keywords: alpha-N-acetylgalactosaminidase, nagalase, autoantibodies, oncology, breast cancer, antitumor therapy, evaluation of therapy effectiveness

Для цитирования: Батурин В. А., Раджабов О. В., Батурина М. В., Филь А. А., Грудина Е. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ В КРОВИ АЛЬФА-N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНИДАЗЫ И АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(4):386-389. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18091>

For citation: Baturin V. A., Radzhabov O. V., Baturina M. V., Fil A. A., Grudina E. V. FEATURES OF THE COURSE OF THE TUMOR PROCESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER, DEPENDING ON THE BLOOD LEVELS OF ALPHA-N-ACETYLGALACTOSAMINIDASE AND AUTOANTIBODIES TO IT. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(4):386-389. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18091> (In Russ.)

AAT – аутоантитела
ИФА – иммуноферментный анализ
ЗНО – злокачественные новообразования

NAG – альфа-N-ацетилгалактозаминидаза, нагалаза
TNM – tumor, nodus и metastasis (международная классификация стадий злокачественных новообразований)

В настоящее время онкологические заболевания наряду с болезнями системы кровообращения являются самыми распространенными и социально значимыми [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за период с 2018 по 2019 год количество смертей, причиной которых являлись злокачественные новообразования, составило ~9,6 млн [2].

Клетки опухолевой ткани синтезируют альфа-N-ацетилгалактозаминидазу (NAG) [3, 4], из этого следует, что определение NAG в крови пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) может послужить прогностическим маркером при онкологических заболеваниях [5]. Однако для оценки эффективности противоопухолевой фармакотерапии, а также динамики опухолевого процесса необходимо провести корреляцию клинических данных, показателя NAG и антител к ней с результатами инструментальных методов исследования на различных этапах ведения пациентов.

Современные подходы к лечению опухолевых процессов включают персонализацию комбинирования различных методов химио-, гормоно- и иммунотерапии с хирургическими вмешательствами и лучевой терапией, что обеспечивает высокую вероятность благоприятного исхода для пациентов с прогнозированием патогенетического воздействия на основе многопараметрического диагностического комплекса [6, 7]. Очевидна необходимость надеж-

ного определения результативности примененных схем лечения и раннего выявления прогрессирования опухолевого роста. Представляется, что изучение активности NAG и оценка иммунного ответа на экспрессию фермента позволят решить эту проблему.

Цель исследования – оценить особенности течения опухолевого процесса у больных раком молочной железы в зависимости от уровней в крови альфа-N-ацетилгалактозаминидазы и аутоантител к ней.

Материал и методы. Было обследовано 50 пациентов в возрасте 35–73 лет с диагнозом рака молочной железы, проходивших стационарное лечение в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере. Все больные давали информированное согласие. Полное клиническое обследование и лечение проводилось согласно принятым Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Рак молочной железы». На момент обследования с оценкой концентрации NAG и аутоантител к NAG больных также характеризовали по показателям опухолевого роста: положительная динамика, стабилизация процесса и прогрессирование процесса.

У пациентов проводился забор венозной крови, в плазме которой определяли содержание NAG (нг/мл), в сыворотке оценивали содержание аутоантител (AAT) к ней класса IgG (нг/мл). Использовались тест-системы для проведения твердофазного им-

муноферментного анализа производства Cloud-Clone Corp. (США/КНР). Анализ проводился на фотометре вертикального сканирования «Лазурит» (США) при длине волны 450 нм.

Полученные данные обрабатывались методами статистического анализа с применением компьютерной программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка нормальность распределения. Рассчитывали средние значения показателей и доверительные интервалы (95 %). Для статистической оценки различий между тремя выделенными группами по значениям NAG и ААТ к NAG, а также по клиническим показателям роста опухоли TNM был проведен дисперсионный анализ ANOVA с последующим апостериорным анализом с помощью критерия Тьюки.

При сравнении распределения больных по характеристикам опухолевого роста (прогрессирование, положительная динамика и стабилизация процесса) использовали точный критерий Фишера. Был проведен также корреляционный анализ (по Спирмену) для выявления связей между регистрируемыми показателями.

Результаты и обсуждение. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от уровня альфа-N-ацетилгалактозаминидазы в крови. Первая группа (1) – больные с высоким уровнем NAG (диапазон от 0,208 нг/мл и выше). Вторая группа (2) – больные с относительно низким содержанием в крови NAG (диапазон от 0,139 нг/мл и ниже). Третья группа (3) – больные со средними значениями NAG – от 0,140 до 0,207 нг/мл (табл. 1). Различия между сформированными группами по уровню NAG в плазме крови были статистически достоверны: между 1–2 группами $p=0,000122$; между 1–3 группами $p=0,000122$; между 2–3 группами $p=0,016640$. Уровни ААТ к NAG в сыворотке крови достоверно различались между 1–2 ($p=0,000123$) и 1–3 ($p=0,000178$) группами. Между 2 и 3 группами различия не были достоверны ($p=0,283161$). По показателям, характеризующим размер опухоли, наличие метастазов и поражение лимфатических узлов, достоверных различий между группами не было.

Таблица 1
Группы больных в зависимости от концентрации NAG, антител к NAG и классификации по TNM (данные представлены М±ДИ)

Группа	NAG (нг/мл)	ААТ к NAG (нг/мл)	T 0–4	N 0–4	M 0–4
1	0,268±0,002	78,4±31,3	2,75±0,52	1,5±0,5	0,44±0,25
2	0,130±0,004	5,56±2,4	2,1±0,5	1,5±0,6	0,20±0,19
3	0,155±0,004	23,9±7,1	2,52±0,37	1,28±0,33	0,20±0,16

При оценке больных по характеристикам опухолевого роста удалось установить, что в первой группе больных с высоким уровнем NAG из 14 пациенток у 7 выявлялось прогрессирование заболевания (50 %), у 7 – стабилизация процесса (50 %). Ни у одной пациентки первой группы на момент обследования не было выявлено положительной динамики. Во второй группе больных с низким уровнем NAG прогресси-

рование процесса было обнаружено только у одной пациентки из 14 (7,1 %). При этом стабилизация была установлена у 7 больных (50 %), а положительная динамика у 6 (42,9 %). При проведении статистического анализа с помощью точного критерия Фишера обнаружено, что доля больных с прогрессированием среди пациенток первой группы была достоверно больше, чем во второй группе ($p=0,0164$). Больных с положительной динамикой, наоборот, было больше во второй группе ($p=0,008$). В третьей группе больных со средними значениями NAG было выявлено 4 пациентки с прогрессированием, 16 со стабилизацией и 2 – с положительной динамикой. При сравнении второй группы больных с третьей можно говорить о большей доле пациенток с положительной динамикой опухолевого процесса: во второй группе наблюдалось таких случаев 6, в третьей группе – 2. Различие было статистически достоверным ($p=0,0255$) (табл. 2).

Таблица 2
Количество больных в группах в зависимости от динамики развития опухолевого процесса

Группа	Прогрессирование процесса	Стабилизация процесса	Положительная динамика
1 (n=14)	7	7	0
2 (n=14)	1	7	6
3 (n=22)	4	16	2

Таким образом, результаты подтверждают высказанное предположение о том, что секреторная способность отдельных опухолевых тканей меняется в зависимости от размеров опухоли, степени злокачественности и инвазивности, то есть величина активности NAG прямо пропорциональна жизнеспособности опухолевой массы, в том числе за счет метаболической активности жизнеспособных стволовых опухолевых клеток [8, 9].

Корреляционный анализ по Спирмену обнаружил сильную связь между уровнем NAG в плазме крови и содержанием ААТ к NAG в сыворотке крови во всех группах больных: в 1 группе $r=0,72$; во 2 $r=0,71$; в 3 группе $r=0,73$.

Если учесть, что у NAG довольно короткий период полураспада (менее 24 часов) [10], а сывороточные концентрации антител (IgG) довольно стабильны, можно предположить, что комплексное определение уровней NAG и антител к ней позволит с большей надежностью оценивать динамику опухолевого роста.

Заключение. Повышение уровня NAG в крови у пациенток с раком молочной железы свидетельствует о прогрессировании опухолевого процесса (в 50 % случаев) либо о стабилизации процесса (в 50 % случаев). При низкой концентрации NAG прогрессирование опухолевого процесса отмечается лишь в 7,1 % случаев, тогда как его стабилизация и положительная динамика – у большинства больных. Руководствуясь полученными данными, можно говорить о диагностической значимости комплексной оценки NAG и антител к ней в диагностике ЗНО и контроле эффективности противоопухолевой терапии при раке молочной железы.

Информированное согласие: В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинк-

ской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000); исследование выполнено согласно основным правилам к проведению клинических исследований и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 98 от 20.05.2021).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания МЗ РФ № НИОКТР 121031700337-4.

Литература/References

1. Заридзе Д. Г., Каприн А. Д., Стилиди И. С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы Онкологии*. 2018;64(5):578-591. [Zaridze D. G., Kaprin A. D., Stiliidi I. S. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms and mortality from them in Russia. *Voprosy Onkologii. – Problem in Oncology*. 2018;64(5):578-591. (In Russ.)].
2. Mattiuzzi C., Lippi G. Cancer statistics: a comparison between World Health Organization (WHO) and Global Burden of Disease (GBD). *Eur. J. Public Health*. 2020;30(5):1026-1027. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz216>
3. Saburi E., Saburi A., Ghanei M. Promising role for Gc-MAF in cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Caspian J. Intern. Med*. 2017;8(4):228-238. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.4.228>
4. Saburi E., Tavakol-Afshari J., Biglari S., Mortazavi Y. Is α -N-acetylgalactosaminidase the key to curing cancer? A mini-review and hypothesis. *J. BUON*. 2017;22(6):1372-1377.
5. Раджабов О. В., Батурин В. А., Грудина Е. В. Оценка взаимосвязи прогрессирования опухолей молочной железы и легких с уровнем в крови альфа-N-ацетилгалактозаминидазы, витамин D-связывающего белка и антител к ним. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):303-305. [Radzhabov O. V., Baturin V. A., Grudina E. V. Evaluation of the relationship between the progression of breast and lung tumors with the blood levels of alpha-N-acetylgalactosaminidase, vitamin D-binding protein and antibodies to them. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):303-305. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17075>
6. Fares J., Kanojia D., Rashidi A., Ahmed A. U., Balyasnikova I. V. [et al.]. Diagnostic Clinical Trials in Breast Cancer Brain Metastases: Barriers and Innovations. *Clin. Breast Cancer*. 2019;19(6):383-391. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.018>
7. Щетинин Е. В., Афанасьева Г. А., Сирак С. В., Шкоденко О. Н., Нередько Ю. С. [и др.]. Иммуноterapia опухолевых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(5):41-48. [Shchetinin E. V., Afanasyeva G. A., Sirak S. V., Shkodenko O. N., Neredko Yu. S. [et al.]. Immunotherapy of tumor diseases. *Eksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija. – Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(5):41-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-41-48>
8. Zhang L., Chen W., Liu S., Chen C. Targeting Breast Cancer Stem Cells. *Int. J. Biol. Sci*. 2023;19(2):552-570. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>
9. Taurin S., Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia*. 2020;22(12):663-678. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009>
10. Yamamoto N., Naraparaju V. R., Urade M. Prognostic utility of serum α -N-acetylgalactosaminidase and immunosuppression resulted 109 from deglycosylation of serum Gc protein in oral cancer patients. *Cancer Res*. 1997;57(2):295-299.

Поступила 17.09.2023

Сведения об авторах:

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО, директор научно-инновационного объединения; тел.: +7(8652)713466; e-mail: v_baturin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Раджабов Олег Вячеславович, ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: +79054121188; e-mail: doxxx_x@mail.ru

Батурина Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры, директор; e-mail: nimdark@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>

Филь Аревик Аркадиевна, кандидат биологических наук, доцент, начальник научного отдела; тел.: +79620200359; e-mail: fil-arevik@yandex.ru

Грудина Екатерина Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник; тел.: +79034404050; e-mail: kvgrud@rambler.ru