

МЕТАБОЛОМНАЯ ПОДПИСЬ СВОБОДНЫХ МУЦИНОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: CA125 И РАК ЯИЧНИКОВ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В. В. Чаговец¹ ✉, В. Г. Васильев², М. В. Юрова^{1,3}, Г. Н. Хабас¹, С. В. Павлович^{1,3}, Н. Л. Стародубцева¹, О. А. Майборода^{4,5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды

⁵ Томский государственный университет, Томск, Россия

Муцины — это высокомолекулярные гликопротеины, характерной чертой которых является большое количество O-связанных олигосахаридов (O-гликанов), присоединенных к белковому остову. Основная часть циркулирующих муцинов быстро выводится с помощью рецепторов печени, распознающих гликаны. Муцины, которые не выводятся из организма и остаются в кровотоке, наиболее часто используют в качестве клинических диагностических маркеров. Пептидный эпитоп одного из таких циркулирующих муцинов, называемого MUC16, известен как антиген CA125, маркер рака яичников. Целью работы было провести профилирование метаболитов плазмы с помощью 1H-NMR анализа и изучить связь между измеренными значениями CA125 и системным метаболизмом пациентов в группе с подтвержденным раком яичников высокой степени злокачественности. В результате исследования были обнаружены статистически значимые ассоциации между измеренными значениями эпитопа CA125 и концентрациями глюкозы, глутамина, аланина, бетаина и серина в плазме. Значимость выявленных ассоциаций для перечисленных соединений меньше 0,01. Это позволяет выдвинуть гипотезу о возможности включения метаболических показателей в диагностику рака яичников.

Ключевые слова: метаболомика, ЯМР, циркулирующие муцины, CA125, рак яичников

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-65-46014).

Вклад авторов: В. В. Чаговец — планирование исследования, подготовка образцов, обсуждение обработки данных ЯМР, написание и редактирование рукописи; В. Г. Васильев — пробоподготовка, ЯМР-анализ; М. В. Юрова, Г. Н. Хабас — сбор и характеристика клинических образцов, обсуждение результатов; С. В. Павлович — планирование исследования, обсуждение результатов; Н. Л. Стародубцева — планирование исследования, обработка клинических данных; О. А. Майборода — планирование исследования и руководство им, написание рукописи, обработка данных ЯМР.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова (протокол № 10 от 05 декабря 2019 г.), проведено в соответствии с федеральными законами Российской Федерации (№№ 152, 323 и др.) и Хельсинкской декларацией 1964 г. со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Викторович Чаговец
ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия; vvchagovets@gmail.com

Статья получена: 01.12.2021 **Статья принята к печати:** 16.12.2021 **Опубликована онлайн:** 29.12.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.065

METABOLIC “FOOTPRINTS” OF THE CIRCULATING CANCER MUCINS: CA125 IN THE HIGH-GRADE OVARIAN CANCER

Chagovets VV¹ ✉, Vasil'ev VG², Iurova MV^{1,3}, Khabas GN¹, Pavlovich SV^{1,3}, Starodubtseva NL¹, Mayboroda OA^{4,5}

¹ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴ Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁵ Tomsk State University, Tomsk, Russia

Mucins are large glycoproteins characterized by the abundant O-linked oligosaccharides (O-glycans) clustered on a protein backbone. Most of the circulating mucins are rapidly cleared by glycan-recognizing hepatic clearance receptors in the liver. Those mucins that remain in the bloodstream are most commonly used as markers in clinical diagnostics. One of such circulating mucins is MUC16; a peptide epitope of which is known as CA125 antigen — a marker for ovarian cancer. Here, using a targeted 1H-NMR profiling of plasma we are exploring a link between the measured CA125 values and the systemic metabolism of the patients within a group with confirmed high-grade ovarian cancer. The study allowed identifying statistically significant associations between the measured values of CA125 epitope and the plasma concentrations of glucose, glutamine, alanine, betaine and serine. The significance of the identified associations for the listed compounds is below 0.01. This, in turn, enables us to hypothesize about a possibility of including the metabolic measures into a composite score of the ovarian cancer based on the CA125 epitope of MUC16.

Keywords: metabolomics, NMR, circulating mucins, CA125, ovarian cancer

Funding: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project #20-65-46014).

Author contribution: Chagovets VV — study planning, sample preparation, discussion of NMR data processing, manuscript authoring and editing; Vasil'ev VG — sample preparation, NMR analysis; Iurova MV, Khabas GN — collection and characterization of clinical samples, discussion of the results; Pavlovich SV — study research, discussion of the results; Starodubtseva NL — study planning, clinical data processing; Mayboroda OA — study planning and management, manuscript authoring, NMR data processing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Minutes #10 of December 05, 2019), conducted in accordance with federal laws of the Russian Federation (#152, 323 etc.) and the Declaration of Helsinki of 1964 with all subsequent extensions and amendments regulating scientific research involving biomaterials obtained from human beings.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly V. Chagovets
Akademika Oparina, 4, Moscow, 117997, Russia; vvchagovets@gmail.com

Received: 01.12.2021 **Accepted:** 16.12.2021 **Published online:** 29.12.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.065

Муцины — это высокомолекулярные гликопротеины, характеризующиеся большим количеством О-связанных олигосахаридов (О-гликанов), присоединенных к белковому остову. Обычно они локализованы на поверхности эпителия, но потенциальные участки протеолитического расщепления обнаруживают в большинстве генов муцина, что объясняет их появление в системном кровотоке [1]. Основная часть циркулирующих муцинов быстро выводится с помощью рецепторов печени, распознающих гликаны. Муцины, которые не выводятся из организма и остаются в кровотоке, наиболее часто используют в качестве клинических диагностических маркеров. Одним из таких циркулирующих муцинов является MUC16, пептидный эпитоп которого известен как антиген CA125, маркер рака яичников [2].

CA125 известен более трех десятилетий [3]. Ряд масштабных клинических исследований был посвящен оценке потенциального использования сывороточного CA125 в качестве маркера рака яичников (РЯ). Несмотря на то, что структура эпитопа до конца не выяснена, а диагностическая точность его как маркера рака яичников ограничена [4], CA125 остается единственным клинически надежным диагностическим маркером рака яичников [5]. Важно, не оспаривая диагностическую ценность CA125, выяснить связь уровня CA125 в плазме крови с метаболическим статусом пациентов. С тех пор, как Отто Варбург открыл, что для опухолевых клеток характерно нарушение метаболизма, взгляд на рак как на метаболическое заболевание получает все большее признание [6]. Действительно, есть веские доказательства того, что повышенное потребление глюкозы и повышенная секреция лактата в опухолях способствуют их росту [7]. По мере прогрессирования опухоли увеличиваются ее биоэнергетические потребности и потребности в структурных блоках, что сказывается на системном метаболизме, изменения которого можно обнаружить в крови пациента. Таким образом, мы предполагаем, что измеренные уровни CA125 как онкомаркера будут коррелировать или «отражаться» в метаболическом профиле плазмы крови.

Основная цель данного исследования — изучить связь между измеренными уровнями CA125 и концентрациями метаболитов в плазме крови в однородной группе пациентов с клинически подтвержденным раком яичников высокой степени злокачественности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 67 пациентов с гистологически верифицированным серозным РЯ высокой степени злокачественности (ВСЗ), от которых были получены образцы плазмы венозной крови непосредственно перед операцией до введения антибактериальных, обезболивающих и других препаратов.

Критерии включения пациентов: возраст более 18 лет; гистологическая верификация диагноза (серозный РЯ с ВСЗ I–IV стадии по FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Критерии невключения: возраст менее 18 лет; прием гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная или менопаузальная гормональная терапия) в течение 6 и более месяцев; патология по данным УЗИ органов малого таза и/или указание на наличие уже выявленных репродуктивных заболеваний; пролиферативные процессы; онкологические заболевания на момент проведения исследования или в анамнезе (любой нозологии, помимо исследуемой); перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза; сочетание у одной пациентки новообразований различных гистотипов; беременность.

Критерии исключения: данные пересмотра гистологических микропрепаратов о гистотипе злокачественной опухоли яичников, отличающемся от серозного РЯ с ВСЗ или сопутствующем ему; первично-множественные опухолевые заболевания, не установленные на момент обращения пациента в Центр по поводу объемного образования яичников (данные о наличии были получены в период послеоперационного наблюдения).

Количественное определение опухолевого маркера CA125 в образцах крови осуществляли иммуноферментным методом.

Приготовление образцов для ЯМР-анализа

Все химические вещества, используемые для буферных растворов, были приобретены у Sigma-Aldrich (США), за исключением тяжелой воды D₂O (Cortecnet; Франция) и натриевой соли 3-(триметилсилил)пропионовой-2,2,3,3-d₄ кислоты (TSP) (Cambridge Isotope Laboratories Inc., Великобритания). Были приготовлены два буферных раствора. Буферный раствор А представлял собой натрий-фосфатный буфер в H₂O/D₂O (80/20) с pH 7,4, содержащий 6,15 ммоль/л NaN₃ и 4,64 ммоль/л TSP. Буферный раствор В представлял собой натрий-фосфатный буфер в D₂O (pH 7,4), содержащий 1,5 ммоль/л K₂HPO₄, 2 ммоль/л NaN₃ и 4 ммоль/л TSP. 96-луночные планшеты Ritter Deerwell были приобретены у Novaveth B.V. (Нидерланды), пробирки для ЯМР — у Bruker Biospin Ltd. (Германия). Образцы плазмы размораживали при 4 °С и перемешивали, переворачивая пробирки 10 раз. Затем образцы (120 мкл) смешивали с 120 мкл буферного раствора. Для каждого образца 190 мкл смеси буфера и плазмы переносили в пятимиллиметровые пробирки с использованием модифицированной станции наполнения пробирок Gilson 215 и выдерживали при 6 °С в устройстве для смены образцов.

ЯМР-анализ и обработка спектральных данных

¹H-ЯМР анализ проводили на спектрометре Bruker 700 МГц AVANCE NEO (Bruker; Германия), оснащенном пятимиллиметровой головкой криогенного зонда Prodigy. Устройство для смены образцов Bruker SampleJet (Bruker; Германия) использовали для подачи и извлечения образцов (согласно двум протоколам ЯМР: один — для образцов плазмы и один — для всех остальных образцов).

Таблица 1. Возраст и ИМТ пациентов с I–II и III–IV стадиями РЯ ВСЗ (статистически значимых различий не получено, использовали U-критерий Манна–Уитни)

Стадия РЯ ВСЗ	Возраст, лет		p	ИМТ, кг/м ²		p
	Me	Q ₁ –Q ₃		Me	Q ₁ –Q ₃	
I–II	53	46–59	0,51	24	21–27	0,65
III–IV	54	49–61		25	23–28	

Все эксперименты выполняли при 300 К, за исключением образцов плазмы, которые анализировали при 310 К. Свежий образец 99,8%-го метанола-d4 использовали для калибровки температуры. Осевое шиммирование оптимизировалось автоматически перед каждым измерением. Продолжительность 90°-импульсов была автоматически откалибрована для каждого отдельного. Для каждого образца плазмы проводили эксперимент Карра–Парселла–Мейбума–Гилла (CPMG). Стандартную 1D-последовательность импульсов CPMG с предварительным насыщением использовали для получения T2-фильтрованных спектров. Применяли последовательность из 128 импульсов перефокусировки с задержкой отдельного спинового эха 0,6 мс, в результате чего общая задержка фильтрации T2 составила 78 мс. После применения четырех фиктивных сканирований было собрано в общей сложности 73 728 точек данных, охватывающих спектральную ширину 12 019 Гц.

Идентификация и количественное определение метаболитов

Идентификацию метаболитов проводили путем поиска по полным 1D- и 2D-данным JRES с использованием запатентованного кода Bbioefcode (Bruker Biospin Ltd.; Германия).

Количественное определение метаболитов и гликогена в образцах крови выполняли в полуавтоматическом режиме с помощью программного обеспечения Chenomx NMR Suite 9.0 (Chenomx Inc.; Канада). Результаты полуавтоматической количественной оценки обрабатывали вручную. Концентрации рассчитывали на основании известной концентрации TSP (0,4 ммоль / л).

Анализ данных

Все данные были проанализированы в программной среде R (<http://www.r-project.org/>, версии R 4.1.1, 4.1.2).

Таблица 2. Список количественно определенных метаболитов в плазме пациентов с РЯ ВС3. Значения представлены как медиана / межквартильный размах и округлены до ближайшего целого числа

Метаболит	Концентрация (µM) Медиана (IQR)	Метаболит	Концентрация (µM) Медиана (IQR)
2-Аминобутират	41 (27, 55)	Глутамин	310 (241, 407)
2-Гидроксибутират	104 (81, 127)	Глицин	149 (106, 229)
2-Оксоглутарат	30 (18, 48)	Изолейцин	45 (31, 64)
3-Гидроксибутират	206 (122, 460)	Изопропанол	10 (7, 18)
Ацетат	21 (15, 28)	Лактат	1191 (817, 2000)
Ацетоацетат	107 (55, 199)	Лейцин	125 (84, 150)
Ацетон	103 (58, 177)	Лизин	91 (62, 115)
Аланин	185 (114, 251)	Метанол	50 (35, 63)
Аргинин	89 (65, 130)	Пируват	41 (30, 57)
Бетаин	71 (50, 97)	Серин	119 (89, 155)
Цитрат	38 (29, 59)	Сукцинат	24 (6, 53)
Креатин	33 (20, 46)	Треонин	141 (112, 190)
Креатинин	40 (29, 48)	ТМАО	45 (30, 57)
Этанол	35 (30, 49)	Тирозин	42 (28, 57)
Формиат	27 (20, 35)	Валин	168 (108, 201)
Глюкоза	3052 (2080, 4199)	Миоинозитол	60 (45, 82)
Глутамат	111 (81, 156)		

Примечание: IQR — межквартильный размах.

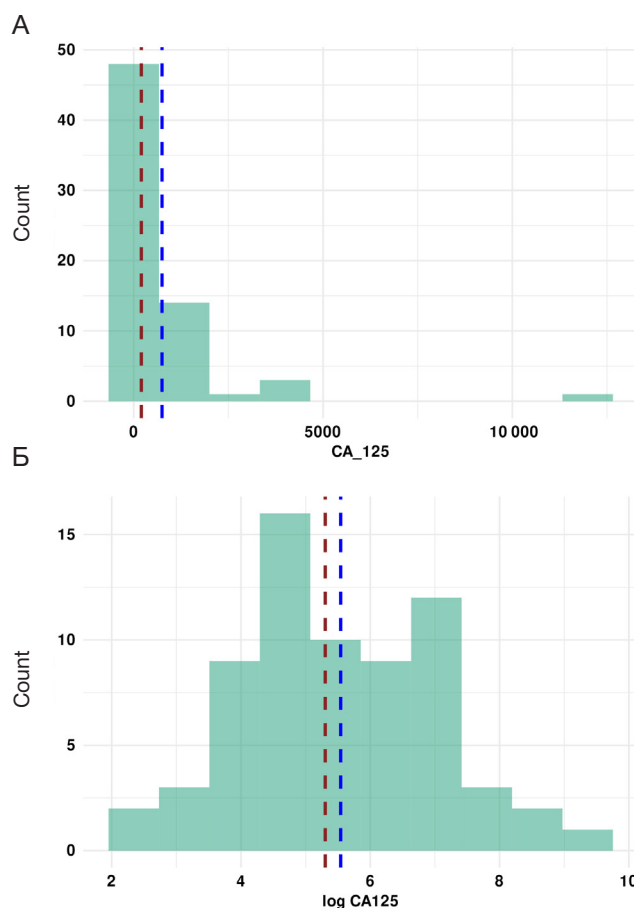


Рис. 1. Гистограмма уровней CA125. **А.** Исходные уровни и логарифмированные уровни. **Б.** Темно-красная линия указывает положение медианы, а синяя — среднее значение распределения

Начальную обработку таблиц данных производили с помощью пакетов tidyverse (версия 1.3.1) и readxl (1.3.1). Для визуализации результатов использовали ggplot2 (версия 3.3.5) и ggforestplot (версия 0.1.0).

Таблица 3. Сводные данные по рассчитанным отношениям метаболитов. Значения представлены как медиана / межквартильный размах

Отношение	Медиана (IQR1)	Отношение	Медиана (IQR)
Ala/Gln	0,58 (0,45, 0,67)	Glc/Cit	80 (42, 128)
Ala/Leu	1,54 (1,19, 1,94)	Gln/Cit	9,7 (4,5, 13,8)
Ala/Ile	3,98 (2,99, 5,08)	Glc/Pyr	65 (49, 125)
Ala/Tyr	4,23 (3,51, 5,03)	Gln/Glc	0,102 (0,090, 0,120)
Ala/Val	1,11 (0,90, 1,39)	Gln/Pyr	7 (5, 12)
Gln/Leu	2,77 (2,24, 3,24)	Lac/Ala	6,53 (5,27, 9,01)
Gln/Ile	7,10 (5,58, 8,47)	Lac/Cit	32 (16, 55)
Gln/Tyr	7,51 (6,34, 9,85)	Lac/Glc	0,38 (0,31, 0,53)
Gln/Val	2,06 (1,68, 2,38)	Lac/Gln	3,92 (3,02, 5,27)
Ile/Leu	0,38 (0,32, 0,46)	Lac/Pyr	27 (18, 46)
Ile/Tyr	1,08 (0,87, 1,40)	Pyr/Cit	0,90 (0,58, 1,36)
Ile/Val	0,29 (0,25, 0,35)	AcO/AcAcO	0,23 (0,12, 0,32)
Leu/Tyr	2,71 (2,25, 3,21)	n3_HBut/AcAcO	2,43 (1,84, 2,97)
Leu/Val	0,74 (0,69, 0,84)	n3_HBut/AcO	11 (6, 19)
Tyr/Val	0,27 (0,23, 0,33)	Ile/Glc	0,014 (0,012, 0,017)
Ala/Cit	4,61 (2,27, 7,95)	Leu/Glc	0,036 (0,032, 0,045)
Ala/Pyr	3,9 (2,6, 7,5)	Val/Glc	0,048 (0,043, 0,057)
Ala/Glc	0,057 (0,049, 0,070)	Gln/Glu	2,93 (2,41, 3,46)

Примечание: Ala/Gln — аланин/глутамин, Ala/Leu — аланин/лейцин, Ala/Ile — аланин/изолейцин, Ala/Tyr — аланин/тирозин, Ala/Val — аланин/валин, Gln/Leu — глутамин/лейцин, Gln/Val — глутамин/валин, Ile/Leu — изолейцин/лейцин, Ile_Tyr — изолейцин/тирозин, Ile/Val — изолейцин/валин, Leu/Tyr — лейцин/тирозин, Leu/Val — лейцин/валин, Tyr/Val — тирозин/валин, Ala/Pyr — аланин/пируват, Ala/Glc — аланин/глюкоза, Glc/Cit — глюкоза/цитрат, Gln/Cit — глутамин/цитрат, Glc/Pyr — глюкоза/пируват, Gln/Glc — глутамин/глюкоза, Gln/Pyr — глутамин/пируват, Lac/Ala — лактат/аланин, Lac/Cit — лактат / цитрат, Lac/Glc — лактат/глюкоза, Lac/Gln — лактат/глутамин, Lac/Pyr — лактат/пируват, Pyr/Cit — пируват/цитрат, AcO/AcAcO — ацетат/ацетоуксусная кислота, n3_HBut/AcAcO — n3_гидроксипируват/ацетоуксусная кислота, n3_HBut_AcO — n3_гидроксипируват/ацетат, Ile/Glc — изолейцин/глюкоза, Leu/Glc — лейцин/глюкоза, Val/Glc — валин/глюкоза, Gln/Glu — глутамин/глутамат.

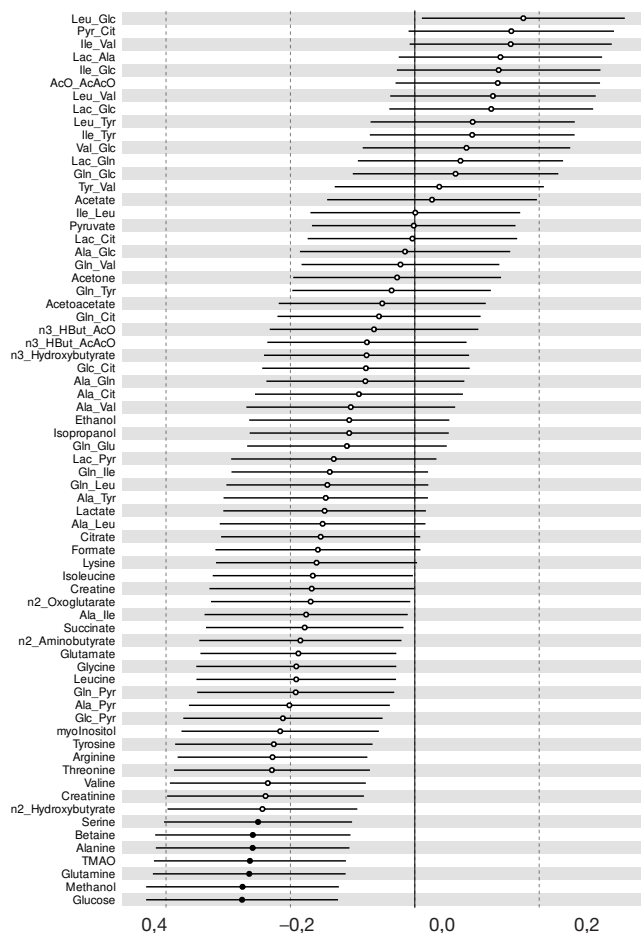


Рис. 2. Форест-диаграмма, обобщающая все рассчитанные регрессионные модели. Модели отсортированы по их стандартизированным коэффициентам (ось x). Статистически значимые (после коррективы на множественное тестирование) модели выделены (закрашенные точки)

Таблица 4. Сводные данные по регрессионным моделям, представленным на рис. 3

Метаболит	St. β (SE)	F-статистика	Скорректированный R2	Pr (> Chi)
Глюкоза	-0,277 (0,078)	4,483	0,137	0,0008
Метанол	-0,277 (0,079)	4,267	0,129	0,0008
Глутамин	-0,266 (0,079)	4,261	0,129	0,001
ТМАО	-0,265 (0,078)	4,456	0,136	0,001
Аланин	-0,261 (0,079)	4,036	0,121	0,002
Бетаин	-0,260 (0,080)	3,606	0,106	0,002
Серин	-0,252 (0,077)	5,548	0,171	0,002

Примечание: St. β — стандартизованный β -коэффициент; SE — стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В выборку вошли 67 пациентов, из них 11 пациентов с I или II стадией и 56 пациентов — с III или IV стадией. Пациенты были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ; табл. 1). Медианы возраста пациентов составили 53 (46; 59) года и 54 (49; 61) года, что сопоставимо с данными популяционных исследований [8]. Медианы ИМТ пациентов составили 24 (21; 27) кг/м² и 25 (23; 28) кг/м².

На рис. 1 показана гистограмма уровней СА125 для исследуемой выборки в исходном (А) и логарифмическом масштабе (Б). Распределение, основанное на необработанных значениях, сильно смещено вправо (медиана — 200 ед./мл, среднее — 742,2 ед./мл); таким образом, чтобы оставаться в рамках основных допущений линейных моделей, были использованы логарифмически преобразованные значения СА125.

Чтобы получить представление о содержании метаболитов в плазме, использовали профилирование

методом 1Н-ЯМР, в результате чего было количественно определено 33 метаболита. В табл. 2 представлены значения их медиан и межквартильные интервалы. Чтобы расширить набор параметров, связанных с метаболическим статусом пациентов, к анализируемым данным были добавлены физиологически значимые соотношения. Эти соотношения могут быть информативны для понимания метаболизма аминокислот и ферментативных взаимопревращений (например, аланин / глутамин), глюконеогенеза (например, аланин / цитрат) и кетогенеза (например, ацетат / ацетоацетат). Все рассчитанные отношения, их медианы и межквартильный размах представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Чтобы изучить связи между метаболитами и их соотношениями, были использованы модели линейной регрессии, в которых метаболиты выступали в качестве зависимой переменной, а СА125 — в качестве предиктора.

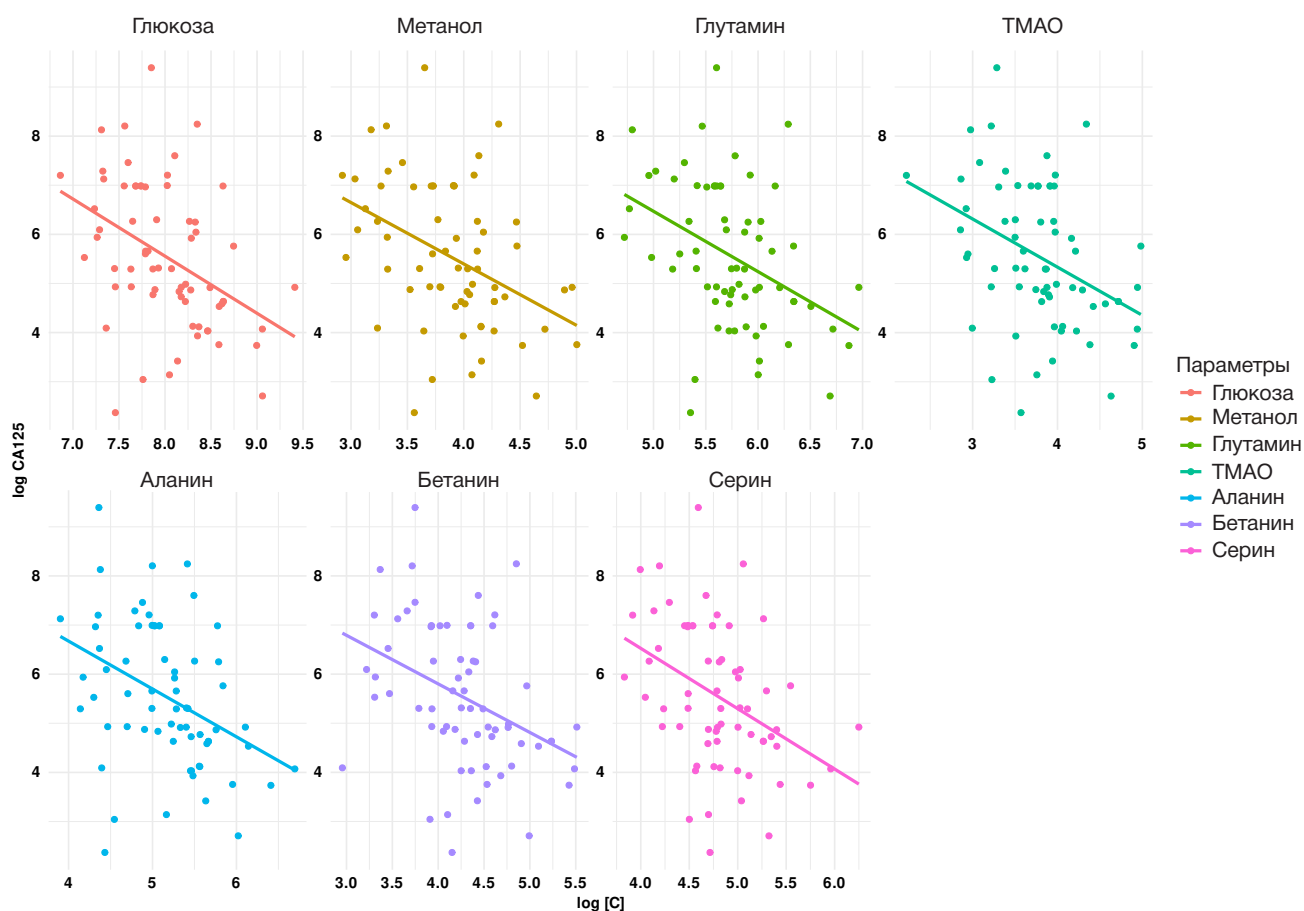


Рис. 3. Графики рассеяния с линиями регрессии, иллюстрирующими статистически значимые зависимости СА125 от концентраций метаболитов

Для исключения влияния конфаундеров при построении модели были учтены показатели возраста и ИМТ пациентов. Чтобы обеспечить прямое сравнение величины ассоциаций между всеми метаболитами и их отношениями, выполнили масштабирование значений. На рис. 2 показана сводная информация по всем моделям. Данные отсортированы в порядке убывания стандартизированных значений коэффициентов. Закрашенные точки соответствуют статистически значимым ассоциациям (для статистической значимости p учтена поправка на множественное тестирование гипотез). Характеристики модели для каждой ассоциации представлены в табл. 4 и на рис. 3. Результаты указывают на то, что уровень CA125 обратно пропорционально связан с несколькими метаболитами в плазме крови (см. рис. 2). Из всех ассоциаций только наличие метанола может вызвать вопросы. Тем не менее метанол является нормальным компонентом плазмы человека [9]. Он появляется в основном как результат определенных предпочтений в диете (употребление свежих фруктов и ферментированных напитков), а также связан с некоторым вкладом микрофлоры кишечника. В нормальных условиях такие низкие или «физиологические» концентрации метанола метаболизируются в печени [10]. Отрицательная связь между метанолом и CA125 кажется противоречивой, но изменения в диетических привычках пациентов и снижение активности микробиоты на поздних стадиях онкологических заболеваний могут объяснить это наблюдение. Значимая отрицательная связь между CA125 и триметиламинооксидом, который часто интерпретируют как специфический для микробиоты метаболит [11], служит дополнительным аргументом в пользу микробиотического происхождения метанола. Установленные значимые ассоциации ряда метаболитов (глюкоза, глутамин, аланин, бетаин и серин) соответствуют изменениям в системном метаболизме на поздних стадиях рака. Механизм феномена сниженного содержания глюкозы и аминокислот (особенно глутамина и аланина) в физиологических жидкостях пациентов со злокачественными новообразованиями остается неизученным. Снижение уровня аланина по мере прогрессирования заболевания может быть объяснено его повышенным использованием в качестве основного глюконеогенного предшественника для удовлетворения высокого потребления глюкозы клетками опухоли [12].

Снижение уровня глутамина может быть связано с усилением глутаминолиза, необходимого для обеспечения предшественников для синтеза нуклеиновых кислот [12, 13]. Нет простого механистического объяснения роли бетаина в физиологии злокачественных новообразований. Тем не менее недавно проведенный метаанализ показал, что уровни бетаина снижают риск онкологических заболеваний раком [14]. Действительно, в качестве основного донора метильной группы в реакции превращения гомоцистеина в метионин бетаин играет значимую роль при патологиях, связанных с измененным системным метаболизмом гомоцистеина, фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Несмотря на установленную статистическую значимость, модели описывают только 10–15% дисперсии данных — скорректированный R2 (табл. 4, рис. 3), что может быть объяснено размером выборки пациентов, а также неучтенными конфаундерами (особенности диеты, медикаменты).

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования были установлены статистически значимые ассоциации между измеренными уровнями эпитопа CA125 и концентрациями ряда метаболитов в плазме. Обнаруженная связь между CA125 в плазме и метаболическим составом плазмы является первым свидетельством того, что метаболом плазмы может отражать содержание циркулирующих муцинов. Это, в свою очередь, позволяет выдвинуть гипотезу о возможности включения метаболических показателей в общую оценку прогрессирования рака яичников на основе CA125. Интеграция метаболических показателей в перечень диагностических методов, используемых при раке яичников I–IV стадий, является перспективной, поскольку с момента открытия CA125 понимание биологии РЯ изменилось: опухоли классифицируют не только на основе гистологических признаков, но и на основе молекулярного фенотипа. Таким образом, в качестве следующего или параллельного шага можно предложить учитывать метаболический фенотип как отражение различных процессов, происходящих в организме пациентов с раком яичников.

Литература

- Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4 (1): 45–60. DOI: 10.1038/NRC1251.
- Yin BWT, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J cancer*. 2002; 98 (5): 737–40. DOI: 10.1002/IJC.10250.
- Devine PL, McGuckin MA, Ward BG. Circulating mucins as tumor markers in ovarian cancer (review). *Anticancer Res*. 1992; 12 (3): 709–17. Accessed November 27, 2021. Available from: https://www.researchgate.net/publication/21533861_Circulating_mucins_as_tumor_markers_in_ovarian_cancer_Review.
- Pavlovich SV, Yurova MV, Melkumyan AG, Frankevich VE, Chagovets VV, Khabas GN. Biomarkers in ovarian neoplasms: opportunities, limitations, and prospects for using in reproductive-aged women. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2019; 11 (2019): 65–73. DOI: 10.18565/aig.2019.11.65–73.
- Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*. 2014; 13 (1): 1–15. DOI: 10.1186/1476-4598-13-129.
- Seyfried TN, Flores RE, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (3): 515. DOI:10.1093/CARCIN/BGT480.
- Coller HA. Is Cancer a Metabolic Disease? *Am J Pathol*. 2014; 184 (1): 4. DOI:10.1016/J.AJPATH.2013.07.035.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2020; 239 с.
- Psychogios N, Hau DD, Peng J, et al. The Human Serum Metabolome. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e16957. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016957.
- Dorokhov YL, Shindyapina AV, Sheshukova EV, Komarova TV. Metabolic methanol: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*. 2015; 95 (2): 603–44. DOI: 10.1152/PHYSREV.00034.2014.
- Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes

- to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015; 116 (3): 448–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
12. Lai HS, Lee JC, Lee PH, Wang ST, Chen WJ. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Semin Cancer Biol.* 2005; 15 (4): 267–76. DOI: 10.1016/J.SEMCANCER.2005.04.003.
13. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16 (10): 619–34. DOI: 10.1038/NRC.2016.71.
14. Youn J, Cho E, Lee JE. Association of choline and betaine levels with cancer incidence and survival: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 100–09. DOI: 10.1016/J.CLNU.2018.01.042.

References

- Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4 (1): 45–60. DOI: 10.1038/NRC1251.
- Yin BWT, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J cancer.* 2002; 98 (5): 737–40. DOI: 10.1002/IJC.10250.
- Devine PL, McGuckin MA, Ward BG. Circulating mucins as tumor markers in ovarian cancer (review). *Anticancer Res.* 1992; 12 (3): 709–17. Accessed November 27, 2021. Available from: https://www.researchgate.net/publication/21533861_Circulating_mucins_as_tumor_markers_in_ovarian_cancer_Review.
- Pavlovich SV, Yurova MV, Melkumyan AG, Frankevich VE, Chagovets VV, Khabas GN. Biomarkers in ovarian neoplasms: opportunities, limitations, and prospects for using in reproductive-aged women. *Akush Ginekol (Sofia).* 2019; 11 (2019): 65–73. DOI: 10.18565/aig.2019.11.65–73.
- Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer.* 2014; 13 (1): 1–15. DOI: 10.1186/1476-4598-13-129.
- Seyfried TN, Flores RE, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis.* 2014; 35 (3): 515. DOI:10.1093/CARCIN/BGT480.
- Coller HA. Is Cancer a Metabolic Disease? *Am J Pathol.* 2014; 184 (1): 4. DOI:10.1016/J.AJPAT.2013.07.035.
- Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, redaktory. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. M.: MNIIOI im. P. A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii», 2020; 239 s. Russian.
- Psychogios N, Hau DD, Peng J, et al. The Human Serum Metabolome. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e16957. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016957.
- Dorokhov YL, Shindyapina AV, Sheshukova EV, Komarova TV. Metabolic methanol: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2015; 95 (2): 603–44. DOI: 10.1152/PHYSREV.00034.2014.
- Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015; 116 (3): 448–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
- Lai HS, Lee JC, Lee PH, Wang ST, Chen WJ. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Semin Cancer Biol.* 2005; 15 (4): 267–76. DOI: 10.1016/J.SEMCANCER.2005.04.003.
- Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16 (10): 619–34. DOI: 10.1038/NRC.2016.71.
- Youn J, Cho E, Lee JE. Association of choline and betaine levels with cancer incidence and survival: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 100–09. DOI: 10.1016/J.CLNU.2018.01.042.