

УДК 616.5-006.81

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-80-88

ИЗУЧЕНИЕ ОНКОСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ КОЖИ

А.А. Ахмедова, Е.М. Франциянц, И.А. Горошинская,
В.В. Позднякова, А.И. Шихлярова, Ю.А. Погорелова, И.В. Нескубина,
Н.Д. Черярина, О.В. Хохлова, Е.П. Лысенко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: amira.mira0109@mail.ru

Цель. Изучить в сравнительном аспекте уровень опухолеспецифических белков CD44 и S100, показателей белкового и липидного обмена в меланоцитарных новообразованиях кожи.

Материалы и методы. Объектом исследования были 100 образцов 10 % гомогенатов ткани меланомы кожи, невусов, перифокальной зоны и линии резекции. Уровень CD44, S100 определяли методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем на анализаторе ТЕСАН (Австрия). Содержание общего белка, холестерина, триглицеридов устанавливали на биохимическом анализаторе ChemWell (США).

Результаты. В тканях меланомы выявлено резкое увеличение уровня S100B, в 28 раз превышающего его значение в образцах здоровой ткани и невусов, а также достоверное, но менее выраженное увеличение уровня CD44, которое также наблюдалось в ткани невусов. Соотношение альбуминов и гамма-глобулинов в ткани меланомы и невусов было снижено в 3–6 раз по сравнению со здоровой тканью, а содержание холестерина и триглицеридов в меланоме незначительно превышало их содержание в здоровых тканях и невусах. Более чем двукратное увеличение фракции γ -глобулинов в опухолевой ткани меланомы на фоне снижения уровня альбуминов и отсутствия изменений других глобулинов, а также умеренное, но статистически значимое увеличение фракции γ -глобулинов в ткани невусов позволяют предположить, что изученные нами в качестве онкомаркеров белки S100B и CD44 относятся к фракции γ -глобулинов.

Выводы. Высокоспецифичное повышение уровня S100B в надосадочной жидкости гомогенатов ткани меланомы, а также менее специфичное увеличение CD44 в сочетании с доминированием фракции γ -глобулинов позволяют предположить, что подобное соотношение факторов является прогностически неблагоприятным признаком опухолевой прогрессии, что может быть важным при выборе персонализированной тактики лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, невусы, опухолеспецифические маркеры CD44 и S100, гомогенаты ткани опухоли, белковые фракции, холестерин, триглицериды.

Введение. В последние годы меланому относят к важнейшим проблемам общественного здравоохранения. Рост заболеваемости наблюдается во всем мире, в 2017 г. диагностировано 87 110 новых случаев инвазивной меланомы и 9730 случаев смертей от нее [1]. По данным российской статистики, злокачественные новообразования кожи занимают первое место в структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости: в 2016 г. их доля с учетом меланомы составила 14,2 %, без меланомы – 12,5 %. При этом прирост заболеваемости меланомой в России за послед-

ние 5 лет достиг 20 %. В 2016 г. выявлено 10 454 новых случая меланомы, в то время как в 2012 г. – 8723 [2]. Удельный вес больных с III–IV стадиями превышает 30 %. Меланома характеризуется агрессивным течением, средняя 5-летняя выживаемость на поздних стадиях развития опухоли составляет 18 %, а медиана продолжительности жизни – 7,8 мес. Считается, что развитие этой опухоли является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [3].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза ме-

ланомы, продолжают существовать трудности диагностики, классификации, прогностической оценки развития опухоли и выбора методов адекватного лечения. В связи с высоким метастатическим потенциалом меланомы и необходимостью длительного мониторинга пациентов до сих пор не обнаружено высокочувствительного и высокоспецифического маркера меланомы кожи.

На сегодняшний день в качестве онкомаркеров различных опухолей используют белки семейства S100, CD44, TA-90 и ряд других показателей. Однако большинство из них не информативны на ранних стадиях заболевания и могут быть использованы в качестве критериев прогрессирования опухолевого процесса только после выявления метастазов. Повышенный интерес вызывают белки S100 – группа кальций-связывающих белков с низкой молекулярной массой (10–12 кДа). Показана роль S100 в патогенезе и метастазировании рака, микроокружении опухоли, обсуждается перспективность их использования в качестве биомаркеров и прогностических факторов в онкологии [4]. В последние годы белки семейства S100 рассматриваются в качестве достаточно универсальных онкомаркеров, экспрессия которых характерна для раков различной локализации [5–8]. Однако сведений об исследовании новых, недавно идентифицированных белков семейства S100 у больных меланомой нам найти не удалось. Показано увеличение уровня S100A6 у больных меланомой при T2 и отсутствие накопления этого белка при других стадиях процесса [9].

На данный момент наиболее изученным биомаркером меланомы является белок S100B, представляющий собой димер с молекулярной массой 20 кДа, который состоит из двух мономеров – S100A1 и S100B. Он используется при патоморфологической диагностике меланомы в качестве стандартного иммуногистохимического маркера. Белок S100B выделяется злокачественными меланоцитами в кровь, где также может быть измерен. Следует отметить, что белок S100B не является специфическим для меланомы маркером. Этот протеин синтезируется также в нервных клетках головного и спинного мозга,

в скелетных мышцах, фагоцитах. Его повышение отмечается при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях, опухлях почек и некоторых разновидностях лейкозов, а также при заболеваниях почек и печени (в т.ч. метастазах различных опухолей в печень) [10].

Другим онкомаркером, нашедшим широкое применение, является CD44 – интегральный клеточный гликопротеин, рецептор гиалуроновой кислоты, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. Показано, что CD44 непосредственно связан с мобилизацией кальция и способствует процессу метастазирования меланомы, а также участвует в опухолеассоциированном воспалении [11, 12].

В клинической практике оценка уровня белков S100 и CD44 обычно осуществляется стандартно в сыворотке крови онкобольных. Представляет значительный интерес определение уровня этих онкомаркеров в самой опухоли, точнее в гомогенатах тканей меланомы и невусов, полученных при их хирургическом иссечении. Это позволяет повысить прогностическую значимость данных критериев в оценке пролиферативного потенциала самой опухоли в соотношении с особенностями ее биохимической среды. Определение уровня CD44 в ткани опухоли и ее микроокружении оказалось интересным при раке и полипах толстой кишки [13, 14].

Цель исследования. Сравнительная оценка содержания онкоспецифических маркеров CD44 и S100B и некоторых биохимических показателей белкового и липидного обмена в гомогенатах тканей меланомы, невусов, перифокальной зоны и линии резекции как информативных факторов для уточнения патогенеза меланоцитарных образований кожи и дифференциальной диагностики заболевания.

Материалы и методы. Было изучено 63 образца ткани меланомы кожи, перифокальной зоны опухоли и линии резекции, полученных при оперативном иссечении опухоли 23 больных с меланомой кожи $pT_{1-4}N_{0-1}M_0$, и 37 образцов ткани невуса, его перифокальной зоны и линии резекции от 14 пациентов. Тканью перифокальной зоны считали образцы кожи на расстоянии 1 см от видимого

края опухоли, а тканью по линии резекции – образцы кожи на расстоянии 2–3 см от видимого края меланомы или невуса. Для сравнения использовали образцы здоровой кожи, полученные при реконструктивно-пластических операциях пациентов без онкопатологии. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных.

Исследовали содержание специфических маркеров меланомы CD44 и S100 и некоторые биохимические показатели белкового и липидного обмена в надосадочной жидкости, полученной при центрифугировании гомогенатов изучаемых тканей. Использовали 10 % цитозоли, приготовленные на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Уровень опухолевых маркеров определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА-анализаторе Tecan (Австрия) с использованием стандартных тест-систем: Fujirebio (Швеция) и Bender MedSystems (США). Содержание общего белка, холестерина и триглицеридов определяли на биохимическом анализаторе Chem Well (США) унифицированными методиками с использованием наборов реактивов «Ольвекс Диагностикум» (г. Санкт-Петербург). Белковые фракции определяли в надосадочной жидкости турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Chem Well (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Для оценки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, на уровне статистической тенденции к значимости – при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты. Статистически значимое увеличение уровня S100B наблюдали во всех исследованных тканях больных меланомой. Наибольшее увеличение (в 28 раз ($p < 0,001$)) относительно здоровой кожи было характерно для опухолевой ткани меланомы. В перифокальной зоне меланомы уровень данного белка относительно здоровой кожи был повышен в 5,9 раза ($p < 0,001$), а на линии резекции – в 3,4 раза ($p < 0,01$). При этом содержание онкомаркера в ткани меланомы превос-

ходило его значение в перифокальной зоне в 4,7 раза и на линии резекции в 8,2 раза. Уровень статистической значимости в обоих случаях был максимальным ($p = 0,000000$). Содержание S100B в перифокальной зоне было на 72,6 % выше, чем в образцах ткани на линии резекции ($p < 0,02$) (табл. 1).

При невусах увеличение уровня S100B было значительно менее выраженным. Статистически значимое превышение уровня белка в здоровой коже выявлено только в ткани самого невуса – в 4,1 раза ($p < 0,05$). В перифокальной зоне невуса содержание S100B было на 84,3 % ниже, чем в самом невусе ($p < 0,00001$). Образцы ткани, полученные на линии резекции при иссечении невуса, оказались неоднородными: в 6 из 13 образцов уровень S100B был в 5,8 раза ($p < 0,0001$) выше, чем в здоровой ткани, и значимо не отличался от среднего уровня в невусах; в остальных 7 образцах увеличения уровня онкомаркера не отмечено (табл. 1).

В отличие от S100B, концентрация онкомаркера CD44 была сопоставима в тканях опухоли при меланоме и в невусах. В ткани меланомы увеличение CD44 составило 106,2 % ($p < 0,00001$), а в невусах – 48,4 % ($p = 0,05$) относительно здоровой кожи. При этом в опухолевой ткани меланомы уровень данного маркера был на 38,8 % выше, чем в невусах ($p < 0,01$). В перифокальной зоне и на линии резекции статистически значимого увеличения CD44 относительно здоровой кожи не наблюдалось ни при меланоме, ни в случае невусов. При меланоме уровень CD44 в ткани опухоли превышал концентрацию данного белка в перифокальной зоне на 70,2 % ($p < 0,0001$) и в ткани линии резекции на 102,9 % ($p = 0,000000$). В отличие от меланомы, при невусах отсутствовали значимые различия между тканями опухоли, перифокальной зоны и линии резекции (табл. 1).

Поскольку оба изученных нами маркера являются белками, интересно было сопоставить выявленные нами особенности их содержания в тканях опухоли и ее окружения при меланоме и невусах с концентрацией общего белка и белковыми фракциями в тех же образцах тканей.

Таблица 1

Содержание белка S100B и гликопротеина CD44 в тканях меланомы и невусов, нг/г ткани

Ткани	S100B	CD44
Здоровая кожа, n=7	1,240±0,304	14,71±1,85
Меланома		
Опухоль, n=16	34,732±4,720 p=0,000188	30,33±1,58 p=0,000009
Перифокальная зона, n=19	7,350±0,882 p=0,000883 p ₁ =0,000000	17,82±1,85 p ₁ =0,000016
Линия резекции, n=14	4,258±0,650 p=0,008794 p ₁ =0,000001 p ₂ =0,012863	14,95±1,7 p ₁ =0,000000
Невусы		
Опухоль, n=12	5,115±0,898 p=0,007420 p ₃ =0,000010	21,83±2,38 p=0,054278 p ₃ =0,004720
Перифокальная зона, n=12	0,803±0,159 p ₃ =0,000003	18,38±2,82
Линия резекции, n=13	3,719±0,998 а) 7,132±0,890 (n=6) p=0,000094 б) 0,794±0,216 (n=7) p ₄ =0,000013	15,48±2,98

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p₁ – относительно опухоли, p₂ – относительно перифокальной зоны, p₃ – между тканями меланомы и невусов, p₄ – между подгруппами. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Как видно из табл. 2, при меланоме содержание общего белка как в самой опухоли, так и в окружающих ее тканях значимо не отличалось от уровня в здоровой коже. В то же время его уровень в перифокальной зоне опухоли был выше, чем в образцах ткани, полученных на линии резекции, на 25 % (p=0,01).

В отличие от меланомы, во всех исследованных тканях при невусах содержание белка было статистически значимо ниже, чем в здоровой коже и соответствующих тканях больных меланомой: в ткани невуса – на 40,4 % относительно здоровой кожи и на 40,8 % относительно ткани меланомы (0,005 < p < 0,01); в перифокальной зоне невуса – на 57,7 % (p < 0,005) и 61,6 % (p < 0,00001) соответственно; в ткани линии резекции невуса – на 32,1 % (p < 0,01) ниже, чем в здоровой коже, и на

23,1 % (p < 0,05) ниже, чем в ткани линии резекции при удалении меланомы.

При анализе белковых фракций оказалось, что максимальные различия касались альбуминов и γ -глобулинов. Статистически значимое изменение процентного содержания фракции альбуминов было характерно только для опухолевой ткани меланомы, в которой уровень альбуминов снижался на 60,4 % относительно здоровой кожи и оказался ниже, чем в перифокальной зоне и на линии резекции меланомы, а также во всех тканях невусов, на 57,9–59,6 % с максимальным уровнем значимости (p=0,000000). При этом в опухолевой ткани меланомы происходило резкое увеличение фракции γ -глобулинов – в 2,5 раза по сравнению здоровой кожей и в 1,9–2,5 раза по сравнению с остальными тканями меланомы и невусов (p < 0,05).

Таблица 2

**Содержание общего белка и распределение белковых фракций
в тканях меланомы и невусов**

Ткани	Общий белок, мг/г ткани	Белковые фракции, %				К=альб./γ-глоб.
		альбумин	α-глобулин	β-глобулин	γ-глобулин	
Здоровая кожа, n=7	4,42±0,31	34,52±1,36	23,74±2,04	25,22±2,16	16,52±0,68	2,102±0,114
Меланома						
Опухоль, n=17	4,44±0,43	13,67±1,08 p=0,000000	21,36±0,61	23,12±0,61	41,82±1,00 p=0,000000	0,436±0,093 p=0,000000
Перифокальная зона, n=16	4,875±0,240	33,14±1,7 p ₁ =0,000000	26,73±0,65 p=0,077837 p ₁ =0,000001	22,98±0,57	17,15±1,65 p ₁ =0,000000	2,563±0,465 p ₁ =0,000064
Линия резекции, n=12	3,900±0,255 p ₂ =0,010978	32,600±1,299 p ₁ =0,000000	25,03±1,21 p ₁ =0,006791	21,67±0,83 p=0,075419	20,70±1,32 p=0,068401 p ₁ =0,000000	1,710±0,197 p ₁ =0,000001
Невусы						
Опухоль, n=12	2,633±0,349 p=0,007894 p ₃ =0,004715	32,61±0,65 p ₃ =0,000003	22,45±0,57	23,21±0,63	21,71±0,47 p=0,000021 p ₃ =0,000000	1,492±0,043 p=0,000017 p ₃ =0,000000
Перифокальная зона, n=9	1,871±0,458 p=0,001853 p ₃ =0,000003	33,86±0,53	25,51±0,61 p ₁ =0,001746	23,87±0,76	16,88±0,53 p ₁ =0,000002	2,024±0,080 p ₁ =0,000006
Линия резекции, n=9	3,000±0,251 p=0,004697 p ₂ =0,037730 p ₃ =0,023840	32,49±0,33 p=0,083365	23,81±0,97	23,89±0,39 p ₃ =0,041550	19,80±0,85 p=0,022794 p ₁ =0,049235	1,673±0,089 p=0,012809 p ₁ =0,063916 p ₂ =0,009781

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p₁ – относительно опухоли, p₂ – относительно перифокальной зоны, p₃ – между тканями меланомы и невусов. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Относительно здоровой кожи наблюдалась тенденция к повышению фракции γ-глобулинов в ткани линии резекции меланомы на 25,3 % (0,05 < p < 0,1) и повышение этой фракции в ткани невусов и на линии их резекции на 31,4 % (p < 0,0001) и 19,9 % (p < 0,05) соответственно.

Просматривалась лишь тенденция к повышению фракции α-глобулинов в перифокальной зоне меланомы на 12,6 % и тенденция к снижению фракции β-глобулинов в ткани линии резекции меланомы на 14,1 %. Для лучшей наглядности изменений фракционного состава белков, происходящих в раз-

ных тканях при меланоме и невусах, мы рассчитали коэффициент соотношения альбуминов и γ-глобулинов (K_{альб./γ-глоб.}). Относительно здоровой кожи этот показатель был снижен в опухолевой ткани меланомы в 4,8 раза (p=0,000000), в ткани невуса и его линии резекции – на 29 % (p < 0,0001) и 20,4 % (p < 0,02) соответственно. При этом данный коэффициент в опухолевой ткани меланомы был ниже в 3,4 раза (p=0,000000), чем в ткани невусов, в 4,6–5,9 раза (p < 0,0001) относительно перифокальных зон обоих новообразований и в 3,8–3,9 раза (p < 0,000001) относительно линии их резекции.

При изучении показателей липидного обмена (табл. 3) была выявлена слабо выраженная тенденция ($p=0,09$) к увеличению содержания холестерина в опухолевой ткани меланомы, где, однако, оно было выше, чем

в тканях перифокальной зоны и линии резекции, почти в 3 раза ($p<0,01$). В тканях невусов значимые изменения содержания холестерина отсутствовали.

Таблица 3

Содержание холестерина и триглицеридов в тканях меланомы и невусов, мг/г ткани

Ткани	Холестерин	Триглицериды
Здоровая кожа, n=7	0,132±0,080	0,197±0,004
Меланома		
Опухоль, n=21	0,303±0,047 $p=0,092426$	0,596±0,086 $p=0,001641$
Перифокальная зона, n=23	0,100±0,014 $p_1=0,000097$	0,330±0,095 $p_1=0,055401$
Линия резекции, n=19	0,111±0,034 $p_1=0,002418$	0,474±0,130 $p=0,054041$
Невусы		
Опухоль, n=14	0,205±0,040	0,423±0,079 $p=0,019797$
Перифокальная зона, n=12	0,153±0,038	0,308±0,052 $p=0,029208$
Линия резекции, n=11	0,192±0,040	0,203±0,045 $p_1=0,029394$ $p_3=0,056571$

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p_1 – относительно опухоли, p_3 – между тканями меланомы и невусов. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Содержание триглицеридов в опухолевой ткани меланомы и в ткани на линии резекции было увеличено относительно уровня в здоровой коже в 3 раза ($p<0,01$) и в 2,4 раза ($p=0,05$) соответственно, в ткани невуса и в его перифокальной зоне – в 2,1 и 1,6 раза ($p<0,05$) соответственно. При этом содержание триглицеридов в новообразованиях превышало их уровень в прилегающих тканях, что наблюдалось как при меланоме, так и при невусах (табл. 3).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что для опухолевой ткани меланомы характерно резкое увеличение уровня S100B, многократно превышающего его значения в здоровой коже и в других исследованных образцах ткани. Результаты наших исследований согласуются с данными

литературы, согласно которым уровень белка S100B в крови хорошо соотносится с клинической стадией меланомы, в связи с чем его определение в сыворотке крови предлагается использовать для прогноза и мониторинга лечения пациентов с диагностированной злокачественной меланомой [12, 15, 16].

Наибольшее различие в концентрации общего белка при меланоме и невусах было выявлено в перифокальной зоне, где разница достигала 2,6 раза, в то время как на линии резекции и в ткани опухоли его уровень различался в гораздо меньшей степени. В этом состояло его принципиальное отличие от других изученных онкомаркеров: содержание CD44 в перифокальной зоне и на линии резекции как меланомы, так и невусов не различалось, так же как не отличалось от его

уровня в здоровой коже, а многократное повышение уровня белка S100B было характерно лишь для опухолевой ткани меланомы.

При этом наблюдалось выраженное изменение фракционного состава белков, заключающееся в почти пятикратном снижении коэффициента соотношения альбуминовой и γ -глобулиновой фракций, что позволяет предполагать особую значимость нарушения иммунных процессов в ткани меланомы. В тканях невусов, а также в окружающих меланому тканях изменения всех изученных нами показателей белкового обмена были значительно менее выражены, чем в ткани меланомы, или отсутствовали совсем.

Выявленные различия в содержании триглицеридов в ткани опухоли и прилегающих к ней тканях при меланоме и невусах, а также в содержании холестерина при меланоме указывают на нарушение при неоплазии не только белкового, но и липидного обмена.

Увеличение лишь фракции γ -глобулинов в опухолевой ткани меланомы на фоне снижения альбуминов и отсутствия изменений других глобулинов позволяет высказать предположение о том, что изученные нами в качестве онкомаркеров белки S100B и CD44 относятся к фракции γ -глобулинов. С этим согласуется также умеренное, но статистически значимое увеличение уровня S100B,

CD44 и фракции γ -глобулинов в ткани невусов.

Заключение. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют прийти к заключению о наиболее высокой специфичности белка S100B в качестве онкомаркера меланомы. Установлено, что в опухолевой ткани меланомы происходит многократное повышение уровня S100B и менее значительное и специфичное увеличение CD44. Высокоспецифичное повышение уровня S100B в ткани меланомы может представлять интерес в качестве прогностического критерия развития процесса и определения персонализированной тактики лечения этого чрезвычайно агрессивного заболевания, что, однако, требует дальнейших исследований белков семейства S100 при меланоме на значительно большем клиническом материале с анализом зависимости уровня онкомаркера от стадии и клинической картины течения заболевания.

В отличие от рутинных исследований биомаркеров в крови, комплексная оценка концентрации белков непосредственно в гомогенатах тканей опухоли и прилегающих к ней зон позволяет уточнить сведения о патогенезе меланоцитарных образований кожи, что может способствовать повышению прогностической значимости онкомаркеров меланомы.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. 250.
3. Романова О.А. Ранняя диагностика и профилактика меланомы. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 96.
4. Chen H., Xu C., Jin Q., Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2014; 4 (2): 89–115.
5. Fei Fei, Jie Qu, Mingqing Zhang, Yuwei Li, Shiwu Zhang. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 73219–73239.
6. Ken Katono, Yuichi Sato, Makoto Kobayashi, Ryo Nagashio, Shinichiro Ryuge, Satoshi Igawa, Masaaki Ichinoe, Yoshiki Murakumo, Makoto Saegusa, Noriyuki Masuda. S100A16, a promising candidate as a prognostic marker for platinum-based adjuvant chemotherapy in resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 5273–5279. DOI: 10.2147/OTT.S145072.
7. Mingbing Xiao, Tao Li, Yifei Ji, Feng Jiang, Wenkai Ni, Jing Zhu, Baijun Bao, Cuihua Lu, Runzhou Ni. S100A11 promotes human pancreatic cancer PANC-1 cell proliferation and is involved in the PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 175–182.

8. Wang T., Huo X., Chong Z., Khan H., Liu R., Wang T. A review of S100 protein family in lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 476: 54–59. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.010.
9. Byström S., Fredolini C., Edqvist P.-H., Nyaiesh E.-N., Drobin K., Uhlén M. Affinity proteomics exploration of melanoma identifies proteins in serum with associations to T-stage and recurrence. *Transl. Oncol.* 2017; 10: 385–395.
10. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008; 12 (4): 198–204.
11. Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2013; 238 (3): 324–338. DOI: 10.1177/1535370213480714.
12. Rodríguez-Cerdeira C., Molares-Vila A., Carnero-Gregorio M., Corbalán-Rivas A. Recent advances in melanoma research via “omics” platforms. *Journal of Proteomics.* 2018; 188: 152–166.
13. Никителова Е.А., Кум О.И., Златник Е.Ю., Новиков И.А., Шапошников А.В., Петров Д.С. Тканевой уровень CD44+ клеток при раке толстой кишки. *Евразийский онкологический журнал.* 2016; 2: 371.
14. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Y., Novikova I.A., Shaposhnikov A.V., Tolmakh R.E. Local level of CD44+ cells in colon cancer. *J. Clinoncol.* 2015; 33: 5S.
15. Banfalvi T. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 164–169.
16. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Review. Mayo Clin. Proc.* 2011; 86 (10): 981–990.

STUDY OF TUMOR-ASSOCIATED MARKERS AND SOME BIOCHEMICAL INDICATORS IN MELANOCYTIC SKIN FORMATIONS

A.A. Akhmedova, E.M. Frantsiyants, I.A. Goroshinskaya,
V.V. Pozdnyakova, A.I. Shikhlyarova, Yu.A. Pogorelova, I.V. Neskubina,
N.D. Cheryarina, O.V. Khokhlova, E.P. Lysenko

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

e-mail: amira.mira0109@mail.ru

Objective. The purpose of the paper is to study and compare the level of tumor-associated proteins CD44 and S100, indicators of protein and lipid metabolism in melanocytic skin tumors.

Materials and Methods. The authors examined 100 samples of 10 % homogenates of skin melanoma tissue, nevi, perifocal zone and resection line. CD44 and S100 levels were determined by enzyme immunoassay using standard test systems on a TECAN analyzer (Austria). The levels of total protein, cholesterol, triglycerides were determined on a ChemWell biochemical analyzer (USA).

Results. A sharp increase in S100B level was detected in melanoma tissues, 28 times as high as in the samples of healthy tissue and nevi, as well as a significant, but less evident increase in the CD44 level, which was also observed in nevi tissue. The ratio of albumin and gamma globulins in melanoma and nevi tissues was 3–6 times lower if compared with healthy tissue, and the levels of cholesterol and triglycerides in melanoma were only a little higher than in healthy tissues and nevi. A more than double increase in the γ globulin fraction in melanoma tumor tissue with a decrease in albumin level and the absence of changes in other globulins, as well as a moderate but statistically significant increase in the γ globulin fraction in nevus tissue suggest that the tumor-associated S100B and CD44 markers belong to the γ -globulin fraction.

Conclusion. The highly specific increase in S100B level in the supernatant of melanoma tissue homogenates, as well as a less specific increase in CD44 combined with the γ -globulin fraction dominance, suggest that such a correlation is an adverse prognostic sign of tumor progression, which may be important while choosing personalized treatment strategies.

Keywords: skin melanoma, nevi, CD44 and S100 tumor-associated markers, tumor tissue homogenates, protein fractions, cholesterol, triglycerides.

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (red.) *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. 250 (in Russian).
3. Romanova O.A. *Rannyyaya diagnostika i profilaktika melanomy* [Early diagnosis and prevention of melanoma]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 96 (in Russian).
4. Chen H., Xu C., Jin Q., Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2014; 4 (2): 89–115.
5. Fei Fei, Jie Qu, Mingqing Zhang, Yuwei Li, Shiwu Zhang. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 73219–73239.
6. Ken Katono, Yuichi Sato, Makoto Kobayashi, Ryo Nagashio, Shinichiro Ryuge, Satoshi Igawa, Masaki Ichinoe, Yoshiki Murakumo, Makoto Saegusa, Noriyuki Masuda. S100A16, a promising candidate as a prognostic marker for platinum-based adjuvant chemotherapy in resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 5273–5279. DOI: 10.2147/OTT.S145072.
7. Mingbing Xiao, Tao Li, Yifei Ji, Feng Jiang, Wenkai Ni, Jing Zhu, Baijun Bao, Cuihua Lu, Runzhou Ni. S100A11 promotes human pancreatic cancer PANC-1 cell proliferation and is involved in the PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 175–182.
8. Wang T., Huo X., Chong Z., Khan H., Liu R., Wang T. A review of S100 protein family in lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 476: 54–59. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.010.
9. Byström S., Fredolini C., Edqvist P.-H., Nyaiesh E.-N., Drobin K., Uhlén M. Affinity proteomics exploration of melanoma identifies proteins in serum with associations to T-stage and recurrence. *Transl. Oncol.* 2017; 10: 385–395.
10. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008; 12 (4): 198–204.
11. Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2013; 238 (3): 324–338. DOI: 10.1177/1535370213480714.
12. Rodríguez-Cerdeira C., Molares-Vila A., Carnero-Gregorio M., Corbalán-Rivas A. Recent advances in melanoma research via “omics” platforms. *Journal of Proteomics.* 2018; 188: 152–166.
13. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Novikov I.A., Shaposhnikov A.V., Petrov D.S. Tkanevoy uroven' CD44+ kletok pri rake tolstoy kishki [Tissue level of CD44+ cells in colon cancer]. *Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2016; 2: 371 (in Russian).
14. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Y., Novikova I.A., Shaposhnikov A.V., Tolmakh R.E. Local level of CD44+ cells in colon cancer. *J. Clinoncol.* 2015; 33: 5S.
15. Banfalvi T. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 164–169.
16. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Review. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86 (10): 981–990.