

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-71-77



Биохимические показатели в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями с карциноидным синдромом

Н. В. Любимова, Ю. С. Тимофеев, А. В. Лебедева, Е. В. Артамонова, И. С. Стилиди, Н. Е. Кушлинский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Нина Васильевна Любимова biochimia@yandex.ru

Введение. Карциноидный синдром является наиболее частым функциональным синдромом у пациентов с нейроэндокринными опухолями. За манифестацию карциноидного синдрома отвечают более 40 биохимических факторов, среди которых наибольшее значение имеет серотонин. Исследование биохимических маркеров карциноидного синдрома и ассоциированной с ним карциноидной болезни сердца является актуальной задачей лабораторного обследования больных нейроэндокринными опухолями.

Цель исследования – анализ уровней и оценка диагностической эффективности хромогранина А (ХгА), серотонина, мозгового натрийуретического пропептида (proBNP) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями с различной клинической манифестацией, включая карциноидные синдром и болезнь сердца.

Материалы и методы. Обследованы 66 больных нейроэндокринными опухолями различных локализаций (поджелудочная железа – 24 случая, тонкая кишка – 21, толстая кишка – 6, легкие – 10, невыявленный первичный очаг – 5). У 38 пациентов обнаружены метастазы в печени. У 43 больных отмечены клинические проявления карциноидного синдрома, 16 имели признаки карциноидной болезни сердца. Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми донорами. Уровни ХгА, серотонина и PDGF-BB в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода в планшетном формате с использованием тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Eurodiagnostica, Швеция), Serotonin ELISA (IBL, Германия) и PDGF-BB ELISA Kit (Invitrogen, США). Анализ proBNP проводили на автоматическом анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария).

Результаты. При карциноидном синдроме медианы уровней ХгА, серотонина и proBNP были наиболее высокими и статистически значимо отличались от соответствующих показателей контрольной группы. Медиана PDGF-BB статистически значимо выше у больных с опухолями G₁, чем в группе контроля, в отличие от пациентов с опухолями G₂. Наибольшая диагностическая чувствительность в общей группе нейроэндокринных опухолей отмечена для ХгА (63,6 %) при специфичности 100 %. При карциноидном синдроме наиболее высокая диагностическая чувствительность была характерна для серотонина и ХгА (79 %). У пациентов с клиническими признаками карциноидной болезни сердца отмечалась большая диагностическая чувствительность для proBNP (93,8 %).

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности ХгА с наибольшей чувствительностью при распространенных формах и опухолях с высокой биологической активностью. Серотонин является чувствительным маркером карциноидного синдрома, ассоциированным с развитием кардиофиброза. Мозговой натрийуретический пропептид – высокочувствительный и специфичный маркер карциноидной болезни сердца. Наиболее высокие уровни PDGF-BB ассоциированы с большой степенью злокачественности нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: хромогранин А, серотонин, мозговой натрийуретический пропептид, тромбоцитарный фактор роста, нейроэндокринные опухоли

Для цитирования: Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Лебедева А. В. и др. Биохимические показатели в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями с карциноидным синдромом. Успехи молекулярной онкологии 2022; 9(4):71–77. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-71-77

Biochemical factors in the blood serum of neuroendocrine tumor patients with carcinoid syndrome

N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev, A. V. Lebedeva, A. V. Artamonova, I. S. Stilidi, N. E. Kushlinskii

N. N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Nina Vasilyevna Lyubimova *biochimia@yandex.ru*

Introduction. Carcinoid syndrome is the most common functional syndrome in patients with neuroendocrine tumors. More than 40 biochemical factors are responsible for the manifestation of carcinoid syndrome, among which serotonin is the most important. The study of biochemical markers of carcinoid syndrome and associated carcinoid heart disease is an important aim of laboratory examination in neuroendocrine tumors patients.

Aim. Analysis of levels and diagnostic efficiency evaluation of chromogranin A (CgA), serotonin, pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and platelet-derived growth factor (PDGF-BB) in the blood serum of neuroendocrine tumors patients with various clinical manifestations, including carcinoid syndrome and carcinoid heart disease.

Materials and methods. 66 patients with neuroendocrine tumors of various localizations were examined (pancreas – 24 cases, small intestine – 21, large intestine – 6, lungs – 10, unknown primary focus – 5). 38 patients had liver metastases. In 43 patients, a clinic of carcinoid syndrome was observed, 16 had signs of carcinoid heart disease. The control group consisted of 30 practically healthy people. Serum levels of CgA, serotonin, and PDGF-BB were determined by enzyme immunoassay in microplate format: Chromogranin A NEOLISA (Eurodiagnostica, Sweden), Serotonin ELISA (IBL, German), and PDGF-BB ELISA Kit (Invitrogen, USA). The proBNP analysis was performed on a Cobas e601 automated analyzer (Roche, Switzerland).

Results. In carcinoid syndrome, the medians of CgA, serotonin, and proBNP were the highest, differing statistically significantly from the control group. In patients with G₃ tumors, the median PDGF-BB was statistically significantly higher than in controls, in contrast to G₁ and G₂. The highest diagnostic sensitivity in the general neuroendocrine tumors group was in CgA – 63.6 %, with a specificity of 100 %. In patients with carcinoid syndrome, the highest diagnostic sensitivity was characteristic of serotonin and chromogranin A (79 %), while in patients with CAD clinic, proBNP had the highest sensitivity – 93.8 %.

Conclusion. The study revealed the high efficiency of CgA, with the highest sensitivity in common forms and tumors with high biological activity. Serotonin can be used in the diagnosis of carcinoid syndrome, associated with cardiofibrosis development. Pro-brain natriuretic peptide is a highly sensitive and specific marker of carcinoid heart disease. The highest levels of PDGF-BB are associated with a high grade of neuroendocrine tumors malignancy.

Keywords: chromogranin A, serotonin, pro-brain natriuretic peptide, platelet-derived growth factor, neuroendocrine tumors

For citation: Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Lebedeva A.V. et al. Biochemical factors in the blood serum of neuroendocrine tumor patients with carcinoid syndrome. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(4):71–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-71-77

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу неоплазий, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, для которых характерна биологическая активность, проявляющаяся в секреции широкого спектра различных соединений [1, 2]. Карциноидный синдром является наиболее частым функциональным синдромом у больных НЭО. Его клиническая манифестация крайне гетерогенна, начиная с легких, часто трудно диагностируемых симптомов и заканчивая тяжелыми проявлениями, значительно снижающими качество жизни пациентов, такими как неконтролируемая диарея или фибротические осложнения. В настоящее время идентифицированы более 40 секреторных продуктов, которые участвуют в патогенезе карциноидного синдрома [3–6].

Основным биохимическим фактором, связанным с развитием карциноидного синдрома, считается серотонин (5-гидрокситриптамин), представляющий собой биогенный моноамин, образующийся в процессе метаболизма триптофана [6–8]. При этом измененный метаболизм триптофана выявлен у всех пациентов с данным осложнением. Важно отметить, что в патогенезе карциноидного синдрома могут участвовать и другие вещества, такие как биогенные амины, полипептиды, факторы роста и простагландины, обуславливающие развитие клинической симптоматики, включающей приливы, секреторную диарею, бронхо-

спазмы, диспноэ и в конечном счете перитонеальный фиброз и кардиофиброз [6, 9].

Карциноидная болезнь сердца (КБС) является одним из самых опасных осложнений НЭО и проявляется в развитии выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности, обусловленной дисфункцией клапанов. При этом механизм ее развития остается до конца неизученным. Известно, что серотонин может стимулировать рост фибробластов и формирование соединительной ткани, что, в свою очередь, приводит к фиброзу клапанов сердца и перитонеальному фиброзу [10–12]. Биохимическая диагностика КБС, развивающейся у 50–60 % больных с карциноидным синдромом, крайне важна для выявления и оценки тяжести течения заболевания. В качестве маркеров КБС применяются N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (proBNP), а также серотонин и его производные, при этом гиперсекреция маркеров служит показанием для проведения эхокардиографического исследования [9, 12].

В последние годы активно изучают роль цитокинов и факторов роста в патогенезе НЭО и опухолеассоциированных синдромов, таких как карциноидный синдром и кардиофиброз [13, 14]. К факторам, вовлеченным в развитие процессов фиброза, относится семейство тромбоцитарных факторов роста (PDGF). По своей структуре PDGF является белковой молекулой, состоящей из 2 субъединиц, каждая из которых

может быть представлена одним из 4 типов цепей (A, B, C, D), формируя 5 изоформ: PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC и PDGF-DD. Среди них PDGF-BB наиболее доступен для иммуноферментного анализа [15]. Тромбоцитарный фактор роста считают одним из наиболее значимых факторов фиброза, в том числе кардиофиброза, описанных в литературе [13, 16]. Существуют экспериментальные данные об участии этого фактора в развитии фиброза при различных типах опухолей, включая нейроэндокринные. При этом PDGF вовлечен в аутокринную стимуляцию клеток опухоли, а также в аутокринную и паракринную регуляцию клеток стромы [14, 16]. Одно из исследований факторов роста при НЭО было посвящено экспрессии PDGF при опухолях желудочно-кишечного тракта нейроэндокринной природы [17]. До настоящего времени изучение PDGF ограничивается анализом экспрессии белка в тканях опухолей, при этом значение циркулирующих факторов в сыворотке крови остается малоизученным.

Цель исследования — анализ уровней и оценка диагностической эффективности ХгА, серотонина, proBNP и PDGF-BB в сыворотке крови больных НЭО с различной клинической манифестацией, включая карциноидный синдром и КБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 66 больных НЭО различных локализаций, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Выборка представлена 35 женщинами и 31 мужчиной, медиана возраста пациентов составила 58 лет (от 30 до 82 лет). Наиболее часто НЭО выявляли в поджелудочной железе (24 наблюдения) и тонкой кишке (21 наблюдение). Также в выборку включили 10 пациентов с НЭО легких, 6 — с НЭО толстой кишки, 5 — с НЭО из невыявленного первичного очага. У 43 больных отмечены клинические признаки карциноидного синдрома, причем у 16 выявлены признаки КБС. У 38 пациентов наблюдалось распространенное течение заболевания с метастазами в печени.

Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми донорами (без онкологических заболеваний), среди которых 16 женщин и 14 мужчин. Медиана их возраста составила 55 лет (от 28 до 80 лет).

Взятие крови проводили натощак из кубитальной вены с соблюдением всех необходимых для стандартного биохимического исследования требований, включая отмену приема антисекреторных препаратов за 7 дней до исследования. Уровни ХгА, серотонина и PDGF-BB в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом с использованием стандартизованных тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Eurodiagnostica, Швеция), Serotonin ELISA (IBL, Германия) и PDGF-BB ELISA Kit (Invitrogen, США). Анализ концентраций proBNP проводили с помощью элект-

рохемилюминесцентного метода на автоматическом анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария). Статистические расчеты выполняли в программах Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM) с использованием непараметрических методов исследования (критериев Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса и Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ ХгА, серотонина, proBNP и PDGF-BB в сыворотке крови больных НЭО общей группы относительно группы контроля (табл. 1). Медианы концентраций ХгА, серотонина и proBNP статистически значимо превышали соответствующие показатели в контрольной группе ($p < 0,05$), тогда как для PDGF-BB в общей группе НЭО различия не были статистически значимыми ($p = 0,22$).

Оценена связь уровней показателей с клинико-биологическими характеристиками, такими как функциональная активность опухоли, выражающаяся в наличии карциноидного синдрома и/или клинических признаков КБС, а также распространенности процесса (наличие метастазов в печени).

Так, при *карциноидном синдроме* медианы ХгА, серотонина и proBNP были наиболее высокими и статистически значимо отличались от медиан в контрольной группе ($p < 0,01$) и группе больных НЭО без признаков карциноидного синдрома ($p < 0,05$). Максимальная концентрация серотонина составила 3160 нг/мл и была выявлена у пациента с выраженной карциноидной симптоматикой. В группе больных без признаков карциноидного синдрома получены статистически значимые различия с группой контроля только для ХгА ($p = 0,01$), медианы серотонина и proBNP не отличались от медиан этой группы. Статистически значимых различий в концентрациях PDGF-BB в зависимости от наличия карциноидного синдрома выявлено не было.

При анализе связи концентраций изучаемых показателей с развитием КБС наиболее значимые результаты получены для proBNP. Так, медиана proBNP у больных с КБС (390 пг/мл) статистически значимо была выше ($p = 0,000001$), чем у больных без таковой (77,2 пг/мл), превышая ее более чем в 5 раз, при статистически значимых различиях в сравнении с медианой контрольной группы ($p = 0,00002$). Максимальный уровень proBNP при КБС достигал 2950 пг/мл, тогда как у пациентов без данной патологии — 341 пг/мл. При этом медиана концентраций proBNP в группе больных НЭО без признаков КБС не отличалась от медианы этого показателя контрольной группы ($p = 0,11$). В то же время медианы уровней серотонина и ХгА статистически значимо ($p < 0,0001$) отличались от этих медиан группы контроля как у пациентов с КБС, так и у пациентов без признаков кардиофиброза. Статистически значимых различий уровней PDGF-BB в зависимости от наличия признаков КБС выявлено не было ($p = 0,12$).

Таблица 1. Концентрации хромогранина А (ХгА), серотонина, мозгового натрийуретического пропептида (ProBNP) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в группах нейроэндокринных опухолей (НЭО) и контроля, Ме (интерквартильный размах)

Table 1. The concentrations of chromogranin A, serotonin, pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) and platelet-derived growth factor (PDGF-BB) in groups of neuroendocrine tumors (NETs) and in the control, Me (interquartile range)

Группа Group	ХгА, нг/мл Chromogranin A, ng/ml	Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	ProBNP, пг/мл ProBNP, pg/ml	PDGF-BB, пг/мл PDGF-BB, pg/ml
Общая группа пациентов с НЭО Total group of patients with NETs	182* (94–1400)	452* (145–1112)	140* (50–255)	7199 (5173–9883)
Карциноидный синдром: Carcinoid syndrome:				
есть present	729* (138–4779)	811* (344–1248)	213* (50–371)	6080 (4607–9843)
нет absent	86* (52–142)	167** (114–227)	69 (48–121)	9051 (5425–11300)
Карциноидная болезнь сердца: Carcinoid heart disease:				
есть present	2706* (600–17416)	1125* (537–1369)	390* (253–706)	5106 (4191–9803)
нет absent	125* (60–420)	194* (115–858)	77 (37–184)	8154 (5425–10530)
Метаастазы в печени: Liver metastases:				
есть present	759* (180–4995)	936* (441–1226)	212* (62–371)	6655 (4677–9844)
нет absent	89* (49–121)	147 (114–189)	88 (34–186)	7086 (5102–10167)
Локализация НЭО: NET location:				
поджелудочная железа pancreas	147* (60–2848)	136 (90–604)	163* (65–257)	8329** (5515–10167)
легкие lungs	99* (52–253)	206* (148–423)	72 (26–168)	9110 (3109–11870)
тонкая кишка small intestine	426* (180–2242)	1112* (748–1257)	152* (49–311)	5824 (4607–9883)
Степень дифференцировки НЭО: NET differentiation grade:				
G ₁	101* (67–796)	423** (67–1186)	69 (37–184)	5425 (4607–12330)
G ₂	313* (127–3927)	688* (123–1150)	184* (50–270)	6823 (5191–9724)
G ₃	155* (98–748)	384* (196–811)	108* (68–341)	8355* (6376–12910)
Контрольная группа Control group	54 (36–67)	138 (115–169)	50 (25–100)	5933 (4712–6264)

*Статистически значимые отличия от группы контроля ($p < 0,05$). **Отличия от группы контроля имеют характер статистической тенденции ($p = 0,05–0,1$).

*Statistically significant differences from the control group ($p < 0.05$). **Differences from the control group have a character of statistical tendency ($p = 0.05–0.1$).

Был проведен также сравнительный анализ концентраций маркеров в зависимости от распространенности опухолевого процесса. В группе больных с метастазами в печени уровни ХгА, серотонина и проBNP статически значимо превышали эти показатели как у пациентов группы контроля, так и у больных с локализованными формами НЭО ($p < 0,001$). При этом, если медианы концентраций ХгА у больных с локализованными формами отличались от медиан этих показателей группы контроля ($p = 0,04$), то для серотонина и проBNP статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, уровень ХгА

повышался как при локализованных, так и при распространенных формах НЭО, тогда как для серотонина и проBNP характерно его увеличение только при распространенных формах заболевания с поражением печени. Медианы концентраций PDGF-BB в зависимости от распространенности заболевания не различались.

При наиболее часто встречающихся в нашей выборке локализациях НЭО проводили дифференцированный анализ концентраций изучаемых показателей. Так, медианы уровней ХгА при всех указанных локализациях опухоли статически значимо отличались от этих показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

В то же время медианы концентраций серотонина в группах больных с поражением тонкой кишки ($p < 0,001$) статистически значимо превышали медианы группы контроля, а гиперсекреция proBNP наблюдалась в группах НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки. Медианы уровней PDGF-BB в группе пациентов с НЭО поджелудочной железы были выше, чем в контрольной группе, однако различия носили характер статистической тенденции ($p = 0,08$).

У большинства пациентов общей группы НЭО удалось провести статистический анализ связи концентраций изучаемых показателей в сыворотке крови со степенью злокачественности НЭО. Медианы концентраций ХгА и серотонина не зависели от степени злокачественности опухоли и были статистически значимо выше во всех анализируемых группах (G_1, G_2, G_3) относительно группы контроля ($p < 0,01$). Медианы уровней proBNP значимо превышали медиану этих показателей группы контроля только при G_2 и G_3 ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что медианы сыворо-

точных концентраций PDGF-BB не отличались от медиан контрольной группы при G_1 и G_2 , однако у больных НЭО со степенью злокачественности G_3 медиана этого показателя (8355 пг/мл) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (5934 пг/мл) ($p = 0,02$). Таким образом, увеличение концентрации PRGF-BB в сыворотке крови характерно только при НЭО высокой степени злокачественности.

При оценке *диагностической эффективности* изучаемых показателей приняты следующие пороговые концентрации: ХгА – 108 нг/мл, серотонин – 200 нг/мл, ProBNP – 160 пг/мл, PDGF-BB – 8700 пг/мл, полученные с учетом результатов определения в контрольной группе с использованием ROC-анализа (табл. 2).

В анализируемой выборке наибольшей диагностической чувствительностью в общей группе НЭО обладал ХгА – 63,6 % при специфичности в контрольной группе 100 %.

У больных с карциноидным синдромом наиболее часто повышались уровни серотонина (79,0 %)

Таблица 2. Частота превышения пороговых уровней хромогранина А (ХгА), серотонина, мозгового натрийуретического пептида (ProBNP) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в различных группах нейроэндокринных опухолей (НЭО) и в контрольной группе

Table 2. The frequency of exceeding the threshold level of the chromogranin A, serotonin, pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) and platelet-derived growth factor (PDGF-BB) in different groups of neuroendocrine tumors (NETs) and in the control group

Показатель Parameter	ХгА, нг/мл Chromogranin A, ng/ml	Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	ProBNP, пг/мл ProBNP, pg/ml	PDGF-BB, пг/мл PDGF-BB, pg/ml
Специфичность в контрольной группе, % Specificity in the control group, %	100	91	100	80
Частота повышения порогового уровня, %: Frequency of increased threshold level, %:				
общая группа НЭО total NET group	63,6	60,6	46,9	40,9
с карциноидным синдромом with carcinoid syndrome	79,1	79,0	60,4	29,5
без карциноидного синдрома without carcinoid syndrome	34,8	26,0	21,7	60,8
с карциноидной болезнью сердца with carcinoid heart disease	87,5	93,7	93,8	31,3
без карциноидной болезни сердца without carcinoid heart disease	53,2	46,8	29,7	44,6
с метастазами в печени with liver metastases	84,2	78,9	60,5	39,4
без метастазов в печени without liver metastases	30,3	20,0	35,0	40,4
Локализации НЭО, %: NET location, %:				
поджелудочная железа pancreas	54,2	33,3	50,0	54,1
легкие lungs	40,0	50,5	30,0	70,7
тонкая кишка small intestine	80,9	95,2	47,6	42,9
Степень злокачественности НЭО, %: NET malignancy grade, %:				
G_1	45,5	54,5	36,4	45,5
G_2	79,2	66,6	54,1	33,3
G_3	60,0	60,0	40,0	50,0

и хромогранина А (79,1 %). При этом у пациентов с клиническими признаками КБС максимальная диагностическая чувствительность была характерна для proBNP – 93,8 % при специфичности в контрольной группе 100 %.

Согласно данным, представленным в табл. 2, в группах больных с распространенными формами НЭО частота повышения уровней ХгА, серотонина и proBNP была более высокой (84,2; 78,9 и 60,5 % соответственно), чем при локализованных формах НЭО (30,3; 20,2 и 35,0 % соответственно). При этом частота повышения концентрации PDGF-BB не зависела от распространенности опухолевого процесса.

Наибольшая чувствительность ХгА и серотонина характерна для группы НЭО тонкой кишки (80,9 и 95,2 % соответственно), что может быть связано с особенностями секреторной активности клеток этого типа опухоли, а также распространенностью процесса. Наиболее высокая частота повышения уровня PDGF-BB (70,7 %) выявлена в группе НЭО легких.

Согласно полученным данным, ХгА показал высокую диагностическую чувствительность у больных НЭО, достигая максимальных значений в группе с карциноидным синдромом, а также при распространенных формах НЭО, что подтверждает его значение как основного универсального биохимического маркера НЭО [18–21].

Значение серотонина как маркера карциноидного синдрома подтверждается его высокими уровнями и частотой их повышения в группе больных с карциноидной симптоматикой, при этом наиболее выраженная его гиперсекреция характерна для пациентов с НЭО тонкой кишки [5, 18, 22, 23]. Необходимо отметить, что наблюдаемая у пациентов с КБС выраженная гиперсекреция серотонина подтверждает фундаментальные представления о его значении как ключевого фактора в развитии кардиофиброза, возникающего при карциноидном синдроме [6].

Проанализированные нами впервые данные пациентов с верифицированной КБС представляют особое значение в отношении proBNP как маркера диагностики и оценки течения этого тяжелого осложнения карциноидного синдрома. Высокие диагностические чувствительность и специфичность proBNP подтверждают, что он является важным маркером КБС, что согласуется с результатами ряда исследований [10, 12, 24].

Полученные нами сывороточные концентрации PDGF-BB позволяют предположить его связь с высокой степенью злокачественности опухолей, что подтверждают приведенные в литературе данные о высокой митогенной активности этого фактора и его участия в стимуляции опухолевого роста [13, 14, 16]. Для оценки перспектив исследования PDGF при НЭО требуется дополнительный анализ данных больших групп пациентов с НЭО с различными гистологическими характеристиками и биологической активностью и разной локализацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности ХгА при НЭО, при этом наибольшее повышение его концентрации характерно для распространенных форм заболевания, осложненных карциноидным синдромом. Серотонин является чувствительным маркером карциноидного синдрома, ассоциированным с развитием кардиофиброза, тогда как proBNP – высокочувствительным и специфичным маркером КБС. Уровни PDGF-BB ассоциированы со степенью злокачественности НЭО. Дальнейшие исследования на больших выборках с включением НЭО различных локализаций позволят более детально оценить диагностические возможности биологически активных соединений и их связь с клиническими особенностями и течением опухолей нейроэндокринной природы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aluri V., Dillon J.S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(3):669–77. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.004
- Hofland J., Kaltsas G., de Herder W.W. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev* 2020;41(2):371–403. DOI: 10.1210/endo/rev/bnz004
- Eriksson B., Oberg K., Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(1):33–8. DOI: 10.1159/000051853
- De Herder W.W. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):33–41. DOI: 10.1016/j.beem.2006.12.002
- Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A. et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009;38(8):876–89. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77
- Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E. et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(4):599–12. DOI: 10.1007/s11154-020-09547-8
- Jian B., Xu J., Connolly J. et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor-beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 2002;161(6):2111–21. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64489-6
- Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P.A. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(6):940–52. DOI: 10.1007/s00018-007-7377-3
- Hayes A.R., Davar J., Caplin M.E. Carcinoid heart disease: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):671–82. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.04.012

10. Bhattacharyya S., Toumpanakis C., Chilkunda D. et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107(8):1221–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.025
11. Grozinsky-Glasberg S., Grossman A.B., Gross D.J. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment – something in the way it moves. *Neuroendocrinology* 2015;101(4):263–73. DOI: 10.1159/000381930
12. Jin C., Sharma A.N., Thevakumar B. et al. Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. *Cardiology* 2021;146(1):65–73. DOI: 10.1159/000507847
13. Kong P., Christia P., Frangogiannis N.G. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(4):549–74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
14. Laskaratos F.M., Rombouts K., Caplin M. et al. Neuroendocrine tumors and fibrosis: an unsolved mystery? *Cancer* 2017;123(24):4770–90. DOI: 10.1002/cncr.31079
15. Fredriksson L., Li H., Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(4):197–204. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.007
16. Klinkhammer B.M., Floege J., Boor P. PDGF in organ fibrosis. *Mol Aspects Med* 2018;62:44–62. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.008
17. Chaudhry A., Papanicolaou V., Oberg K. et al. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Cancer Res* 1992;52(4):1006–12.
18. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):17–25. DOI: 10.1530/ERC-10-0280
19. Jun E., Kim S.C., Song K.B. et al. Diagnostic value of chromogranin A in pancreatic neuroendocrine tumors depends on tumor size: a prospective observational study from a single institute. *Surgery* 2017;162(1):120–30. DOI: 10.1016/j.surg.2017.01.019
20. Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2427–43. DOI: 10.1245/s10434-010-1006-3
21. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К. и др. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей. *Медицинский алфавит* 2019;17(2):19–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-19-22
22. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К. et al. The importance of chromogranin A in the diagnosis and prognosis of neuroendocrine tumors. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2019;17(2):19–22. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-19-22
23. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры сыворотки крови и мочи при обследовании больных нейроэндокринными опухолями. *Альманах клинической медицины* 2016;44(4):439–50. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450
24. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Biochemical markers of blood serum and urine in the examination of patients with neuroendocrine tumors. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine* 2016;44(4):439–50. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-05-2016-44-4-439-450
25. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К. и др. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. *Альманах клинической медицины* 2019;47(8):685–90. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-054
26. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К. et al. Chromogranin A and serotonin in evaluating the effectiveness of treatment of neuroendocrine tumors. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine* 2019; 47(8):685–90. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-05-2019-47-054
27. Korse C.M., Taal B.G., de Groot C.A. et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4293–99. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7047

Вклад авторов

Н.В. Любимова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
 Ю.С. Тимофеев: проведение иммуноферментного анализа, статистический анализ, написание текста статьи;
 А.В. Лебедева: сбор материала, проведение иммуноферментного анализа, написание текста статьи;
 Е.В. Артамонова: консультации пациентов;
 И.С. Стилиди: консультации пациентов, выполнение операций;
 Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, редактирование.

Authors' contributions

N.V. Lyubimova: study design, article writing;
 Yu.S. Timofeev: enzyme immunoassay performing, statistical analysis, article writing;
 A.V. Lebedeva: collecting of materials, enzyme immunoassay performing, article writing;
 E.V. Artamonova: patient consultations;
 I.S. Stilidi: patient consultations, execution of operations;
 N.E. Kushlinskii: study design, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Любимова / N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>
 Ю.С. Тимофеев / Yu.S. Timofeev: <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>
 А.В. Лебедева / A.V. Lebedeva: <https://orcid.org/0000-0001-5881-1795>
 Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
 И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>
 Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The local ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia approved the protocol of the study. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.08.2022. **Принята к публикации:** 20.09.2022.

Article submitted: 26.08.2022. **Accepted for publication:** 20.09.2022.