МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра ботаніки і методики викладання природничих наук

На правах рукопису

КАРП'ЮК АННА ОЛЕКСАНДРІВНА

МАРКЕРИ СА - 125, СА-15-3, ПСА В ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН

Спеціальність 091 Біологія

ОПП Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник:
ГОЛУБ
ВАЛЕНТИНА
ОЛЕКСАНДРІВНА,
кандидат с.-г. наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ
Протокол № 6
засідання кафедри ботаніки
і методики викладання природничих наук
від 08 грудня 2023 р.
Завідувач кафедри
доц. Зінченко М. О._____

ЛУЦЬК - 2023

Карп'юк А.О. Маркери СА - 125, СА-15-3, ПСА в діагностиці пухлин. – На правах рукопису. Луцьк, 2023. - 63 с.

Анотація

На сьогодні в Україні, як і в усьому світі, впродовж останніх десятиліть спостерігається ріст онкозахворюваності і складає 160 тисяч випадків щорічно. Значимість цієї проблеми можливо буде зростати у зв'язку із зростанням частки біологічних факторів, серед яких особлива роль відводиться онкогенним вірусам, яких відомо більше 150. Пухлинні маркери відкривають нові можливості в діагностиці вірусіндукованих онкологічних захворювань: вони дозволяють диференціювати злоякісні і доброякісні пухлини, визначати стадію захворювання. Тому визначення рівнів відповідних маркерів може бути вирішальним при виборі ефективного лікування. Мета дослідження: вивчення природи пухлинних маркерів та методику їх визначення при діагностиці онкопатологій у жителів Луцького району та м. Луцька. У першому розділі на основі вивчення інформаційних джерел проаналізовано питаня механізмів канцерогенезу, у тому числі вірусіндукованого; методів специфічної діагностики; історію відкриття пухлинних маркерів. Другий розділ містить характеристику об'єктів дослідження, а також основні положення методики досліджень та їх умови. У третьому розділі наведені результати серологічного моніторингу методом ІФА визначення онкомаркерів СА-125, СА-15-3, ПСА у жителів Луцького району та м. Луцька; з діагностичною метою для встановлення доброякісності пухлин простати проведений обрахунок відношення в ПСА до ПСА. Зроблений аналіз одержаних даних. За результатами досліджень є публікація. Загальні висновки з проведених досліджень наведені в кінці роботи, список використаної літератури містить 50 джерел.

Ключові слова: пухлинні маркери, СА - 125, СА-15-3, ПСА, ІФА, діагностика, населення

Karpiuk A.O. Markers CA - 125, CA-15-3, PSA in the diagnosis of tumors. - On the rights of the manuscript. Lutsk, 2023. - 63 p.

Abstract

Today, in Ukraine, as in the whole world, over the past decades, the incidence of cancer has been increasing and amounts to 160,000 cases annually. The importance of this problem will probably grow due to the increase in the share of biological factors, among which a special role is assigned to oncogenic viruses, of which more than 150 are known. Tumor markers open new possibilities in the diagnosis of virus-induced oncological diseases: they allow to differentiate between malignant and benign tumors, to determine the stage of the disease. Therefore, determining the levels of relevant markers can be crucial in choosing an effective treatment. The purpose of the study: to study the nature of tumor markers and the method of their determination in the diagnosis of oncopathologies in residents of the Lutsk district and the city of Lutsk. In the first chapter, based on the study of information sources, the question of the mechanisms of carcinogenesis, including virus-induced ones, is analyzed; specific diagnostic methods; the history of the discovery of tumor markers. The second section contains a description of the research objects, as well as the main provisions of the research methodology and their conditions. In the third section, the results of serological monitoring by the EIA method of determination of tumor markers CA-125, CA-15-3, PSA in residents of Lutsk district and the city of Lutsk are presented; for diagnostic purposes, to establish the benignity of prostate adenoma tumors, the ratio of free PSA to PSA was calculated. An analysis of the received data was made. There is a publication based on the research results. General conclusions from the conducted research are given at the end of the work, the list of used literature contains 50 urces.

Keywords: tumor markers, CA-125, CA-15-3, PSA, EIA, diagnosis, population

ЗМІСТ

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1.ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 8

1.1 Механізми канцерогенезу. Віруси в якості інфекційних чинників..... 8

1.2 Специфічна діагностика 25

1.3 Пухлинні маркери та їх клінічне значення……..... 28

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ …… 35

2.1 Умови проведення дослідження..……..……..35

2.2 Методика визначення пухлинних маркерів……..…..... 36

2.3 Інтерпретація результатів аналізу онкомаркерів……..……..39

2.4 Постановка імуноферментного аналізу……41

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ..... .47

3.1 Порівняльний аналіз виявлення вірусіндукованих пухлинних маркерів СА-125 та СА-15-25 в населення м. Луцька та Луцького району.....47

3.2 Стан виявлення пухлинних маркерів ПСА та вПСА чоловічого населення м. Луцька та Луцького району.....53

ВИСНОВКИ 58

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 59

ВСТУП

Актуальність. В усіх економічно розвинутих країнах проблема раку є однією найбільш важливих і водночас складних у сучасній медицині. Це зумовлено неухильним ростом захворюваності й смертності, труднощами своєчасної діагностики та недостатньою ефективністю лікування. Швидке зростання захворюваності на рак, який уражує найбільш діяльний і працездатний контингент населення має характер епідемічного лиха і стало не тільки медичною, але й народногосподарською, соціальною проблемою [8, 30, 33, 43].

На сьогодні в Україні, як і в усьому світі, протягом останніх десятиліть спостерігається ріст онкозахворюваності і на сьогодні складає 160 тисяч випадків.

Летальність від онкологічних захворювань скорочує тривалість життя чоловічої популяції України на 3,4 роки і жіночої на 2,5 роки, тобто вже сьогодні ця хвороба є важливою проблемою національної системи охорони здоров'я України. Значимість цієї проблеми можливо буде зростати у зв'язку з впливом на рівень захворюваності наслідків аварії на ЧАЕС та зростанням частки біологічних факторів, серед яких особлива роль відводиться онкогенним вірусам. Відомо більше 150 ДНК та РНК онкогенних вірусів [18, 31,35,45,50].

Пухлинні маркери відкривають нові можливості в діагностиці вірусіндукованих онкологічних захворювань: вони дозволяють диференціювати злоякісні і доброякісні пухлини, визначати стадію захворювання, і головне своєчасно виявляти і діагностувати рецидив. Тому визначення рівнів відповідних маркерів може бути вирішальним при виборі ефективного лікування. В результаті обстеження встановлюють обґрунтований діагноз злоякісної пухлини і класифікують хворобу по міжнародній класифікації TNM (T – розмір первинної пухлини, N – стан регіонарних лімфатичних вузлів, M – відсутність або наявність віддалених

метастазів). Після операції класифікація хвороби уточнюється.

Пухлинними маркерами називаються сполуки, які продукуються пухлинними клітинами або організмом у відповідь на розвиток пухлини. Пухлинні маркери відомі з 1928 року, коли була відкрита молекула хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), а потім встановлено її зв'язок з хоріокарциномою. На сьогодні в діагностиці онкозахворювання використовують біля десяти специфічних пухлинних онкомаркерів [13, 40, 46].

Мета роботи: вивчення природи пухлинних маркерів та методику їх визначення при діагностиці онкопатологій.

При виконанні даної роботи перед нами були поставлені такі ***завдання:***

1. Ознайомитись з літературними джерелами щодо механізмів канцерогенезу, в т.ч. вірусіндукованого; історію відкриття маркерів пухлин.

2. Методом ІФА провести визначення онкомаркерів СА-125, СА-15-3, ПСА у жителів Луцького району та м. Луцька із наступним аналізом одержаних даних.

3. З діагностичною метою, для встановлення злоякісних чи доброякісних пухлин простати, провести обрахунок відношення вільного ПСА/ПСА .

Об'єктом дослідження є онкомаркери СА-125 та СА-15-3, ПСА.

Предмет дослідження: серологічні методи дослідження онкомаркерів, зокрема ІФА.

Дослідження проводилось впродовж 2022-2023 років у серологічній лабораторії МедЛаб.

Особиста участь. Оскільки працюю на посаді лаборанта серологічної лабораторії МедЛаб**,** приймаю безпосередню участь у дослідженні проб на наявність трьох видів протипухлинних маркерів.

Практичне значення. При вивченні природи пухлинних маркерів та методики їх визначення при діагностиці онкопатологій встановлено, що

показники онкозахворюваності сільського та міського населення, слід зазначити, що мешканці сільських населених пунктів, як правило, звертаються за медичною допомогою на більш пізніх стадіях захворювання, ніж жителі міста, що свідчить про низький рівень обізнаності даної категорії населення і нагальну потребу посилення онкологічного нагляду за усіма верстами населення регіону.

Апробація роботи. Результати досліджень були оприлюднені при проведені VII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених, студентів та аспірантів Актуальні проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук (Луцьк, 10 листопада 2023 року). Опубліковані тези доповіді у збірнику матеріалів конференції:

Карп'юк А., Голуб В. Онкомаркери в діагностиці пухлин. *Актуальні проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук* : матеріали VII Міжнар. наук.практ. конф. (10 листопада 2023 р.) / відп. ред. Голуб Г.С., Зінченко М. О. Луцьк. С. 214 – 216..

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Механізми канцерогенезу. Віруси в якості інфекційних чинників.

Онкологічні захворювання людини відомі вже давно. У зв'язку з прогресом в медицині і скороченням кількості інфекційних захворювань, зросла медична і соціальна значущість пухлинних захворювань. Останнім часом відмічено абсолютне зростання їх кількості. У 1991 р. в Чеській Республіці онкологічні захворювання стали причиною смерті 23% чоловіків і 20% жінок, що є другою, найбільш частою причиною після серцево-судинних захворювань [13, 16, 45].

Рак - це хвороба, пов'язана з аномальним ростом і розвитком клітин. Як тільки порушуються біологічні механізми контролю, виникають пухлинні клітини.

Більшість клітин в зрілому віці знаходяться в кінцевій стадії диференціювання. На цій стадії збільшення кількості клітин приводить до гіперплазії або до неоплазії. Гіперплазією називається контрольований процес, при якому відбувається зростання кількості клітин, наслідком якого є збільшення об'єму органу або тканини. Неоплазія є процесом, при якому зростання кількості клітин пов'язане зі зниженням або повною відсутністю механізмів контролю. Неконтрольований клітинний поділ приводить до утворення аномальної маси тканини. Тобто до того, що відоме під назвою "пухлина".

Клітини пухлини можуть відрізнятися від нормальних клітин ферментативним апаратом, метаболічними змінами, втратою диференціації, підвищеною інвазивністю, втратою чутливості до медикаментів. Ці відмінності є наслідком не тільки неконтрольованого клітинного росту, але і атипового клітинного розвитку (наприклад, унаслідок численних генетичних мутацій в ході онкогенезу). В даний час відома обмежена кількість якісних

відмінностей між нормальними і раковими клітинами, кількісні відмінності виражені яскравіше. Багато з них залежить від стадії розвитку пухлини, яка корелює із ступенем диференціації клітин. Найбільш злоякісними є анапластичні пухлини. Доброякісні пухлини володіють низькою швидкістю росту.

Якщо хоча б один з двох основних процесів - диференціація або проліферація перестане регулюватися, з'являється ймовірність трансформації нормальних клітин в пухлинні [7].

Фенотипово експресія пухлинних клітин не відрізняється від нормальних. Найбільші відмінності між ними спостерігаються на різних стадіях проліферації. При цьому концентрація ряду біологічних сполук, зазвичай присутніх в кров'яному руслі (ферменти, білки плазми, гормони і метаболіти), може зростати, а тому їх використовують як пухлинні маркери з низькою специфічністю. При трансформації доброякісної пухлини в злоякісну відмінності в проліферації набувають яскраво вираженого характеру.

У прогресивній стадії хвороби до швидкої проліферації додається зниження диференціації клітин. Новими речовинами, які продукуються клітинами при цьому процесі, є раково-ембріональні білки або ектопічні молекули. У високих концентраціях з'являються сполуки, які відповідають фетальним тканинам і які не зустрічаються в зрілих тканинах. Поява таких пухлинних маркерів пов'язана з прогресуючою стадією розвитку пухлини, порушеною регуляцією росту і поганим прогнозом.

Канцерогенез – багатостадійний процес, який є результатом дії на людину різних чинників, як екзогенних (чинники навколишнього середовища і способу життя), так і ендогенних (генетичних, гормональних, імунологічних), а також їх взаємодії. Перехід від однієї стадії канцерогенезу в іншу також відбувається в результаті дії екзогенних і ендогенних чинників, які можуть як сприяти, так і протидіяти цьому процесу.

Критичною подією в процесі хімічного канцерогенезу є ковалентне зв'язування метаболітів канцерогенних речовин з ДНК і білками і утворення аддуктів канцероген-ДНК і канцероген-білок, які у свою чергу призводять до виникнення в клітинних генах точкових мутацій та інші пошкодження, в результаті яких відбувається активація онкогенів та інактивація генів-супресорів [2, 15, 41].

Дія канцерогенної речовини на людину може бути охарактеризована як за допомогою зовнішньої дози, тобто концентрації цієї речовини в навколишньому середовищі, так і внутрішньої дози, тобто його концентрації у внутрішньому середовищі організму (кров, сеча, лімфа), а також за допомогою біологічно ефективної дози. Біологічно ефективна доза є кількістю екзогенного канцерогену або його метаболіту, яка зв'язується з ДІЖ або білками. Рівень аддуктів ДНК в тканині-мішені, крові і сечі залежить від багатьох змінних, таких як зовнішня доза канцерогену, абсорбція і розподіл канцерогену в організмі, метаболічна активація канцерогенної речовини, хімічна стабільність метаболітів і аддуктів ДІЖ, ефективність репарації і реплікації ДНК. Таким чином, цей маркер, на відміну від маркерів зовнішньої і внутрішньої дози, відображає також й індивідуальні особливості організму. Аддукти ДНК дозволяють точніше прогнозувати подальший ризик розвитку раку, ніж зовнішня і внутрішня дози. Але цей маркер є короткочасним, оскільки аддукти досить швидко віддаляються з організму [9 ,19 , 24].

Маркери раннього біологічного ефекту, що відображають пізніші етапи процесу канцерогенезу, які характеризуються ушкодженням генетичного апарату клітини і в результаті приводять до активації онкогенів і інактивації генів-супресорів, більш постійні. До них відносяться цитогенетичні маркери ранніх стадій канцерогенезу – поява в клітинах мікроядер, хромосомних аберацій, сестринського хроматидного обміну і т.д. Недоліком маркерів ранньої біологічної відповіді є їх не специфічність. В свою чергу продукти

ДІЖ утворюються з конкретними канцерогенними речовинами і по ним можна ідентифікувати речовини, які привели до пошкодження ДНК. Адукти ДНК описані з багатьма канцерогенними речовинами, у тому числі адукти ПАВ-ДНК, БЕНЗОПІРЕН-ДНК, АФЛАТОКСИН-ДНК, АМІНОБІФЕНІЛ-ДНК, NNN-ДНК, NNK-ДНК та ін. Маркерами пізніших стадій канцерогенезу є онкогени і гени-супресори, які можна виявити як в тканинах-мішенях, так і в інших тканинах [1, 32].

За останні роки досягнуті разючі успіхи у вивченні молекулярної біології раку. Вивчено і охарактеризовано безліч онкогенів і генів-супресорів, активація або інактивація яких є необхідною подією в процесі канцерогенезу. Величезний інтерес з точки зору профілактики і ранньої доклінічної діагностики раку представляє інформація про специфічність генетичних змін, викликаних дією конкретних канцерогенних речовин. Крім того, для різних форм злоякісних новоутворень (ЗН) відмічена специфічність спектру мутацій і інших пошкоджень, а також їх локалізації в клітинних онкогенах і генах-супресорах. Наприклад, при раку легені спектр мутацій в гені-супресорі *p53* відрізняється залежно від того, палив або не палив пацієнт. У більшості хворих гепатоцелюлярним раком, що проживають в регіонах, де основними чинниками ризику є вірус гепатиту В і афлатоксин, мутації в гені-супресорі *p53* локалізуються в кодоні 249. А в регіонах, де афлатоксин не є чинником ризику, подібних генетичних змін не виявлено. У клітинах раку товстої кишки, пухлин мозку, сарком – в p53 високий відсоток так званих спонтанних точкових мутацій в парі цитозин-гуанідин. Відсоток спонтанних мутацій в p53 низький при раку легень, сечового міхура і стравоходу. При цих формах ЗН переважають мутації, швидше за все пов'язані з пошкодженням ДНК канцерогенними речовинами, що містяться в тютюновому димі. Подібні мутації при раку легень виявляються в 75% випадків, а при раку товстої кишки – в 20% [44].

На прикладі раку товстого кишечнику людини показано, що прогресивне

накопичення пошкоджень в онкогенах і генах-супресорах приводить до прогресії пухлини і зрештою до її малігнізації і метастазування. Для трансформації нормальної клітини в пухлинну необхідна наявність пошкоджень як мінімум в 4-5 генах. Одні генетичні зміни відбуваються на ранніх стадіях, інші – на пізніших. Наприклад, делеція хромосоми 17p, яка вказує на мутацію в *p53,* зазвичай має місце в карциномах і великих проліферуючих аденомах, тоді як мутації в онкогені RAS є ранньою подією в процесі канцерогенезу в товстому кишечнику людини і зустрічається в 50% випадків аденом розміром більше 1 см [38, 47].

Епідеміологія та етіологія пухлин людини вивчена досить добре. В результаті експериментальних і епідеміологічних досліджень показано, що переважна більшість пухлин людини не є спадковими, за винятком рідких генетичних синдромів. Спадковість більшою мірою впливає на індивідуальну схильність до розвитку раку, визначаючи особливості метаболізму канцерогенних речовин і здатність репарувати ДНК [20].

Генетичні зміни, які успадковуються і з високою вірогідністю приводять до розвитку раку, зазвичай виражаються в мутаціях одного алеллю гена-супресора. Ідентифіковані ряд генів-супресорів, мутації яких приводять до розвитку спадкових і сімейних форм злоякісних пухлин. До таких генів відносять ген ретинобластоми (Rb) – при мутації якого розвивається вроджена форма ретинобластоми; ген-супресор p53, вроджені мутації якого є причиною синдрому первинно-множинних пухлин Лі-Фраумені; гени раку молочної залози BRCA1, BRCA2, успадковані пошкодження яких підвищують ризик не лише раку молочної залози, але і раку яєчників; ген аденоматозного поліпозу товстої кишки (APC); ген нейрофіброматозу (NF1) та інші. Відносний ризик (ВР) розвитку того або іншого пухлинного синдрому у людей з природженими мутаціями в генах-супресорах дуже великий і може зростати в 1000-10 000 разів, а у ряді випадків вірогідність

розвитку раку досягає 100%. Проте, частота самого цього явища, тобто наявність вроджених мутацій, дуже низька і зустрічається не частіше 1-5 випадків на 100 000 живонароджених немовлят. Відповідно низька частка злоякісних пухлин, етіологічно пов'язаних з подібними генетичними подіями [11, 46].

В той же час за ознакою схильності до розвитку раку (визначається генами, відповідальними за метаболізм канцерогенних речовин, їх активацію, детоксифікацію і репарацію ДНК) населення поліморфне. Несприятливий фенотип може зустрічатися в 30-50% населення. Проте ВР розвитку раку у зв'язку з несприятливим фенотипом відносно невеликий і рідко перевищує 5-10%). Найбільш вивченими ферментами, що впливають на метаболізм канцерогенних речовин, є ферменти цитохрому Р450, які активують цілий ряд канцерогенних речовин. Так, наприклад, був виявлений зв'язок між наявністю маркера CYP1A1 і підвищеним ризиком раку легень. CYP1A1 – одна з ізоформ цитохрому Р450, яка активує поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ). Відсутність активності ферменту GSTM1 (глютатіон-5-трансфераза MI), який бере участь в детоксифікації канцерогенних речовин, також приводить до підвищення ризику раку легень. Фермент CYP2D6 бере участь в метаболізмі табакспецифічних нітрозосполук, таких як нітрозонорнікотин (NNK), підвищуючи його активність. Відповідно у людей з нуль-фенотипом по гену, що кодує цей фермент, знижений ризик розвитку раку легень пов'язаного з курінням. По активності N-ацетилтрансферази - ферменту, що бере участь в детоксифікації канцерогенних речовин, популяція може бути розділена на «швидких» і «повільних» ацетиляторів.

В повільних ацетиляторів підвищений ризик раку сечового міхура і легень, пов'язаний з професійною експозицією ароматичними амінами. Крім того, значний вплив на процес канцерогенезу, викликаного алкілюючими агентами, надає фермент обалкіл-деоксигуанін-ДНК-алкілтрансфераза, який визначає здатність ДНК до репарації і реплікації. Цей фермент впливає на

ризик розвитку інших пухлин у хворих, що отримували хіміотерапію алкілюючими препаратами [23, 25, 27].

Дослідження в області епідеміології раку показали, що причина 90-95% ЗН – канцерогенні чинники навколишнього середовища і способу життя. Серед них куріння є причиною 30% всіх ЗН, особливості харчування – 35% , інфекційні агенти – 20%, професійні канцерогени – 4-5%), іонізуюче випромінювання – 4-5%), ультрафіолетове випромінювання – 2-3%, споживання алкогольних напоїв – 2-3%, забруднення атмосферного повітря - 1-2%. репродуктивні чинники – 4-5%, низька фізична активність – 4-5% [3].

Куріння є безпосередньою причиною розвитку раку порожнини рота і глотки, стравоходу, гортані, легень, підшлункової залози, ниркових мисок, сечового міхура, і відноситься до першої групи чинників, канцерогенність яких для людини доведена [7]. До складу тютюнового диму входить декілька десятків канцерогенних речовин, у тому числі ПАВ, леткі нітрозосполуки, табакспецифічні нітрозоамини і багато інших, кожна з яких віднесене до групи доведених (група 1) або підозрілих (група 2а) на канцерогенність речовин. Атрибутивний ризик, тобто відсоток всіх випадків раку, етіологічно пов'язаних з курінням, різний для різних форм ЗН. Наприклад, безпосередньою причиною 90-95% раку легень у чоловіків є куріння [48].

На підставі декількох десятків епідеміологічних досліджень, проведених за останніх 10-15 років, можна зробити висновок, що пасивне куріння також є канцерогенним для людини. ВР раку легень у непалячих жінок, чоловік яких палить, рівний 1,7 [48]. Агентство по захисту навколишнього середовища США прийшло до висновку, що пасивне куріння відповідальне за 3000 випадків раку легень в рік і що ВР раку легень, пов'язаний з курінням, рівний 1,3.

Таким чином, куріння є найважливішою причиною розвитку ЗН. Зниження частоти куріння серед населення деяких розвинених країн, наприклад Великобританії і США, вже привело до зниження захворюваності і смертності від раку легень і інших форм раку, етіологічно пов'язаних з

курінням.

Харчування теж відіграє важливу роль в етіології злоякісних пухлин [3]. Принаймні, одна третина всіх злоякісних пухлин пов'язана з харчуванням. Зв'язок між особливостями харчування і захворюваністю злоякісними пухлинами була вперше показана в кореляційних дослідженнях. Було виявлено, що споживання жирів (особливо тваринних), м'яса і молока на душу населення і кількість споживаних калорій позитивно корелюють із захворюваністю раком товстої кишки, молочної залози, простати [8].

Експериментальні дослідження показали, що обмеження споживання калорій, а також насичених жирів тваринного походження інгібує процес канцерогенезу, що індукується канцерогенними хімічними речовинами. Механізм інгібування пухлинного росту, пов'язаний з обмеженням споживаних калорій, можна пояснити зниженням проліферації клітин і стимулюванням апоптозу, посиленням репарації ДНК, зниженням утворення вільних радикалів і, відповідно, пошкодження ними клітин, зміною гормонального профілю, зокрема, зниженням рівня як загального, так і вільного естрадіолу [18].

Зв'язок між споживанням тваринних жирів і ризиком раку товстої кишки, молочної залози, простати і легень була показана в багатьох аналітичних епідеміологічних дослідженнях [2,22]. Проте аналітичні епідеміологічні дослідження подальших років, в яких використовувалися точніші методи оцінки споживання жирів і інших нутрієнтів, а також вдосконалені методи статистичного аналізу не виявили підвищення ризику захворювання на рак цих органів, пов'язаного з високими рівнями споживання жирів взагалі і насичених жирів зокрема. Висловлюється припущення, що в тих дослідженнях, в яких такий зв'язок виявлений, швидше за все не вдалося відокремити ефект споживання енергії від ефекту споживання жирів. Як вже згадувалося вище, жир є найбільш енергоємним харчовим продуктом і велика частка споживаних людиною калорій (більше 40%), особливо в розвинених країнах, представлена жирами [48].

Гіпотеза про захисну роль клітковини була сформульована англійським лікарем Беркитом на підставі спостережень в Африці, де захворюваність раком товстого кишечнику низька, а споживання продуктів харчування з високим вмістом клітковини висока. Передбачається, що у людей, які вживають багато клітковини, збільшена маса фізіологічного стільця, що веде до зниження в товстому кишечнику концентрації канцерогенних речовин. Більшість аналітичних епідеміологічних досліджень підтвердили гіпотезу про протекторний ефект клітковини, проте з'ясувалося, що захисним ефектом володіє клітковина, джерелом якої є овочі і фрукти, а не крупи і хліб. Цей захисний ефект може бути також результатом впливу вітамінів, індолів, інгібіторів протеаз і інших компонентів фруктів і овочів, а не клітковини.

Захисний вплив проти розвитку злоякісних пухлин у людини при споживання овочів і фруктів доведений для раку порожнини рота і глотки, стравоходу, легень, шлунку, ободової і прямої кишки, гортані, підшлункової залози, молочної залози і сечового міхура [6]. Вираженим захисним ефектом володіють цибуля і часник. Овочі і фрукти містять активні речовини, які в експерименті на лабораторних тваринах інгібують розвиток пухлин. До них насамперед відносяться вітаміни С, Е, бета-каротин, селен, антиоксидантними властивостями володіють вітамін А, фолієва кислота, а також фітоестрогени (ізофлавіноли), флавоноїди, такі як кверцитин, індоли і т.д. [5, 24].

Вітамін А відіграє провідну роль в диференціюванні клітин, що послугувало підставою для гіпотези про те, що він може бути інгібітором канцерогенезу. Попередниками вітаміну А є каротиноїди. Аналітичні епідеміологічні дослідження підтвердили протекторний ефект каротиноїдів і в меншій мірі вітаміну А. Вживання вітаміну А і каротиноїдів знижує ризик раку легень, гортані, стравоходу, шлунку, молочної залози, сечового міхура, шийки матки. Не дивлячись на досить переконливі дані аналітичних епідеміологічних досліджень про протекторний вплив каротиноїдів і бета-

каротину, контрольовані рандомізовані (випадкова вибірка) дослідження, в яких вивчався ефект бета-каротину для профілактики раку, не дали очікуваного результату.

Вітамін С є антиоксидантом, а також інгібує ендогенне утворення в шлунку нітрозамінів з амінів, що поступають з їжею, і нітриту. У ряді досліджень методом «випадок-контроль» показано, що у людей, які споживають багато вітаміну С (з їжею), понижений ризик раку порожнини рота, гортані, легень, стравоходу, шлунку і шийки матки. Проте, залишається до кінця невідомо, чи володіє протекторним ефектом сам вітамін С, чи інші компоненти фруктів і овочів, до складу яких він входить [3].

Вітамін Е також є потужним антиоксидантом. Результати епідеміологічних досліджень, в яких вивчався вплив споживання вітаміну Е з їжею і його концентрації в крові досить суперечливі. Проте, слід зазначити, що в дослідженнях, де вивчався зв'язок з концентрацією в крові вітаміну Е, була показана зворотна залежність між рівнем вітаміну Е і ризиком виникнення злоякісних пухлин (особливо тих, які причинно не пов'язані з курінням) [48].

На даний час наших знань недостатньо для того, щоб точно вказати на всі компоненти харчування, які стимулюють розвиток раку, або навпаки, знижують ризик його розвитку. Проте, не викликає сумніву, що зміна харчування у бік збільшення споживання овочів, зелені і фруктів та зменшення споживання калорій приводить до зниження захворюваності злоякісними пухлинами [5,12].

Споживання алкогольних напоїв. Надмірне споживання міцних спиртних напоїв підвищує ризик розвитку раку порожнини рота, глотки, гортані, стравоходу, печінки, підшлункової залози і шлунку [21]. На підставі більше десятка аналітичних епідеміологічних досліджень, проведених за останні десять років, можна передбачити, що алкоголь підвищує і ризик раку молочної залози. ВР злоякісних новоутворень, пов'язаний із споживанням

алкогольних напоїв, може бути дуже високий. Відмічений синергізм між канцерогенним ефектом споживання міцних спиртних напоїв і курінням. Наприклад, в дослідженні методом «випадок-контроль» показано, що ВР раку кардіального відділу шлунку у чоловіків, які споживали горілку і палили, рівний 5,5, що значно вище ВР, пов'язаного із споживанням горілки серед некурців чоловіків, який дорівнював 3,3.

На підставі існуючих експериментальних і епідеміологічних даних робоча група [35] прийшла до висновку, що споживання алкогольних напоїв є канцерогенним для людини, і віднесла цей чинник до 1 групи доведених канцерогенів. У експериментальних дослідженнях етанол як такий не є канцерогеном. Проте він грає роль промотору канцерогенезу. Швидше за все, подібний ефект спирту можна пояснити його здатністю підвищувати проникність клітинних мембран.

Професійні чинники. Епідеміологічні дослідження показали, що декілька десятків речовин, вживаних в промисловості та промислових процесах підвищують ризик розвитку ЗН у людини, і на цій підставі вони були віднесені МАЇР до групи 1, тобто до чинників канцерогенність яких для людини доведена. Необхідно відзначити, що в тих випадках коли на підставі наявних даних неможливо виділити конкретну речовину, що володіє канцерогенним ефектом, прийнято класифікувати виробничий процес як канцерогенний, якщо зайнятість на ньому приводить до підвищення ризику ЗН. Наприклад, канцерогенність гумової промисловості швидше за все зв'язана з використанням 2-нафтиламіну, канцерогенність якого для людини доведена. Підвищений ризик раку легень у робітників-шахтарів, зокрема тих, які добувають радіоактивну руду, пов'язаний з дією підвищених концентрацій в шахтах радону. Окрім того, шахтарі піддаються дії таких чинників, як кремнієвий пил і миш'як. У робітників взуттєвої промисловості підвищений ризик лейкозу і лімфом, що швидше за все пов'язане з експозицією бензолу. У працівників деревообробної промисловості, значно

підвищений ризик раку носа і носових пазух. Даних про конкретні канцерогенні речовини, що впливають на робітників таких виробництв, немає. Швидше за все, пил, що виникає в результаті обробки дерева, спричинює подразнювальний вплив на слизову оболонку і стимулює проліферацію епітелію [8].

Як було відмічено вище, є експериментальні дані щодо канцерогенності багатьох хімічних речовин і виробництв. Проте цих даних недостатньо, щоб їх віднести до групи 1 речовин і виробництв, канцерогенність яких для людини можна вважати за доведену. Ряд цих речовин і виробничих процесів віднесені до групи 2а, що включає речовини, канцерогенність яких доведена в експерименті, але для їх включення в групу 1 недостатньо епідеміологічних даних. Такі виробництва вимагають додаткового епідеміологічного вивчення.

Канцерогенні професійні чинники рідко представлені у вигляді однієї певної речовини. Частіше ми маємо справу з складними сумішами, не всі складові частини яких відомі. У зв'язку з цим, вкрай важливо ідентифікувати речовини і чинники, які відповідальні за канцерогенність того або іншого виробництва.

Епідеміологічне дослідження захворюваності і смертності працівників поліграфічної промисловості продемонструвало достовірне підвищення ризику смерті від раку підшлункової залози в професійній когорті складачів-чоловіків, що контактували з парами і пилом неорганічного свинцю. Серед робітників палітурних робіт, які піддавалися дії парів клеїв і паперового пилу, спостерігалося статистично достовірне підвищення ризику смерті від раку стравоходу і яєчника [48].

Відсоток випадків раку, причинно пов'язаного з професійною діяльністю, оцінити важко, але за наявними даними, він складає 4-5% всіх ЗН. Проте, цей відсоток може бути вищим в регіонах з розвиненою промисловістю і слабким гігієнічним наглядом. ЗН професійного походження, особливо коли причина встановлена, легше піддаються

профілактиці за допомогою відповідних технологічних заходів і мір захисту, чим ЗН, не пов'язані з професійною діяльністю.

Інфекційні агенти. У етіології ЗН важливу роль відіграють інфекційні агенти. На підставі оцінки даних, отриманих в результаті експериментальних, молекулярно-біологічних і епідеміологічних досліджень МАЇР класифікувало як канцерогенні для людини (група 1) віруси гепатиту В і С, вірус папіломи людини 16 і 18 типів, вірус Т-клітинного лейкозу дорослих, вірус Епштейна-Барра, вірус імунодефіциту людини, Helicobacter pylori, а також паразити Schistosoma hematobium і Opistorchis viverini [1, 35].

Віруси гепатиту В і С (ВГВ і ВГС). Результати більше як десяти досліджень показали, що хронічна інфікованість ВГВ в сто і більше разів підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярного раку. Дослідження методом «випадок-контроль» також виявили зв'язок між серологічним тестом інфікованості ВГВ і ризиком раку печінки.

Для оцінки ефективності вакцини проти ВГВ в профілактиці раку в Гамбії проводиться інтервенційне контрольоване проспективне дослідження. В той же час в багатьох країнах Африки і Південно-східної Азії прийнята практика масової вакцинації новонароджених. У західних країнах рекомендується тестування всіх вагітних жінок, а немовлятам, народженим від HbsAg-позитивних жінок, проводиться вакцинація [16].

Результати проспективних досліджень і досліджень методом «випадок-контроль» показали, що наявність антитіл до ВГС підвищує ризик гепатоцелюлярного раку. Величина ВР в роботах, що використали тест-системи нового покоління, була в межах 50. В даний час ведеться робота над вакциною проти ВГС, яка після відповідного тестування може бути використана для профілактики раку печінки [31].

Вірус папіломи людини (ВПЧ). Дескриптивні епідеміологічні дослідження виявили кореляцію між захворюваністю раком шийки матки і частотою інфікованості ВПЧ (зокрема, вірусами родини Papovaviridae).

Відсоток ВПЧ-позитивних жінок значно вищий серед популяції з високою захворюваністю раком шийки матки, чим серед популяції з низькою захворюваністю. ВПЧ 16 і 18 типів виявляються в переважній більшості випадків раку шийки матки. При інвазивному раку ВПЧ виявляється більш ніж в 90% випадків. Переконливі докази етіологічної ролі ВПЧ в етіології раку шийки матки отримані в проспективних епідеміологічних дослідженнях і дослідженнях методом «випадок-контроль» [25, 42].

Вірус Епштейна-барра (ВЕБ). Ним інфіковано більше 90% всього дорослого населення. Тому виявлення ВЕБ-антитіл в крові або ВЕБ в пухлині є недостатнім для доказу ролі цього вірусу в етіології пухлини. У сероепідеміологічних дослідженнях зазвичай проводяться порівняння титрів антитіл до тих або інших антигенів ВЕБ.

Першою злоякісною пухлиною, для якої була доведена етіологічна роль ВЕБ була лімфома Беркита. З ВЕБ асоційовано майже 100% випадків цього захворювання в ендемічних районах Африки. В той же час в неендемічних регіонах частота ВЗБ-асоційованих випадків набагато нижча. Епідеміологічні дослідження методом «випадок-контроль» показали, що у хворих лімфомою Беркита значно вищі титри антитіл до ВЕБ ніж у здорових людей, які складали контрольну групу. У дослідженнях, проведених в Африці, ВР лімфоми Беркита, пов'язаний з підвищеними титрами ВЕБ, досягав 50-60. ВЕБ етіологічно пов'язаний також з іншими неходжкінськими лімфомами, лімфогранулематозом, раком носоглотки [1, 45].

ВЕБ з різною частотою виявляється в лімфоепітеліальних пухлинах і насамперед в лімфомах шлунку, ВЕБ також виявлений в аденокарциномах шлунку. У всіх випадках ВЕБ в пухлинах моноклональний, що говорить про те, що вірус був присутній в епітеліальних клітинах слизової оболонки шлунку до розмноження пухлинного клона. У дослідженні методом «випадок-контроль», показано, що у хворих аденокарциномою шлунку значно вищі титри антитіл ВЕБ. Високий титр цих антитіл значно (у 10-17

разів) підвищує ризик раку кардіального відділу шлунку [26].

Поширеність вірусу Т-клітинного лейкозу дорослих (HTLV1) серед населення значно нижча, ніж інших онкогенних вірусів і варіює від 0,2-2% в регіонах з низькою інфікованістю до 3-15% – з високою. Роль вірусу в етіології Т-клітинного лейкозу дорослих підтверджена в аналітичних епідеміологічних дослідженнях. У когортних дослідженнях показано, що серед чоловіків – носіїв вірусу – смертність від Т-клітинного лейкозу дорослих рівна 68, а серед жінок – 36 на 100 тис. населення, тоді як очікувана смертність вкрай низька [50].

Helicobacter pylori (HP). Інфікованість HP вища серед бідних верств населення країн, що розвиваються, чим серед населення розвинених країн, де вона продовжує знижуватися. Проте в третини населення в розвинених країнах виявляються антитіла до HP. У більшості носіїв HP не викликає жодних клінічних проявів, проте інфікованість може приводити до розвитку хронічного гастриту і виразки шлунку, а також В-клітинної лімфоми і раку шлунку. З початку 90-х років опубліковано більше 30 досліджень методом «випадок-контроль», в яких виявлений зв'язок між титром антитіл до IGG і ризику на рак шлунку. Метааналіз 10 проспективних досліджень показав, що в інфікованих HP двократно підвищений ризик раку дистального відділу шлунку. Механізм канцерогенної дії HP не встановлений. HP викликає запалення, що спричиняє збільшення синтезу простагландинів і гіперпроліферацію клітин та інгібує апоптоз [18].

Ультрафіолетове випромінювання (УФ). Дані експериментальних і епідеміологічних досліджень показали, що УФ-випромінювання є канцерогенним для людини і призводить до розвитку базаліоми, плоскоклітинного раку і меланоми шкіри [46].

УФ-випромінювання є невидимою часткою спектру сонячного світла з довжиною хвиль 100-400 нм. Спектр УФ-радіації умовно ділиться на три частки: УФ-С з довжиною хвилі менше 280 нм, або так звані гербіцидні УФ-

промені; УФ-А з довжиною хвилі 330-344 нм, які викликають еритему і пігментацію шкіри у людей і пухлини у лабораторних тварин; УФ-В з довжиною хвилі 280-330 нм. УФ-В-промені з довжиною хвилі менше 290 нм поглинаються атмосферою і більша частина їх ніколи не досягає землі. Невелика частка УФ-В-радіації доходить до земної поверхні. Саме ця частина спектру УФ-радіації і є найбільш небезпечною.

Основним компонентом атмосфери, який захищає нас від надмірної УФ-радіації є озон (03). Озон поглинає УФ-випромінювання в стратосфері, пропускаючи на землю лише дуже невелику кількість УФ-В-променів. Втрата озону може привести до збільшення кількості УФ-В-радіації, що досягає поверхні землі.

По останніх оцінках, втрати озонового шару з 1969 по 1987 р. склали 3%. Розрахунки показують, що втрата 1% озонового шару приводить до зростання на 2% рівня УФ-В-радіації в середніх широтах. А за цим повинне слідувати значне підвищення захворюваності злоякісними пухлинами шкіри.

Злоякісні пухлини шкіри переважають серед білого населення і особливо серед блакитнооких і сірооких блондинів і рудоволосих, які частіше згорають на сонці і мають схильність до появи веснянок. На плоскоклітинний рак шкіри частіше хворіють люди, що працюють на відкритому повітрі і що піддаються тривалій дії сонячних променів, тоді як меланома шкіри зустрічається частіше серед людей, що працюють в приміщенні, які проте, мають звичку загоряти і згорати. Вплив УФ-радіації на ризик плоскоклітинноого раку більш виражений. У етіології меланоми поряд з сонячною радіацією дуже важливу роль грають конституціональні особливості у вигляді множинних родимок, а особливо диспластичних невусів [18].

Іонізуюча радіація. Канцерогенність іонізуючої радіації неодноразово була показана в епідеміологічних дослідженнях, проведених серед різних груп населення, що піддавалися опроміненню за медичними призначеннями,

на робочому місці, включаючи ядерні виробництва, при випробуванні атомної зброї, в результаті аварії на АЕС і інших ядерних установках і, нарешті, при атомному бомбардуванні Хіросіми і Нагасакі. Ці дослідження показали, що іонізуюча радіація викликає практично всі форми злоякісних пухлин, окрім лімфобластного лейкозу, лімфогранулематозу, раки шийки матки і простати [18].

Найважливішим джерелом радіації для людини є природна фонова радіація, що є комплексом випромінювань різного вигляду. Його складовими є космічні промені, інтенсивність яких коливається залежно від висоти над рівнем моря, і радіація, що випромінюється землею, рівень якої залежить від вмісту радіоактивних елементів в ґрунті і гірських породах. До джерел фонової радіації відносяться і радіонукліди, які відкладаються в організмі (наприклад калій). Наступну по величині дозу радіації протягом життя людина отримує від джерел, вживаних в медичній практиці для діагностики і лікування. Відсоток радіації, що отримується на робочому місці і в результаті діяльності АЕС, випробувань атомної зброї або з інших штучних джерел, значно нижчий [7].

В середньому в рік людина отримує дозу радіації рівну 1,6 мЗв. Розрахунки, побудовані на екстраполяції даних дослідження епідеміологів, показали, що дія протягом життя 1 мЗв радіації на 100 тис. населення приводить до виникнення 65 випадків лейкозу і 495 випадків інших форм злоякісних пухлин. На підставі цих розрахунків учені прийшли до висновку, що 4-5% всіх злоякісних пухлин людини причинно пов'язані з іонізуючою радіацією. Представлені вище оцінки будуть в майбутньому швидше за все коректуватися у міру накопичення знань про вплив на людину малих доз радіації. Проте, вже зараз можна стверджувати, що найбільш ефективним способом зниження впливу на людину радіації є обмеження використання її для медичних цілей [8].

Забруднення атмосферного повітря. Високий рівень забруднення

атмосферного повітря міст і близькість місця проживання до деяких промислових підприємств можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком на захворювання раком легень. До канцерогенних речовин, що забруднюють повітря, відносяться ПАВ, хром, бензол, формальдегід, азбест і т.д. Як індикатор забруднення повітря ПАВ прийнятий бензопірен (БП). Основними джерелами забруднення атмосферного повітря є підприємства металургійної, коксохімічної, нафтопереробної і алюмінієвої промисловості, а також автомобільний транспорт [5, 36].

Епідеміологічні дані вказують на підвищення ризику захворювання на рак легень у зв'язку із забрудненням атмосферного повітря. У дослідженні, проведеному в 26 промислових містах СРСР, показано, що захворюваність раком легень серед чоловіків корелює з показниками забруднення атмосферного повітря. Тому, заходи направлені на подальше зниження викидів канцерогенів цілком виправдані [5].

1.2 Специфічна діагностика

Початковий етап при діагностиці онкозахворювань – бесіда лікаря з хворим. Лікар звертає увагу на зміну клінічних симптомів при хронічних захворюваннях, ставить деякі специфічні питання. Огляд лікарем може бути і профілактичним – для активного виявлення симптомів і обстеження. Значну допомогу надає в деяких випадках регулярне самообстеження людей (пальпація молочної залози, огляд пігментних невусів і т.д.). Бесіда і огляд лікаря вносять початкову інформацію до формулювання діагнозу.

Цитологічний метод. Діагноз злоякісної пухлини завжди має бути встановлений з використанням цитологічного і/або гістологічного дослідження. Цитологічному дослідженню підлягають матеріали, отримані при пункції пухлини, відбитки, змиви, центрифугати рідини та ін. Після пункції цитологічні препарати негайно фіксують і потім використовують необхідні барвники. Важлива роль цитологічного аналізу при раку молочної

залози (передопераційна пункція пухлини), раку легень (мокрота, матеріали бронхоскопії, трансторакальній пункції), ранніх стадіях раку шлунку, стравоходу, порожнини рота, піхви та інших пухлин. Слід підкреслити виключно важливе значення цитологічного методу in situ, коли можливості цього методу вищі, ніж гістологічного. Роль цитологічного дослідження для ранньої діагностики очевидна при раку шийки матки. Якщо кожній жінці регулярно проводити цитологічне дослідження мазків, рак шийки матки може бути діагностований в початковій стадії і вилікуваний в 100% хворих [21].

Гістологічний метод. Гістологічний метод дає найповніше уявлення про захворювання. Матеріал для дослідження отримують при біопсії і після видалення пухлини. Встановлюють морфологічний тип і варіант пухлини, ступінь інвазії, рівень диференціювання, супутні тканинні реакції і т.д. Поглиблене дослідження (електронна мікроскопія, імуноморфологічні, гістохімічні методи) дає можливість дати детальнішу характеристику пухлини .

Ендоскопічні методи. Ендоскопічні методи дослідження важливі для діагностики деяких пухлин, а також при з'ясуванні ступеня їх поширення. Застосовують ендоскопічний огляд носоглотки, гортані, трахеї і бронхів, стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, товстої і прямої кишки, сечового міхура, плевральної і черевної порожнин.

Рентгенологічні методи. Рентгенологічні методи зберігають важливе значення при діагностиці пухлинних захворювань молочної залози, легень, нирок, шлунково-кишкового тракту та ін. Останніми роками з успіхом використовується комп'ютерна томографія (КТ). її інформативність велика при виявленні невеликого розміру пухлини в щитовидній залозі, нирках, печінці, легенях, підшлунковій залозі та ін. Менше діагностичне значення КТ має при раку шлунку, кишківника і деяких інших пухлинах. Під час КТ-діагностики може бути виконана прицільна пункція пухлини [8].

Ультразвукова томографія. Ультразвукова томографія - високоінформативний метод дослідження; застосовується для діагностики пухлин органів черевної порожнини і заочеревинного простору, м'яких тканин тулуба і т.д. Під час дослідження також може бути виконана прицільна пункція пухлини.

Радіонуклідні методи. Радіонуклідні методи вельми перспективні (мається на увазі створення пухлиноспецифічних мічених антитіл). В даний час для діагностики застосовують сцинтиграфію кісток скелета, мозку, легенів; для характеристики функціонального стану – сцинтиграфію нирок, печінки.

Біохімічні методи. Біохімічні методи дослідження дають корисну інформацію при обстеженні онкологічних хворих. Специфічних біохімічних змін в організмі онкологічних хворих не встановлено. Проте, при наявності пухлин виявляються певні зміни: при дисемінованому раку передміхуровий залози високий рівень кислої фосфатази встановлений в 75% хворих (проте при локалізованому раку – нижче 20%); при раку підшлункової залози – збільшення амілази (25%), при раку печінки – збільшення печінкової фракції лужної фосфатази. Велике практичне значення має виявлення високого рівня К-фетопротеїну при раку печінки, яєчка, різних тератокарциномах; карциноембріонального антигену – при раку товстої кишки; хоріонічного гонадотропіну – при хоріонепітеліомі матки і яєчка. Біохімічні тести можуть виявити ендокринну секрецію пухлини і пояснити багато клінічних синдромів, обумовлених тканиноспецифічною або паранеопластичною ендокринною активністю. Виявляється високий рівень антидіуретичного, паратиреоїдного, тиреостимулюючого, фолікулостимулюючого, лютеотропного, меланостимулюючого гормону, еритропоетину; кортизолу, адреналіну, норадреналіну, інсуліну, гастрину, серотоніну і т.д. Біохімічні методи дозволяють з'ясувати вміст рецепторів деяких гормонів в пухлинній тканині (естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортикостероїди). Такий аналіз

проводять при біопсії або видаленні пухлини з швидким заморожуванням тканини; результат дослідження корисний при виробленні лікувальної тактики (наприклад, при раку молочної залози та ін.) [24].

Перераховані методи діагностики злоякісних пухлин найбільш інформативні в тому випадку, якщо застосовуються в раціональному поєднанні. В результаті обстеження встановлюють обґрунтований діагноз злоякісної пухлини і класифікують хворобу по міжнародній класифікації TNM (T – розмір первинної пухлини, N – стан регіонарних лімфатичних вузлів, M – відсутність або наявність віддалених метастазів). Після операції класифікація хвороби уточнюється. Для більшості пухлин розроблені відповідні критерії TNM.

1.3 Пухлинні маркери та їх клінічне значення

В наш час вимірювання рівнів пухлинних маркерів широко використовується у діагностиці, лікуванні і спостереженні за станом онкохворих. *Пухлинними маркерами* називаються сполуки, які продукуються пухлинними клітинами або організмом у відповідь на розвиток пухлини. Від сполук, що продукуються нормальними клітинами, вони відрізняються або якісно (пухлиноспецифічні), або кількісно (асоційовані з пухлиною, присутні також і в нормальних клітинах). Мова може йти про антигени, локалізовані на поверхні мембран, метаболічних ферментах або фрагментах структур цитоплазми, які звільняються при загибелі клітин. Після цього їх можна визначити в кров'яному руслі або інших біологічних рідинах.

Пухлинні маркери відомі з 1928 року, коли була відкрита молекула хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), а потім її встановлено її зв'язок з хоріокарциномою. З того часу, визначення ХГЛ використовується для діагностики та контролю при лікуванні цієї пухлини. Пізніше було встановлено, що рівень ХГЛ змінюється і при наявності інших трофобластних пухлин, що дає можливість контролювати динаміку

пухлинного процесу [4, 13, 26, 29, 40].

Кожне десятиліття, а останнім часом і кожний рік відкривається декілька нових «багатообіцяючих» пухлинних маркерів, які поповнюють наші знання про механізми виникнення і розвитку онкологічних захворювань (табл. 1.1) [40].

Таблиця 1.1

Дати відкриття найбільш відомих пухлинних маркерів:

1928	Асхейм і Зондек	ХГЧ
1936	Гутман	Специфічна кисла фосфатаза простати
1957	Бьорклунд	ТПА
1963	Абелев	АФП
1965	Голд	РЕА
1979	Копровський	СА 19-9
1979	Ванг	ПСА
1981	Бест	СА 125
1983	Куфе	СА 15-3

Пухлинні маркери відкривають нові можливості в лікуванні онкологічних захворювань: вони дозволяють диференціювати злоякісні і доброякісні пухлини, визначати стадію захворювання, і головне своєчасно виявляти і діагностувати рецидив. Тому визначення рівнів відповідних маркерів може бути вирішальним при виборі ефективного лікування.

При дослідженні пухлинних маркерів необхідно враховувати їхню індивідуальну інформативність при різноманітних формах раку, а також динаміку їх рівнів в ході спостереження.

Специфічність окремо вимірюваного маркера доволі низька, і вона підвищується насамперед при комбінуванні декількох маркерів.

Надійність досліджень за допомогою пухлинних маркерів залежить від їх чутливості та специфічності і, відповідно, ймовірності отримання

псевдопозитивних, або псевдонегативних результатів [8].

Існують маркери головні, другорядні і додаткові (табл. 2). Головним являється маркер з високою чутливістю і специфічністю до певного виду пухлини. Визначення другорядного маркера проводиться, як правило, паралельно з визначенням головного маркера. Другорядних маркер, володіє більш низькою чутливістю і специфічністю для даної пухлини, але в комбінації з головним маркером збільшує ймовірність виявлення пухлини. Додатковий маркер володіє, як правило, ще меншою чутливістю і специфічністю при детекції даного захворювання, але може мати певну специфічність для конкретного органу (тобто органоспецифічний). Крім того, збільшення його рівня часто пов'язане з рецидивом пухлини [40].

Клінічне значення окремих пухлинних маркерів є одним з питань, що найбільше дискутується. Не дивлячись на те, що йде постійна перевірка значущості маркерів, в даний час ряд з них використовується в клінічній практиці. Значення пухлинних маркерів не можна переоцінювати, а їх визначення слід розглядати як додатковий діагностичний метод з відносним застосуванням і точністю для кожного діапазону.

Таблиця 2.2

Пухлинні маркери та їх комбінації при діагностиці онкозахворювань

Вид захворювання	**Маркер**		
	головний	**другорядний**	**додатковий**
Рак шлунку	СА-72-4	ТК або ТПА	
Рак прямої кишки	РЕА, СА-19-9	ТПА	ТК
Рак підшлункової залози	СА-19-9, СА-50	РЕА	АФП
Рак жовчного міхура і жовчних проток	СА-19-9	АФП	ТК або ТПА
Метастази в печінці	СА-19-9, РЕА, АФП	ТК	

Продовження табл. 2

Дрібноклітинний рак легень	НСЕ	ТК або ТПА	
Рак легенів	21-1, СКА, РЕА	ТК або ТПА	
Рак молочної залози	СА-15-5, ТПА, ТК	РЕА	
Хоріонепітеліома	бета-ХГЛ	ТК	
Тератома	АФП, бета-ХГЛ		
Рак яйника	СА-125, СА-72-4		
Рак тіла матки	СА-125, 21-1		
Рак шийки матки	СКА, 21-1		
Рак простати	зПСА, вПСА	ТК	
Рак яєчка	АФП, бета-ХГЛ		
Рак сечового міхура	ТПА в сечі, РЕА, 21-1	ТК	
Нейробластома	НСЕ		
Злоякісна меланома	НСЕ, ТК		
Феохромоцистома	НСЕ		
Карциноїд	НСЕ		
Лейкоз	бета2М, ТК		
Злоякісна лімфома	бета2М, ТК		

Ідеальний пухлинний маркер
повинен відповідати наступним критеріям:

- продукуватися тільки злоякісними клітинами;
- бути органоспецифічним;
- з’являтися у високих концентраціях в біологічних рідинах:
- його концентрація повинна корелювати з розміром пухлини:
- його концентрація повинна корелювати із стадією захворювання:
- його концентрація повинна корелювати з прогнозом;
- його концентрація повинна корелювати з ефектом лікування;
- він повинен дозволяти проводити діагностику всієї пухлинної тканини.

Маркер, що відповідає всім перерахованим вище вимогам, до теперішнього часу не виявлений, а використовувані в діагностиці маркери відповідають лише деяким з цих критеріїв.

В даний час відомо більше 200 сполук, що відносяться до пухлинних

маркерів і їх кількість постійно зростає. Існує декілька принципів класифікації онкомаркерів. Найчастіше їх групують по хімічній структурі або по біологічній функції, яку вони виконують в організмі. З хімічної точки зору їх можна розділити на глікопротеїни, поліпептиди, вуглеводні детермінанти глікопротеїнів, гліколіпіди, білки, поліаміни, імуноглобуліни та ін. За біологічною функцією вони поділяються на онкофетальні антигени, ензими, гормони, рецептори і сполуки, роль яких до кінця не з'ясована [10].

Класифікація онкомаркерів по їх біологічній функції

Онкофетальні антигени

- раково-ембріональний антиген
- альфа-1-фетопротеїн
- хоріоничний гонадотропін людини
- специфічний бета-1-протеїн вагітності
- Са-125
- Са-15-3
- Са-19-9
- Са-50
- Са-72-4

Ферменти

- фукозилтрансфераза
- кисла фосфатаза простати
- лактатдегідрогеназа
- нейронспецифічна енолаза
- тимідинкіназа
- тимідилатсинтетаза
- специфічний антиген простати

Гормони

- адренокортикотропний гормон
- антидіуретичний гормон
- плацентарний лактоген
- кальцитонін
- паратгормон
- пролактин

Рецептори

- прогестеронові
- эстрогенові

Інші сполуки

- феритин
- бета-2-мікроглобулін
- імуноглобуліни
- тканинний поліпептидний специфічний антиген
- ЦИФРА 21-1
- тканинний поліпептидний антиген

Більшість пухлинних маркерів відноситься до онкофетальних антигенів. Маються на увазі речовини, які виявляються у високих концентраціях в тканинах ембріона, де вони з'являються на поверхні клітин, що диференціюються, і відіграють важливу роль у розвитку плоду. У дорослих людей їх рівень значно нижчий, а біологічна функція не відома. При більшості пухлинних захворювань їх концентрація помітно підвищується. Характерно, що найчастіше онкофетальні маркери з'являються у диференційованих пухлинах, а їх рівень концентрації корелює з розміром пухлини. Тому їх визначення відіграє важливу роль для прогнозування захворювання і контролю за ходом лікування [4, 10, 22].

Пухлинні маркери, що володіють ферментною активністю є другою за поширеністю групою маркерів, яку можна розділити на дві підгрупи. Першу з них представляють ферменти, які сприяють проліферації клітин, наприклад, тимідинкіназа і нейронспецифічна енолаза. Рівні цих маркерів значно підвищуються при всіх станах, що характеризуються головним чином посиленою проліферацією клітин. Тому їх використовують для встановлення стадії захворювання і його прогнозу.

Друга підгрупа - це ферменти, які присутні в клітинах нормальної тканини і мають певну біологічну функцію. Вони володіють високою тканино- і органоспецифічностю, що дозволяє використовувати їх в основному для визначення локалізації пухлин.

Маркери першої підгрупи зазвичай підвищуються при станах, що характеризуються вираженою клітинно-проліферативною активністю і низькою диференціацією клітин, що дозволяє використовувати їх для визначення прогнозу і стадії захворювання. Друга група є високоспецифічною для диференційованих пухлин, а тому використовується для визначення локалізації первинної пухлини, а також для диференціальної діагностики злоякісних і доброякісних захворювань [9].

Наступним видом пухлинних маркерів є гормони, які продукуються спеціалізованими ендокринними клітинами (наприклад, кальцитонін секретується медулярною карциномою щитовидної залози, а тиреоглобулін - фолікулярною її формою), або синтезуються ектопічно (наприклад, подібні АКТГ або ХГЛ сполуки при бронхогенній карциномі). Ці маркери найчастіше використовують для контролю за ходом медикаментозного лікування або в післяопераційному періоді.

Для гормонально-залежних пухлин одночасно з їх зростанням збільшується і кількість рецепторів. На відміну від попередніх груп маркерів, які виявляються в сироватці крові, дані тканинні маркери, вимірюють в біопсійному матеріалі. Ці маркери використовують при прогнозі, а також для вибору відповідної терапії (наприклад, при пухлинах молочної залози).

Остання група онкомаркерів, що не володіє ферментною або гормональною активністю, відноситься до сполук, що продукуються нормальними тканинами організму. Проте їх концентрація різко зростає в ході неспецифічної реакції організму на розвиток пухлини (феритин, бета-2-мікроглобулін, імуноглобуліни) [8, 10, 26, 40, 44].

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Умови проведення дослідження

Для дослідження стану загальної онкозахворюваності нами зібрано статистичний матеріал на основі звітів онкологічного кабінету Луцького району, обласного центру медичної статистики у м. Луцьку, а також взяті дані Національного канцер-реєстру України.

Дослідження проводилось впродовж 2022-2023 років у серологічній лабораторії МедЛаб, м. Луцьк, Волинська область. Оскільки працюю на посаді лаборанта серологічної лабораторії МедЛаб**,** приймаю безпосередню участь у дослідженні проб на наявність трьох видів протипухлинних маркерів. Об'єктом дослідження є онкомаркери СА-125 та СА-15-3, ПСА.Предмет дослідження: серологічні методи дослідження онкомаркерів, зокрема ІФА. У результаті нами був проведений аналіз захворюваності на рак молочної залози і яйників серед жінок та патологію простати у чоловіків м. Луцька та Луцького району при використанні одного з новітніх методів діагностики – імуноферментного аналізу з використанням пухлинних онкомаркерів. Для аналізу використовували онкомаркери СА-125 – для діагностики раку яйників у жінок та СА-15-3 - для діагностики раку молочної залози, ПСА- для діагностики патології простати у чоловіків.

Впродовж 2022-23 років брала особисту участь в дослідженні проб від 103-ох осіб на наявність протипухлинних маркерів, які були розділені на 3 експериментальні групи залежно від виду онкомаркеру, статі та місця проживання, а саме м.Луцьк та Луцький район .

Контингент дослідження:

1. Експериментальна група №1 – онкомаркер СА-125
   - 11 осіб - Луцький район;
   - 20 осіб – м. Луцьк.
2. Експериментальна група №2 – онкомаркер СА-15-3

- 17 осіб - Луцький район;

- 21 особа – м. Луцьк.

3. Експериментальна група №3 – онкомаркер ПСА

- 14 осіб – Луцьький район;

- 20 осіб - м. Луцьк.

2.2 Методика визначення пухлинних маркерів.

Онкомаркер СА - 125

Характеристика:

СА - 125 є пухлинним маркером, виявленим за допомогою моноклональних антитіл. Має мукоглікопротеїнову структуру і молекулярну масу 200 кДа і відноситься до онкофетальних маркерів. Відкритий у 1981 році вченим Бестом.

Поширеність:

У плоду зустрічається в епітеліальних клітинах дихального і травного тракту. У дорослих утворюється епітеліальними клітинами дихальних шляхів.

Фізіологічна функція:

Передбачається, що в ході розвитку плоду СА - 125 функціонує як диференціальний антиген кейломових речовин.

Біологічний період напівжиття:

4 дні

Покази для дослідження

- діагностика і спостереження за ходом лікування раку яєчника, перш за все, серозного типу
- додатковий пухлинний маркер раку підшлункової залози (у комбінації з СА-19-9)

Матеріал для дослідження:

- сироватка (плазма)
- спинномозкова рідина

Значення норми: 0-30 МЕ/МЛ
Примежові значення: 30-40 МЕ/МЛ
Патологічні значення: 40 МЕ/МЛ і вище [12, 14, 25, 28, 33, 36, 39, 49].

2. Онкомаркер СА 15-3

Характеристика:

СА 15-3 є пухлинним маркером, відкритим за допомогою моноклональних антитіл. СА 15-3 має мукоглікопротеїнову структуру з молекулярною масою 300-450 кДа і відноситься до онкофетальних білків. Відкритий у 1983 році Куфе.

Поширеність:

У плоду він зустрічається в епітеліальних клітинах бронхів і в гепатоцитах у дорослих. Є поверхневим антигеном епітелію проток молочної залози.

*Фізіологічна функція***:** невідома.

Біологічний період напівжиття: 7 днів

Покази для дослідження

Спостереження за хворими з раком молочної залози (у комбінації з РЕА і проліферативними пухлинними маркерами).

Матеріал для дослідження:

- сироватка (плазма)
- плевральна рідина
- асцит
- спинномозкова рідина
- кистозна рідина (молочна залоза, яєчник)

Значення норми: 0-22 МЕ/МЛ
Примежові значення: 22-30 МЕ/МЛ
Патологічні значення: 30 МЕ/МЛ і вище [23, 34, 37, 45].

3. Онкомаркер ПСА (простати специфічний антиген), вПСА (вільний простати специфічний антиген)

Характеристика:

ПСА є глікопротеїном з молекулярною масою 34 кДа. який на 90% є простим поліпептидним ланцюгом з 238 амінокислот і містить 10% вуглеводних залишків. Відкритий у 1979 році Вангом. Відноситься до групи калікренінів. Показано, що він є специфічним продуктом як здорової, так і пухлинної тканини.

Поширеність:

ПСА присутній в простатичній рідині, насінній рідині, здоровій, гіперплазованій і злоякісно трансформованій тканині простати, а також в метастазах простатичного походження.

ПСА продукується парауретральними залозами. У дуже низьких концентраціях він виявляється і у жінок.

У сироватці крові ПСА присутній в трьох головних формах - вільний ПСА (вПСА), ПСА, пов'язаний з альфа-2-макроглобуліном і ПСА, пов'язаний

з альфа-1-антихімотрипсином. Комплекс з альфа-2-макроглобуліном імунологічно неактивний, але дві інші його форми можна визначати імунологічними методами.

Фізіологічна функція:

Серинова протеаза, відповідальна за підтримку в'язкості насінної рідини.

Біологічний період напівжиття:

ПСА - 2-3 дні
вПСА - 7 годин

Підвищені рівні у хворих із злоякісними пухлинними захворюваннями:

- рак простати
- рак легенів
- рак прямої і сигмовидної кишки
- гепатоцелюлярна карцинома
- рак надниркової
- рак молочної залози

Підвищені рівні у хворих з доброякісними захворюваннями:

- доброякісна гіперплазія простати
- простатит
- інфаркт простати
- механічне подразнення простати (дослідження per rectum., цистоскопія)

Покази для дослідження

- діагностика раку простати
- оцінка ефективності консервативної терапії і контроль за ходом хвороби при раку простати
- контроль при радикальній простатектомії
- диференціальний діагноз між гіпертрофією простати і раком
- спостереження за ходом хвороби при гіпертрофії простати з метою швидкого виявлення процесу малігнізації
- скринінг раку простати (дискутується і перевіряється у ряді досліджень)
- прогностичний чинник раку молочної залози при дослідженні в цитозолі і в сироватці (дослід)

Матеріал для дослідження:

- сироватка (плазма)
- цитозоль
- кистозна рідина (молочна залоза)

ПСА:

Значення норми: 0-4 нг/мл

Примежові значення: 4-10 нг/мл
Патологічні значення: 10 нг/мл і вище.
вПСА:

Якщо рівні ПСА знаходяться між 4-10 нг/мл, бажано визначити концентрацію вПСА. Це дає можливість розрахувати співвідношення концентрацій вПСА/ПСА*100 (у відсотках), яке має наступне діагностичне значення:

Злоякісна пухлина: 0-15%
Примежові значення: 15-20%
Доброякісне захворювання: 20% і вище [2, 6, 16, 40].

2.3 Інтерпретація результатів аналізу онкомаркерів

Правильна інтерпретація результатів аналізу онкомаркерів можлива при дотриманні всіх методичних умов, а також на підставі вивчення динаміки розвитку захворювання у кожного конкретного пацієнта.

Початковою стадією дослідження є визначення примежових значень між доброякісною і злоякісною пухлиною, а також між ремісією і рецидивом. Оптимальним є проведення такої кількості вимірювань, яка дозволяє визначити власні значення референсних рівнів для кожного діагнозу і окремих клінічних станів.

Нижче приведені деякі узагальнені відомості, отримані в ході багаторічних досліджень пухлинних маркерів, а також їх використання в наступних випадках:

А) скринінг
Б) оцінка ефективності терапії
В) прогноз
Г) тривале спостереження з метою раннього виявлення рецидивів і генералізації захворювання.

А. Скринінг

Критеріями для скринінгового тесту є ефективність раннього виявлення захворювання і правильність тесту. Зважаючи на низьку чутливість, не можна рекомендувати скринінг по онкомаркерам для виявлення ранніх стадій захворювання. В даний час немає жодного зручного

для скринінгу пухлинного маркера.

Б. Оцінка ефективності терапії

Для ряду онкологічних захворювань існують маркери, придатні для оцінки ефективності терапії. При цьому необхідно брати до уваги кількість позитивних і негативних випадків динаміки рівня кожного маркера.

В. Прогноз

Чим вище передопераційні значення рівня маркера, тим вище стадія захворювання і гірший прогноз.

Естрогенові рецептори (ЕР) і прогестеронові рецептори (ПР), які досліджуються імуногісто-хімічно або в цитозолі, відіграють важливу роль при призначенні гормональної терапії злоякісних новоутворень молочної залози.

В даний час інтенсивно вивчається зв'язок цілого ряду онкомаркерів (катепсин-Д, pS-2-протеїн та ін.), з можливістю прогнозування пухлинних захворювань.

Г. Тривалі спостереження з метою своєчасного виявлення рецидиву і генералізації захворювання

Можливість клінічного використання пухлинних маркерів

Скринінг	немає
Контроль за ефективністю лікування	обмежена
Прогноз	обмежена
Тривале спостереження	так

Призначення лабораторних досліджень і інтерпретація результатів по рівнях онкомаркерів проводяться з урахуванням наступних рекомендацій, які розглянуті нижче.

1. Вибір досліджуваних маркерів
2. Фаза підготовки до аналізу
3. Проведення аналізу
4. Фаза клінічної оцінки

Фаза підготовки до аналізу

- Більшість пухлинних маркерів не вимагають яких-небудь спеціальних умов для відбору зразків.

- Транспортування і зберігання зразків для аналізу може мати значний вплив на кінцевий результат. Наприклад, рівні тимідинкінази значно знижуються при кімнатній температурі, а при використанні гемолізованих зразків для визначення концентрації нейронспецифічної енолази можливе істотне завищення результатів.

- Для більшості пухлинних маркерів аналізовані зразки сироватки крові можна зберігати при +4°С протягом 24 годин, або протягом тривалого часу при -20°С [13, 20, 27, 40].

2.4 Постановка імуноферментного аналізу аналізу.

Підготовка зразків

Зразки сироваток чи плазми крові зберігають при температурі 2-8°С не більше 72 годин. Допускається заморожування зразків (бажано до температури нижче -20°С) не більше двох разів. Необхідно освітлювати зразки сироваток (плазми), які містять агрегати та осад, за допомогою центрифугування.

Зразки з азидом натрію, гемолізом, гіперліпідемією або бактеріальним проростанням не придатні для аналізу.

Проведення аналізу

1 Підготовка до аналізу (з розрахунку на 16 лунок)

Витримують компоненти набору при температурі 18-25°С протягом 30 хвилин. ***1.1 Приготування розчину для промивання***

Вміст одного флакону концентрату розчину для промивання інтенсивно потрушують. Відбирають 6 мл розчину і розводять в 270 мл дистильованої води, перемішують. Якщо концентрат розчину містить кристали, його прогрівають перед використанням при 35-37°С до повного розчинення кристалів.

Розчин можна зберігати при температурі 2-8°С не більше 10 діб.

Рис.2. 1. Компоненти стандарту (Standart), буфер для проб (Assay Buffer), розчин для промивки (Wash Solution), фермент кон’ югат (Enzyme Conjugate) та стоп-розчин (Stop Solution) для постановки ІФА

1.2 Приготування розчину кон'югату

В чистий флакон відбирають 1,5 мл розчину для розведення кон'югату та додають 30 мкл концентрату кон'югату. Вміст флакону ретельно перемішують, не допускаючи піноутворення.

Розчин готують безпосередньо перед використанням.

1.3 Приготування розчину ТМБ субстрату

В чистий флакон відбирають 1 мл хромогену ТМБ і додають 1 мл субстратного буфера, суміш інтенсивно потрушують.

Розчин готують безпосередньо перед використанням.

Розчин ТМБ субстрату необхідно захищати від попадання прямого світла та контакту з металами або іонами металів. Перед використанням розчин ТМБ субстрату повинен бути безбарвним.

2 Промивання планшету

2.1 На етапі промивання планшету слід дотримуватися пунктів інструкції. Неякісне промивання планшету призводить до отримання некоректних результатів.

2.2 Для промивання планшету рекомендується використовувати автоматичний промивач - вошер, у випадку відсутності вошера або його поганої роботи можна промивати лунки 8-канальною піпеткою; на всіх етапах промивання необхідно контролювати заповнення лунок та повну

аспірацію (видалення) рідини з них.

2.3 При кожному циклі промивання планшету дотримуватись наступної процедури:

- видалити вміст лунок;

- заповнити лунки планшету розчином для промивання (350 мкл в лунку), без переповнення та перетікання рідини з сусідніх лунок;

- витримати лунки з розчином для промивання протягом 40-60 секунд;

- видалити розчин з лунок.

2.4 Після закінчення промивання планшету слід позбавитись зайвої вологи (постукуючи планшетом по фільтрувальному паперу).

3 Власне проведення аналізу

Необхідно суворо дотримуватись правил промивання планшету згідно пункту 2 (Промивання планшету).

• Готують розчин для промивання згідно п. 1.1.

• Готують розчин кон'югату згідно п. 1.2.

• Звільняють необхідну кількість стрипів від упаковки, вставляють їх в рамку.

Невикористані стрипи необхідно щільно закрити в пакеті та використати протягом одного місяця. Невикористані стрипи зберігають при температурі 2-8 °С.

• В лунки вносять по 60 мкл розчину кон'югату.

• Додають по 30 мкл зразків досліджуваних сироваток, залишивши вільними 5 лунок першого ряду (лунки для контролів).

• В дві лунки (A1-B1) вносять 30 мкл позитивного контролю, а в три лунки (C1-E1) по 30 мкл негативного контролю.

Обережно піпетують суміш в лунках (під час піпетування відбувається зміна кольору розчину в лунках).

• планшет клейкою інкубують при температурі 37 °С протягом 60 хвилин.

• Після закінчення інкубації аспірують розчин реагентів з лунок та промивають лунки вісім разів розчином для промивання, як описано в пункті 2 (Промивання планшету).

• Зупиняють кольорову реакцію внесенням до всіх лунок по 100 мкл стоп-реагенту.

Рис. 2.2. Підготовка планшету до проведення аналізу.

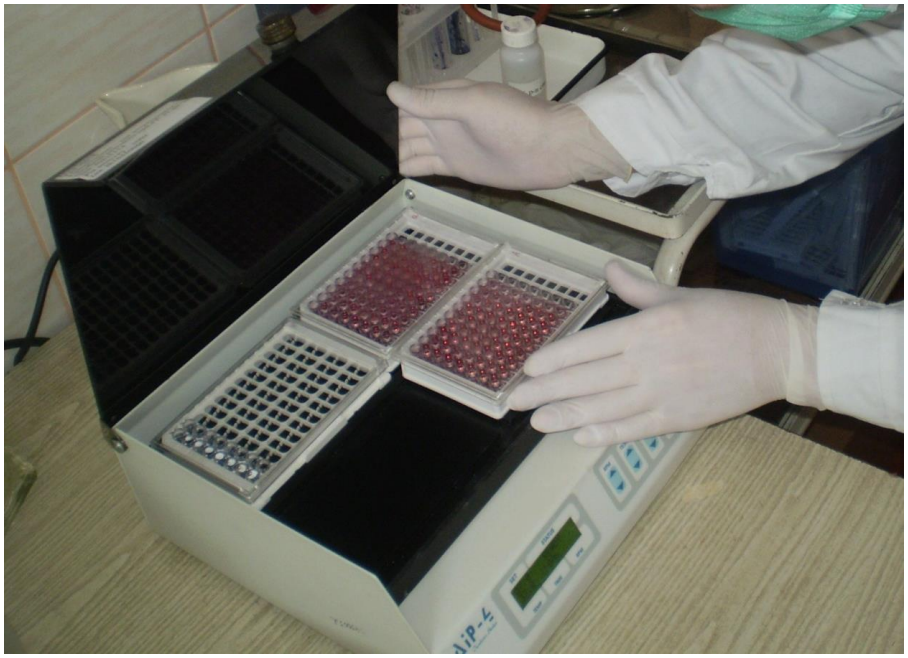

Рис. 2.3. Встановлення планшетів для інкубування при температурі 37°С протягом 60 хвилин.

• Після закінчення інкубації аспірують розчин реагентів з лунок та

промивають лунки вісім разів розчином для промивання, як описано в пункті 2 (Промивання планшету).

• Зупиняють кольорову реакцію внесенням до всіх лунок по 100 мкл стоп-реагенту.

• Не більше як через 5 хвилин після зупинення кольорової реакції визначають оптичну густину (ОГ) у двохвильовому режимі (450 нм відносно 620 нм).

Облік результатів аналізу

• Розраховують середнє значення оптичної густини для лунок негативного контролю (ОГсер К-) та позитивного контролю (ОГсер К+).

• Проведення аналізу вважають коректним, якщо ОГсер К- не вище 0,1 оптичної одиниці (ОО), а ОГсер К+ не нижче 0,6 ОО.

• Якщо одне з трьох значень ОГ К- більше 0,1 00, або більше ніж в два рази перевищує ОГсер К-, його відкидають і ОГсер К- розраховують за рештою значень ОГ К-.

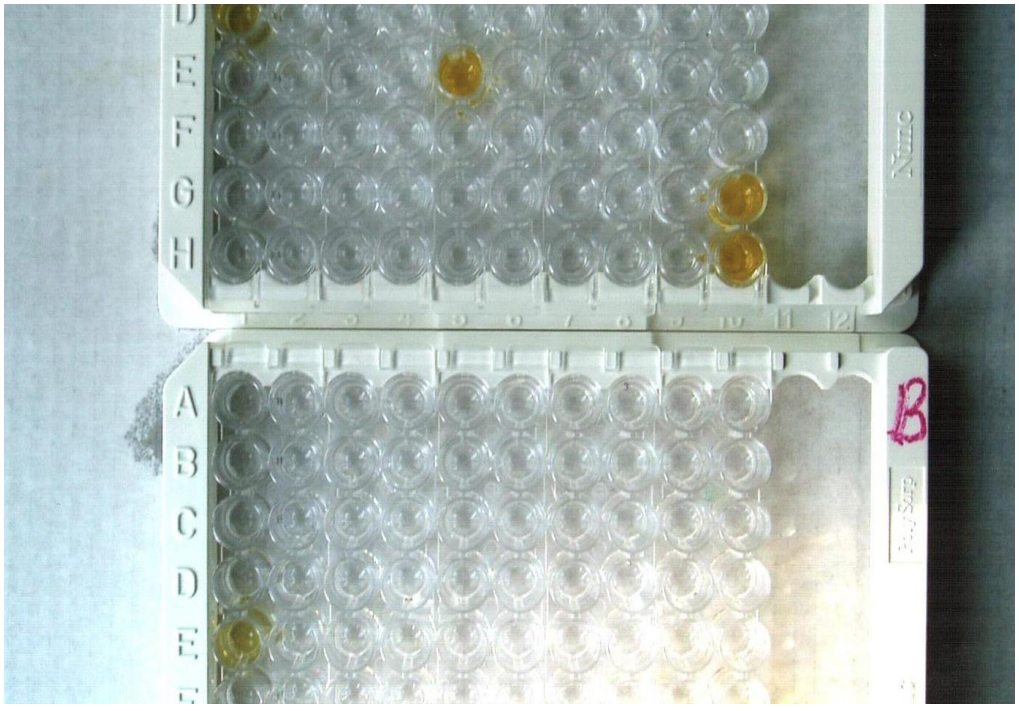

Рис.2.4. Позитивний результат виявлення СА-125 (світло-жовтий осад з незначною опалесценцією, кон'югований пероксидазою)

• Граничне значення ОГ (ГЗ). ГЗ розраховують, додаючи константну

величину 0J. до значення ОГсер К-.

• "Сіра зона" - зона значень ОГ, від ГЗ до значень ОГ менших ГЗ' на 10%.

• Результати аналізу вважаються негативними, якщо значення ОГ досліджуваного зразка менше нижнього рівня ОГ "сірої зони".

• Результати аналізу вважаються позитивними, якщо значення ОГ досліджуваного зразка більше ГЗ.

• Зразки, які мають значення ОГ в межах "сірої зони" вважаються невизначеними.

• Зразки, що дали позитивний або невизначений результат, необхідно досліджувати повторно не менш ніж в двох лунках тест-системи:

- зразки позитивні в одній або більше лунках слід вважати позитивними;

- зразки негативні в двох або більше лунках слід вважати негативними [9,11, 20, 21, 38,40, 48].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Порівняльний аналіз виявлення вірусіндукованих пухлинних маркерів СА-125 та СА-15-25 в населення м. Луцька та Луцького району

Впродовж 2022 року у серологічній лабораторії МедЛаб мною особисто проводились дослідження у 2-ох експериментальних групах:

Експериментальна група №1 – онкомаркер СА-125

- 11 звернень від жителів Луцького району при огляді з підозрою на рак яйників;
- 20 звернень від жителів м. Луцька про огляд з підозрою на рак яйників.

Усі пацієнти пройшли необхідне обстеження, зокрема, ІФА з визначенням рівня концентрації відповідних онкомаркерів. Серед 11 жителів Луцького району з підозрою на рак яйників, у 4 було виявлено патологічно

Таблиця 3.1

Стан виявлення онкомаркерів раку яйників *СА-125*
в експериментальній групі №1, 2022 рік

№	Луцький район			м. Луцьк		
	Код обстежуваної особи	**Конц. антигену, МЕ/мл**	**Перевищ. норми, разів**	**Код обстежуваної особи**	**Конц. антигену, МЕ/мл**	**Перевищ. норми, разів**
1.	Р-26-1	**570,8**	**19,0**	Л-17-1	**212,6**	**7,1**
2.	Р-35-1	**529**	**17,6**	Л-41-1	**124,3**	**4,1**
3.	Р-03-1	**298,8**	**10,0**	Л-02-1	**46,2**	**1,5**
4.	Р-28-1	**186,9**	**6,2**	Л-40-1	**40,6**	**1,4**
5.	Р-41-1	11,3		Л-50-1	24	
6.	Р-34-1	10,3		Л-43-1	18,7	
7.	Р-14-1	9,3		Л-39-1	17,7	
8.	Р-11-1	8		Л-50-1	15,1	

9.	Р-05-1	4,9		Л-32-1	10,8	
10.	Р-01-1	1,9		Л-04-1	8,5	
11.	Р-42-1	0,1		Л-35-1	8,1	
12.				Л-59-1	7,4	
13.				Л-33-1	6,1	
14.				Л-25-1	4,6	
15.				Л-7-1	3,5	
16.				Л-38-1	2,6	
17.				Л-36-1	2,3	
18.				Л-49-1	2,1	
19.				Л-31-1	1,6	
20.				Л-03-1	0,3	

високі значення онкомаркеру СА-125, в діапазоні від 186,9 до 570,8 МЕ/мл при нормі 0-30 МЕ/мл (перевищення норми 6,2-19 разів) (табл. 3.1).

Серед 20 жителів м. Луцька з підозрою на рак яйників як і в попередньому випадку було виявлено патологічно високі значення онкомаркеру СА-125 у 4 жінок. Проте, діапазон концентрації онкогену коливався від 40,6 до 212,6 МЕ/мл при нормі 0-30 МЕ/мл (перевищення норми 1,4-7,1 разів (табл.3.1, рис. 3.1).

При порівнянні захворюваності жіночої частини населення необхідно відмітити, що хоча кількість зареєстрованих онкохворих на рак яйників серед обстежених нами жінок експериментальної групи №1 у Луцькому районі та м. Луцьку у 2022 році однакова, як видно з рис. 3.1, значення концентрації антигенів у жителів села характеризується надзвичайно високим патологічним значенням (від 187 до 571 МЕ/мл при нормі 0-30) і є набагато вищим (≈3,75 рази) ніж у лучанок (діапазон 41-213 МЕ/мл).

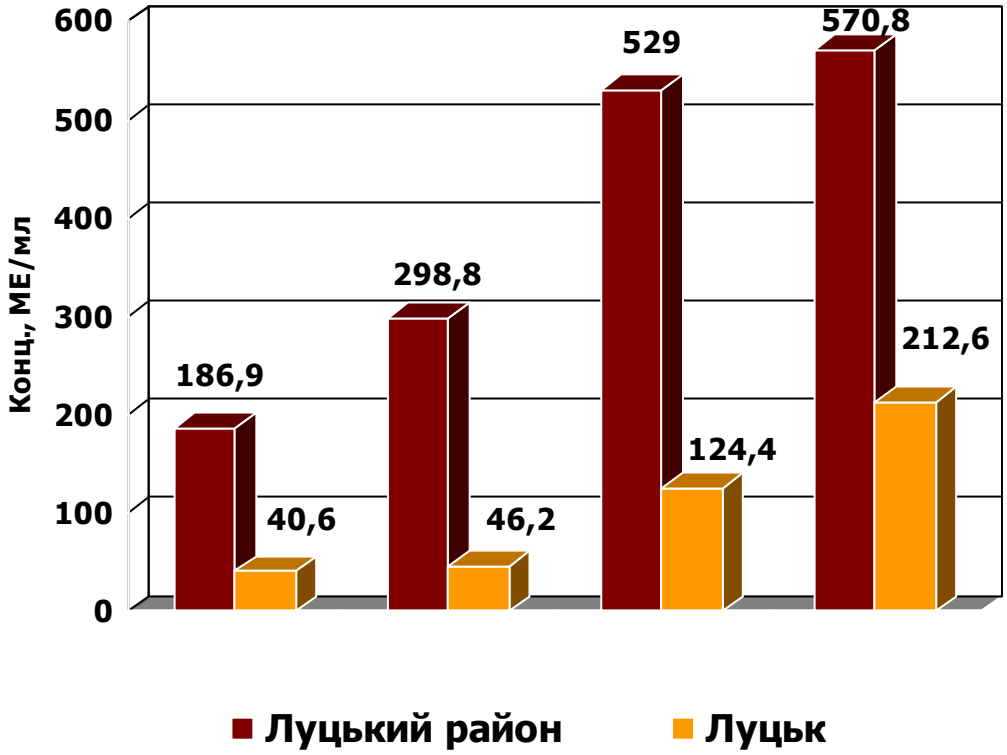

Рис. 3.1. Стан виявлення онкомаркерів раку яйників СА-125 (експериментальна група №1, 2022 р.)

Експериментальна група №2 – онкомаркер СА-15-3

- 17 звернень від жителів Луцького району при огляді з підозрою на рак молочної залози;
- 20 звернень від жителів м. Луцька при огляді із підозрою на рак молочної залози.

Серед 17 жителів Луцького району з підозрою на рак молочної залози, у 3 було виявлено примежові значення онкомаркеру СА-15-3, в діапазоні від 22,4 до 28,3 МЕ/мл при нормі 0-22 МЕ/мл (перевищення норми 1,02-1,29 разів). У двох було патологічно високі значення – 37,9 та 110,3 МЕ/мл – перевищення норми становить 1,72 і 5,01 рази, відповідно (табл.3.2, рис.3.2).

Таблиця 3.2

Стан виявлення онкомаркерів раку яйників *CA-15-3*

в експериментальній групі №2, 2022 р.

№	Луцький район			м. Луцьк		
	Код обстежуваної особи	**Конц. Антигену, МЕ/мл**	**Перевищ. Норми, разів**	**Код обстежуваної особи**	**Конц. Антигену, МЕ/мл**	**Перевищ. Норми, разів**
1.	Р-13-2	**110,3**	**5,01**	Л-47-2	**70,6**	**3,21**
2.	Р-12-2	**37,9**	**1,72**	Л-12-2	**50,5**	**2,30**
3.	Р-21-2	**28,3**	**1,29**	Л-45-2	21	
4.	Р-22-2	**23,3**	**1,06**	Л-08-2	16,5	
5.	Р-31-2	**22,4**	**1,02**	Л-81-2	16,1	
6.	Р-20-2	21,6		Л-27-2	12,6	
7.	Р-09-2	20,7		Л-09-2	11,9	
8.	Р-19-2	16,1		Л-16-2	10,8	
9.	Р-32-2	15,8		Л-24-2	9,8	
10.	Р-27-2	15,2		Л-26-2	9,7	
11.	Р-36-2	15,2		Л-42-2	9,2	
12.	Р-15-2	10,3		Л-30-2	8,9	
13.	Р-17-2	9,6		Л-51-2	8,9	
14.	Р-08-2	9,4		Л-37-2	8,7	
15.	Р-07-2	5,5		Л-23-2	8,7	
16.	Р-37-2	5,2		Л-13-2	7,8	
17.	Р-04-2	5,1		Л-55-2	5,3	
18.				Л-21-2	4	
19.				Л-46-2	3,8	
20.				Л-11-2	3,1	

Серед 20 звернень у м. Луцьку з підозрою на рак молочної залози, у 2 жінок було виявлено патологічно високі значення онкомаркеру СА-15-3 – 50,5 та 70,6 МЕ/мл відповідно (перевищення норми 2,3 та 3,21 разів) (табл. 3.2, рис. 3,2).

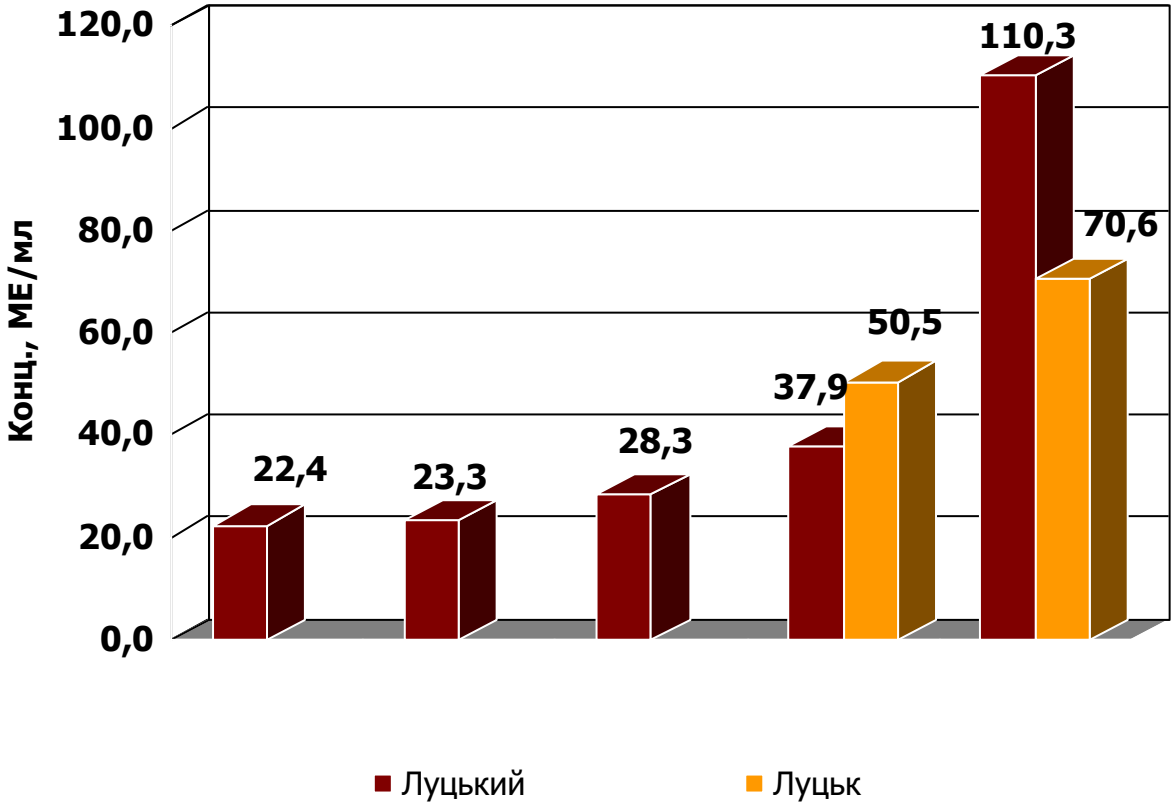

Рис. 3.2. Стан виявлення онкомаркерів раку молочної залози СА-15-3 (експериментальна група №2, 2022 р.)

При порівнянні захворюваності жіночої частини населення необхідно відмітити, що хоча кількість зареєстрованих онкохворих на рак яйників серед обстежених нами жінок експериментальної групи №1 у Луцькому районі та м. Луцьку у 2022 році однакова, як видно з рис.3.1 , значення концентрації антигенів у жителів села характеризується надзвичайно високим патологічним значенням (від 187 до 571 МЕ/мл при нормі 0-30) і є набагато вищим (≈3,75 рази) ніж у лучанок (діапазон 41-213 МЕ/мл). Також, необхідно відмітити більшу кількість зареєстрованих хворих серед селян (5 проти

2осіб) у експериментальній групі №2 (онкомаркер СА-15-3). Слід зазначити що у трьох жительок Луцького району зареєстровано примежові значення концентрації антигену СА-15-3 і у двох – патологічно високі. У обох мешканок Луцька, в свою чергу, відмічено патологічно високі значення рівня СА-15-3 (табл.3.1,3.2, рис. 3.3).

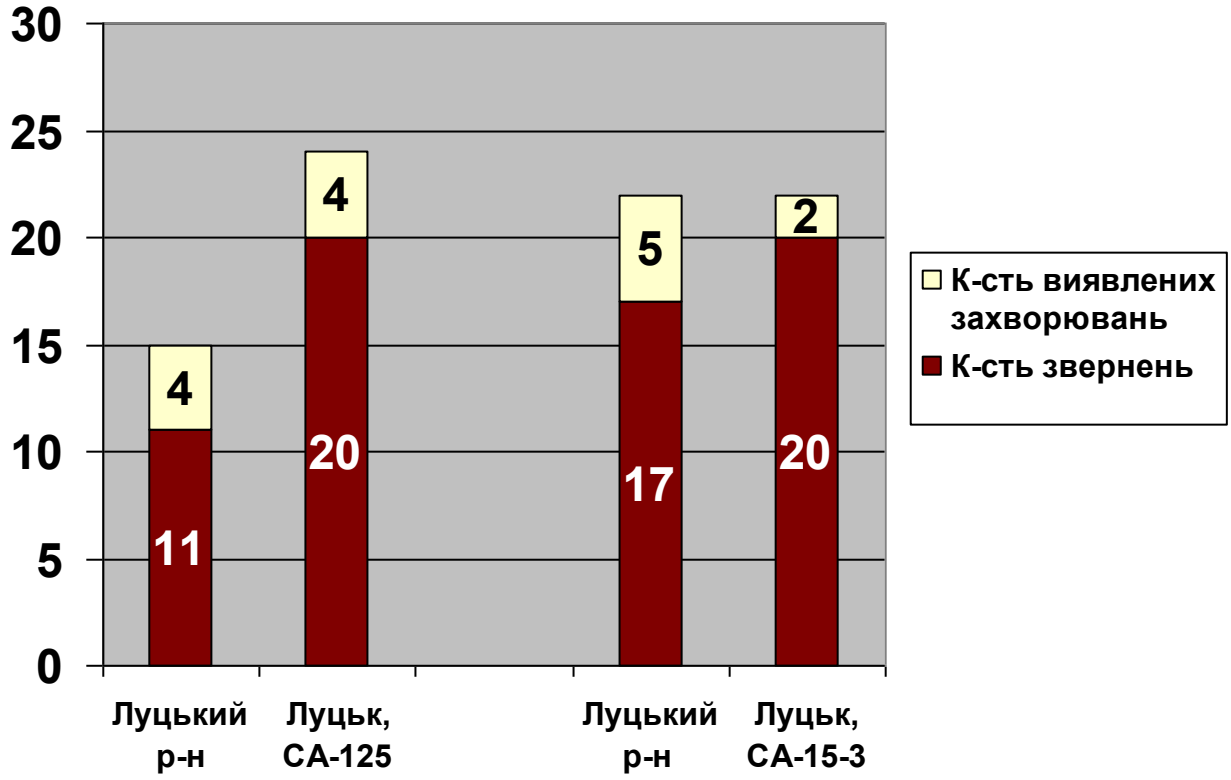

Рис. 3.3. Співвідношення кількості звернень в серологічну лабораторію Волинського ОКОД та кількості виявлених онкозахворювань серед жителів Луцького району та м. Луцька

Таку ситуацію можна пояснити характерною для жителів сільської місцевості (віддаленої від обласного центру) тенденцією до зволікання зі звертанням до лікаря на обстеження. Оскільки дані захворювання (рак яйників та молочної залози) наявні лише у жінок і пов'язане з інтимною сферою, це можливо створює додатковий острах, психологічний дискомфорт і небажання проходити медогляд. В результаті, діагностика раку відбувається на пізніших стадіях захворювання, часто критичних, коли надати ефективну допомогу хворому практично неможливо.

3.2. Стан виявлення вірусіндукованих пухлинних маркерів ПСА та вПСА в чоловічого населення м. Луцька та Луцького району.

Експериментальна група №3 – онкомаркер ПСА

- 14 звернень від жителів Луцьккого району на огляд з підозрою на рак простати;
- 20 звернення від жителів м. Луцька на огляд з підозрою на рак простати.

Для чоловічої частини (експериментальна група №3) досліджуваного контингенту було встановлено наступне.

Серед 14 звернень жителів Луцького району з підозрою на рак простати, у 3 було виявлено високі примежові значення онкомаркеру ПСА, в діапазоні від 6,1-7,6 нг/мл при нормі 0-4 нг/мл. У п'яти чоловік було зареєстровано патологічно високі значення рівня онкомаркеру – діапазон 11,4-45,1 нг/мл (перевищення норми 2,9-11,3 разів, табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Стан виявлення онкомаркерів раку простати *ПСА* та *вПСА* в експериментальній групі №3, 2022 р.

№	Луцький район					м. Луцьк				
	Код пацієнта	ПСА, нг/мл	Перевищ. норми, разів	вПСА, нг/мл	вПСА/ПСА (%)	Код пацієнта	ПСА, нг/мл	Перевищ. норми, разів	вПСА, нг/мл	вПСА/ПСА (%)
1.	Р-02-2	**45,1**	**11,3**	14,5	**32,2**	Л-01-2	**41,9**	**10,5**	12,37	**29,5**
2.	Р-38-2	**30,73**	**7,7**	19,53	**63,6**	Л-57-2	**34**	**8,5**	3,2	**9,4**
3.	Р-39-2	**19,3**	**4,8**	9,08	**47**	Л-28-2	**28,3**	**7,1**	3,65	**12,9**
4.	Р-40-2	**13,3**	**3,3**	1,56	**11,7**	Л-14-2	**22,4**	**5,6**	14,2	**63,4**
5.	Р-16-2	**11,4**	**2,9**	1,64	**14,4**	Л-58-2	**14**	**3,5**	1,1	**7,9**
6.	Р-30-2.	**7,6**	**1,9**	2	**26,3**	Л-44-2	**9,4**	**2,4**	0,6	**6,4**
7.	Р-29-2	**7,3**	**1,8**	1,39	**19**	Л-05-2	**7,7**	**1,9**	2,7	**35,1**
8.	Р-10-2	**6,1**	**1,5**	0,99	**16,2**	Л-20-2	3,9		0,3	
9.	Р-18-2	3,5		0,67		Л-10-2	3,3		1	

10.	Р-25-2	1,8		0,35		Л-29-2	2,3		0,22	
11.	Р-06-2	1,7		0,2		Л-60-2	1,1		0,39	
12.	Р-23-2	1,24		0,16		Л-34-2	0,6		0,05	
13.	Р-24-2	1,2		0,43		Л-15-2	0,4		0	
14.	Р-33-2	0,2		0,08		Л-22-2	0,3		0,1	
15.						Л-54-2	0,20		0	
16.						Л-52-2	0,2		0	
17.						Л-53-2"як	0,2		0,1	
18.						Л-18-2	0,2		0,07	
19.						Л-56-2	0,10		0,1	
20.						Л-48-2	0,10		0	

Для 8 чоловік з показниками ПСА вище норми було проведено додаткові дослідження на **визначення концентрації вільного ПСА**, а також обрахування відношення вПСА/ПСА (%), яке має важливе діагностичне значення. Зокрема, значення вПСА/ПСА в межах 20 і вище % характерне для доброякісних новоутворень, 15-20% - примежові значення («сіра зона»), а при 0-15% надзвичайна висока ймовірність злоякісного новоутворення [7, 9, 10].

Як бачимо з таблиці 3.3, для двох чоловік з примежовими значеннями ПСА 6,1 і 7,3 нг/мл, обраховане відношення вПСА/ПСА також є примежовим і відповідно є пряме показання для біопсії. Для ще однієї людини з примежовим значенням ПСА 7,6 нг/мл, обраховане відношення вПСА/ПСА складає 26,3%, що є характерним для *доброякісних* новоутворень.

Подальші два значення рівнів ПСА - 11,4 та 13,3 нг/мл характеризуються значеннями вПСА/ПСА нижчими за 15%, що свідчить про розвиток *злоякісног*о новоутворення.

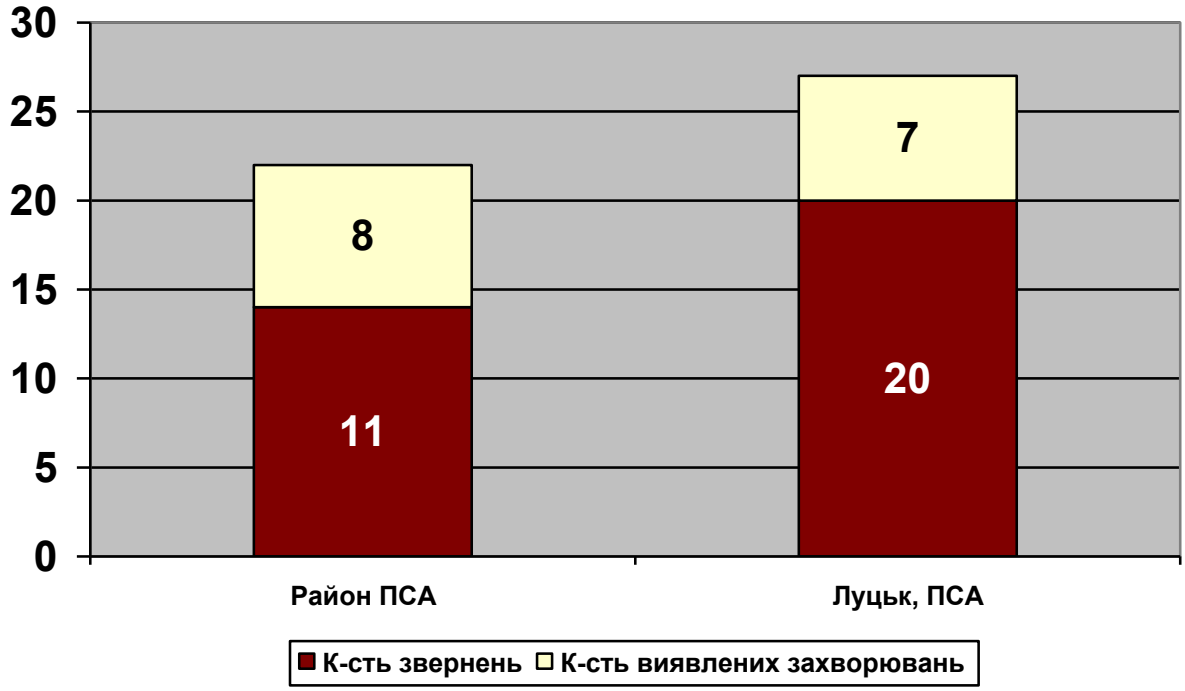

Рис.3.4. Стан виявлення вірусіндукованих пухлинних маркерів ПСА в населення м. Луцька та Луцького району.

Останні найвищі три значення рівнів ПСА у хворих становлять 19,3, 30,73 та 45,1 нг/мл відповідно. Проте, відношення вПСА/ПСА у даних пацієнтів складає 47, 63,6 та 32,2%, що є значно вищим за межове значення 20%, що свідчить про наявність доброякісних новоутворень.

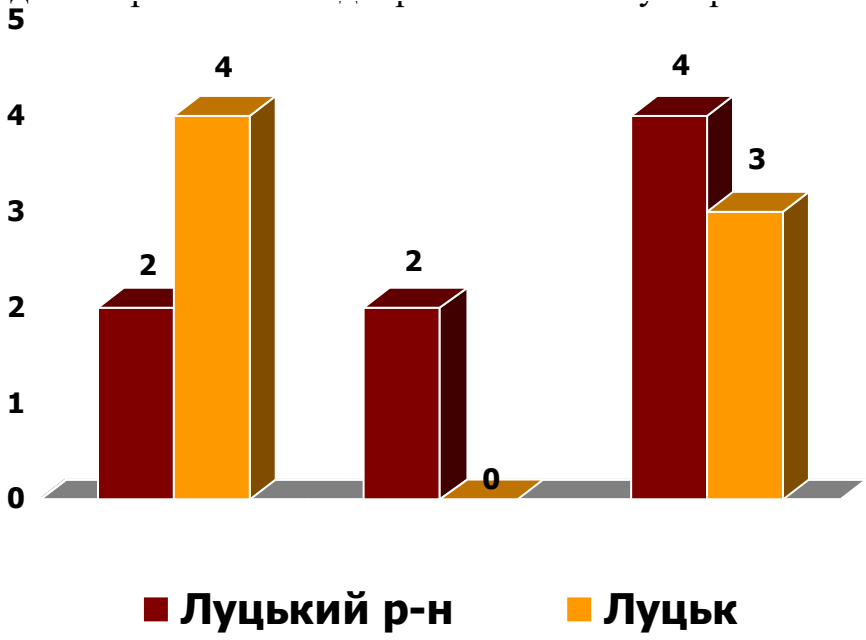

Рис. 3.5. Результати визначення співвідношення в ПСА/ПСА у чоловіків в експериментальній групі №3, 2022 р (%).

Серед 20 звернень жителів м. Луцька з підозрою на рак простати, у двох було виявлено високі примежові значення онкомаркеру ПСА, 7,7 і 9,4 нг/мл відповідно (при нормі 0-4 нг/мл). У п’яти чоловік було зареєстровано патологічно високі значення рівня онкомаркеру – діапазон 14-41,9 нг/мл (перевищення норми 3,5-10,5 разів, табл. 3.4.).

Для 7 чоловік з показниками ПСА вище норми відповідно до стандартних вимог було проведено додаткові дослідження на визначення концентрації вільного ПСА, а також обрахування відношення вПСА/ПСА.

Як бачимо із табл. 3.3. , для двох чоловік з примежовими значеннями ПСА 7,7 і 9,4 нг/мл, було обраховане відношення вПСА/ПСА, що становить 35,1 та 6,4% відповідно. Тобто, в першому випадку у хворого найбільш ймовірно доброякісне новоутворення (показник вПСА/ПСА>20%), у другому - злоякісне (показник вПСА/ПСА<15%).

Подальші п’ять значень рівнів концентрації ПСА є патологічно високими. Проте, після подальшого визначення бачимо наступний розподіл:
- у двох чоловік (ПСА – 22,4 та 41,9 нг/мл) значення вПСА/ПСА більше 20%, що є характерим для *доброякісних* новоутворень;
- у трьох хворих (ПСА – 14; 28,3; 34 нг/мл) значення вПСА/ПСА менше 15%, що свідчить про розвиток *злоякісних* новоутворень.

Узагальнюючи все вище перераховане, у випадку з раком простати (експериментальна група №3, онкомаркер ПСА), ми бачимо що на 14 звернень жителів Луцького району припадає 8 виявлених випадків онкозахворювання . Серед них - 4 чол. з доброякісними новоутвореннями, 2 чол. з показами для біопсії («сіра зона»), і 2 чол. з злоякісними новоутвореннями.

В свою чергу, на 20 звернень жителів м. Луцька припадає 7 виявлених випадків захворювань (рис. 3.6). Серед них, 3 чол. з доброякісними новоутвореннями та 4 зі злоякісними.

Рис. 3.6. Співвідношення кількості звернень в серологічну лабораторію Волинського ОКОД та кількості виявлених онкозахворювань серед жителів Луцького району та м. Луцька

При порівнянні показників онкозахворюваності сільського та міського населення встановлено, що мешканці сільських населених пунктів звертаються за медичною допомогою на більш пізніх стадіях захворювання, ніж жителі міста, що свідчить про низький рівень обізнаності даної категорії населення і нагальну необхідність зміни акцентів онкологічної освіти для усіх верств населення регіону

ВИСНОВКИ

1. Пухлинні маркери - це сполуки, які продукуються пухлинними клітинами або організмом у відповідь на розвиток пухлини. Пухлинні маркери відомі з 1928 . На сьогодні в діагностиці онкозахворювань використовують біля десяти специфічних пухлинних онкомаркерів.

2. При діагностиці вірусіндукованих онкологічних захворювань пухлинні маркери відкривають нові можливості : вони дозволяють диференціювати злоякісні і доброякісні пухлини, визначати стадію захворювання, і головне своєчасно виявляти і діагностувати рецидив. Значимість цієї проблеми буде зростати у зв'язку із впливом біологічних факторів, серед яких особлива роль відводиться онкогенним вірусам. Відомо більше 150 ДНК та РНК онкогенних вірусів.

3.Кількість зареєстрованих онкохворих на рак яйників серед обстежених нами жінок експериментальної групи №1 у Луцькому районі та м. Луцьку у 2022 році однакова. Проте показники концентрації онкомаркерів (СА-125) у представниць Луцького району характеризується надзвичайно високим патологічним значенням і є у 3.5 разів вищими , ніж у лучанок, в яких концентрація онкомаркеру коливається в діапазоні 41-213 МЕ/мл.

4.Концентрація онкнмаркеру СА -15 - 3 у жінок Луцького району з підозрою на рак молочної залози у третини обстежених перевищувала норму у 1,72 і 5,01 рази, тоді як у лучанок - у 10 % обстежених.

5.При порівнянні показників онкозахворюваності сільського та міського населення встановлено, що мешканці сільських населених пунктів звертаються за медичною допомогою на більш пізніх стадіях захворювання, ніж жителі міста, що свідчить про низький рівень обізнаності даної категорії населення і нагальну необхідність зміни акцентів онкологічної освіти для усіх верств населення регіону

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алібек А., Севко А. Л., Олішевський С. В. Вірусний канцерогенез: сучасний погляд на проблему. // Лікарська справа. 2007. № 5/6. С. 243-252.

2. Антипова С.В., Аболмасов Е.И., Харченко В.В. Сучасний підхід до діагностики, лікування та профілактики онкоурологічних захворювань // Клінічна онкологія. 2013. №2 (10). С.64 -78

3. Балицький К.П. Лікарські рослини і рак. К.: Наукова думка, 1998. 123 с.

4. Бережна Н.М. Онкомаркери та їх діагностичне значення при імунотерапії раку // Здоров'я України. 2002. №2 .С. 17 - 26.

5. Білінський Б.Г. Онкологія. Львів: Медицина світу, 1998. – 270 с.

6. Боговський П. А. Доброякісні пухлини і передрак. К.: Наукова думка, 2001. 217с.

7. Бикоріз А.М, Рубенчик Б.Л. Причини раку: факти та гіпотези. К.: Наукова думка, 1997. 276 с.

8. Васильєв М.В. Актуальні питання клінічної і експериментальної онкології. К.: Наукова думка, 2002. 257с.

9. Власенко М.В. Лабораторна діагностика, діагностичні тести в онкології. К.: ВСВ Медицина, 2021. 122 с.

10. Виноградська Г.Р. Пухлинні маркери в діагностиці, прогнозі і контролю терапії онкологічних захворювань // Клінічна онкологія. 2001. №2. С.92 - 104.

11. ВООЗ оновила глобальний перелік діагностичних тестів/ Стандарти // Лабораторна справа. 2019. № 7 - 8. С. 13 – 17.

12. Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. Кишинев.: МЕДпрес, 2002. 383 с.

13. Гріневич Ю.Я. Пухлинні маркери: вимоги до проведення аналізу, інтерпретація результатів їх визначення в онкологічній клініці //

Лабораторна діагностика. 2004. № 1. С. 3–8.

14. Гріневич Ю.Я., Свинцицький В.С. СА - 125 в діагностиці і моніторингу рака яєчників // Лабораторна діагностика, 2005. № 1. С. 13 – 17.

15. Гріневич Ю.Я., Югрінова Л.Г. Пухлинні маркери, їх значимість в діагностиці та визначення ефективності лікування онкологічних хвороб // Лабораторна діагностика. № 1 (43). 2009 . С. 3–12.

16. Довбиш М.А., Беруненко О.І., Довбиш І.М., Барковський Б.Є., Міщенко О.М. Рівень загального ПСА у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози // Клінічна онкологія. 2017. № 4. С. 25 - 32

17. Запорожан В.Н. Акушерство та гінекологія. Кн.2. Гінекологія. К:, Здоров'я. 2000. С.312

18. Заріdзе Д. Г. Епідеміологія і профілактика раку // Лабораторна діагностика. 2001. № 5. С. 6–14.

19. Заріdзе Д. Г. Епідеміологія, механізми канцерогенезу і профілактика раку / Д.Г. Заридзе // Клінічна онкологія. 2006. №3. С. 49 - 57.

20. Кашин О.Н. Проблеми стандартизації та верифікації молекулярно-генетичних досліджень.// Лабораторна справа. 2019. № 1-2. С. 67 – 75.

21. Клименко О.М. Посадова інструкція біолога клініко-діагностичної лабораторії // Лабораторна справа. 2020. № 2. С. 86 – 93.

22. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л.Є. Лаповець, Г.Б. Лебедь, О.О. Ястремська та ін. — 2-е видання. К.: ВСВ Медицина., 2021. 472 с.

23. Комарова Л.Є. Скринінг раку молочної залози // Клінічна онкологія.. 2002. Т.4. №2. С. 83-86

24. Мальцев Д.В., Гірна Г.А. Дефіцит природних кілерів і/або природних кілерних Т-лімфоцитів як причина злоякісних новоутворень у людей (огляд літератури) // Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С.36-48

25. Мамарасулова Д.З. Хакімова Р.А. Ергашева З.А. Онкомаркери CA125 і HE4 та їх діагностична цінність у хворих на рак яєчника // Клінічна онкологія. №3(23). 2016. С.102 - 119

26. Маркери пухлин (за матеріалами д-ра Рейдингера) // Новости BIOMERIEUX. 2004. № 1. № 2. С. 48–51.

27. Мечев ДС, Москалець ОІ, Бондарук ОС та ін. Гормони та пухлинні маркери: клінікометодичні аспекти (навчальний посібник). Київ: ВІЦ Медицина України, 2007. 96 с.

28. Онкомаркер CA-125. Діагностика // Лабораторна справа. 2021. №12. С. 31-39.

29. Опухолевые маркеры и их исследование // Immunotech. 1998. 528 с.

30. Поліщук Л.З. Сімейний синдром раку // Здоров'я України. 2000. №3. С. 67 – 75.

31. Полтавець А. І., Чуєшова М. О., Тіщенко І. Ю. Особливості вірусного канцерогенезу //матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С.253-255

32. Радченко Ю.С. Огляд керівництва ВООЗ із цервікального скринінгу // Лабораторна справа. 2020. №5. С. 12-23.

33. Радченко Ю.С. Скринінг раку яйників: світові напрацювання // Лабораторна справа. 2020. №7. С. 42-53.

34. Семиглазов В.Ф. Профілактика і рання діагностика раку молочної залози. К.: ВСВ Медицина , 2000. 136с.

35. Терьошин В.О., Круглова О.В., Гаврилов А.В. Сучасні уявлення про вірусний канцерогенез // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2023. Том 18. №1. С.12-23.

36. Урмачова А.Ф. Питання епідеміології і діагностики раку яйників // Клінічна онкологія. 2000. №4. С.7-13

37. Філіппова Є.П. Золотий стандарт діагностики раку молочної залози // Лабораторна справа. № 9. 2020. С.72 -84.

38. Чехун В. Пошуки вчених-онкологів сконцентровані на розвитку сучасних біотехнологій // Ваше здоров'я. 2004. №40. С. 8.-16.

39. Шаркова В.Е. Раковий антиген 125 – біологія і діагностична значимость (огляд літератури) // Клінічна онкологія. 2004. № 12. С. 3–7.

40. Щербина А.Б. Пухлинні маркери: роль у клінічній практиці //Онкологія. т.2. 8. 2008. С. 96-105.

41. Berk A.J. Recent lessons in gene expression, cell cycle control, and cell biology from adenovirus. Oncogene. 2005;24:7673–7685

42. Bonagura V.R., Hatam L.J., Rosenthal D.W. et al. (2010) Recurrent papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. APMIS, 118(6–7): 455–470.

43. Boyce J. D., Land C. B., Preston D. L. Cancer Epidemiology and Prevention // Oncology. – New York, 2010.. – P. 319-354.

44. Bulbulyan M. A., Ckanguina O., Zaridze D. G. Molecular epidemiology of cancer // Cancer Causes & Control. – 1998. - Vol. 9. - P. 381-387.

45. Isobe Y., Sugimoto K., Yang L., et al. Adenovirus infection of human natural killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. Cancer Res. 2004. Vol . 64. P. 2167–2174.

46. Landrigan P. L, Markwitz S. V., Nickolson W. У. Cancer Prevention Control / Eds P. Greenwald, B. Kramer, D. Weed. – New York, 2005. – P. 393-410.

47. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. (2011) Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. Radiographics, 31(3): 625–646.

48. Perera F. P. Cancer Epidemiology and Prevention / Eds D. Schottenfeld, J. Fraumeni. – New York, 2006. – P. 406-417.

49. Scully R.E. (2007) Ovarian tumors. American Journal of Pathology,

87(3): 687–720.

50. Wise-Draper TM, Wells SI. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. Front Biosci. 2008. Vol 13. P. 1003-1017