

**ПУРИНОВИЙ ДИСМЕТАБОЛІЗМ ПРИ РАКУ СТРАВОХОДУ****О.В. Синяченко, Р.Ф. Алієв, М.В. Єрмолаєва, В.Г. Бондар**

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

**Ключові слова:** рак, стравохід, пурини, метаболізм.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 4 (92). С. 116-122.

**DOI:**  
10.24061/2413-0737.  
XXIV.4.92.2019.98**E-mail:** synyachenko@ukr.net

**Мета роботи** — оцінити стан пуринового метаболізму у хворих на рак стравоходу, встановити клініко-патогенетичну значущість виявлених змін. **Матеріал і методи.** Під наглядом перебував 41 хворий на рак стравоходу (усі чоловіки) віком від 43 до 83 років (у середньому 60 років). Аденокарциному діагностовано у 39% від числа обстежених, плоскоклітинну карциному — у 61%, проростання пухлини в діафрагму встановлено в 10% випадків, у селезінку — у 7%, метастази в лімфатичні вузли мали місце в 12% спостережень, у віддалені органи — у 32%. Співвідношення IВ, 2А, 2В, 3А і 4-ї стадій захворювання склало 1:8:4:2:7. У сироватці крові вивчали рівні продуктів пуринового метаболізму — сечової кислоти, оксипуринолу, аденіну, гуаніну, ксантину, гіпоксантину, активностей ксантиноксидази, ксантиндезамінази, аденозіндезамінази й 5-нуклеотидази.

**Результати.** Дисметаболізм пуринів спостерігається в усіх хворих на рак стравоходу у вигляді підвищених показників сечової кислоти і оксипуринолу, активностей ксантиноксидази й аденозіндезамінази, що спостерігається у 83–100% від числа обстежених осіб. Зміни пуринового обміну пов'язані з наявністю гіперурикемії (>420 мкмоль/л), виявленої в 63% випадків, з тяжкістю перебігу пухлинного процесу, проростанням неоплазми в селезінку, парааортальні лімфатичні вузли, печінку та скелетні м'язи. Гіперурикемія чинить негативний вплив на виживаність пацієнтів, а високий рівень аденінемії має прогнознегативну значущість.

**Висновок.** Зміни пуринового метаболізму беруть участь у патогенетичних побудовах раку стравоходу, відбивають особливості перебігу пухлинного процесу, а в майбутньому може розроблятися медична технологія лікувальних засобів хворих на рак стравоходу, що проходять із порушеннями пуринового метаболізму.

**Ключевые слова:**  
рак, пищевод, пурины, метаболизм.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 4 (92). С. 116-122.

**ПУРИНОВИЙ ДИСМЕТАБОЛІЗМ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА****О.В. Синяченко, Р.Ф. Алієв, М.В. Єрмолаєва, В.Г. Бондар**

**Цель работы** — оценить состояние пуринового метаболизма у больных раком пищевода, установить клинико-патогенетическую значимость выявленных изменений.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 41 больной раком пищевода (все мужчины) в возрасте от 43 до 83 лет (в среднем 60 лет). Аденокарцинома диагностирована в 39% от числа обследованных, плоскоклеточная карцинома — в 61%, прорастание опухоли в диафрагму установлено у 10% случаев, в селезенку — в 7%, метастазы в лимфатические узлы имели место у 12% наблюдений, в отдаленные органы — в 32%. Соотношение I В, 2 А, 2 В, 3 А и 4-й стадий заболевания составило 1:8:4:2:7. В сыворотке крови изучали уровни продуктов пуринового метаболизма — мочево́й кислоты, оксипуринола, аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина, активностей ксантиноксидазы, ксантиндезаміназы, аденозіндезаміназы и 5-нуклеотидазы.

**Результаты.** Дисметаболізм пуринов наблюдается у всех больных раком пищевода в виде повышенных показателей в крови мочево́й кислоты и оксипуринола, активностей ксантиноксидазы и аденозіндезаміназы,

что наблюдается в 83–100% от числа обследованных лиц. Изменения пуринового обмена связаны с наличием гиперурикемии ( $>420$  мкмоль/л), выявленной в 63% случаев, с тяжестью течения опухолевого процесса, прорастанием неоплазмы в селезенку, парааортальные лимфатические узлы, печень и скелетные мышцы. Гиперурикемия оказывает негативное влияние на выживаемость пациентов, а высокий уровень аденинемии имеет прогнознегативную значимость.

**Вывод.** Изменения пуринового метаболизма участвуют в патогенетических построениях рака пищевода, отражают особенности течения опухолевого процесса, а в будущем может быть разработана медицинская технология лечения больных раком пищевода, протекающих с нарушениями пуринового метаболизма.

**Keywords:** cancer, esophagus, purines, metabolism.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 4 (92). P. 116-122.

### PURINE DYSMETABOLISM IN ESOPHAGEAL CANCER

**O.V. Syniachenko, R.F. Aliiev, M.V. Iermolaieva, V.G. Bondar**

**Objective:** to assess the state of purine metabolism in patients with esophageal cancer; to establish the clinical and pathogenetic significance of the identified changes.

**Material and methods.** A total of 41 patients with esophageal cancer (all men) aged from 43 to 83 years (mean age 60 years) were under observation. Adenocarcinoma was diagnosed in 39% of the patients, squamous cell carcinoma — in 61%, tumor invading into the diaphragm was found in 10% of cases, in the spleen — in 7%, lymph nodes metastasis occurred in 12% of cases, in distant organs — in 32%. The ratio of 1B, 2A, 2B, 3A and 4 stages of the disease was 1:8:4:2:7. The levels of products of purine metabolism — uric acid, oxypurinol, adenine, guanine, xanthine, hypoxanthine, xanthine oxidase, xanthine deaminase, adenosine deaminase, and 5' nucleotidase activities — were studied in blood serum.

**Results.** Purine dysmetabolism is observed in all patients with esophageal cancer in the form of increased levels of uric acid and oxypurinol levels in the blood, xanthine oxidase, and adenosine deaminase activity, which is observed in 83–100% of the examined individuals. Changes in purine metabolism are associated with the presence of hyperuricemia ( $>420$   $\mu\text{mol/l}$ ), detected in 63% of cases, with the severity of the tumor process, the germination of neoplasm in the spleen, para-aortic lymph nodes, liver, and skeletal muscle. Hyperuricemia has a negative impact on the survival of patients, and a high level of adeninemia has a predictive negative value.

**Conclusion.** Changes in the purine metabolism are involved in the pathogenetic constructs of esophageal cancer; reflect the peculiarities of the tumor process, and in the future, medical technology can be developed for treating patients with esophageal cancer with purine metabolism disorders.

**Вступ.** Рак в усіх країнах є однією з головних причин смерті людей, наносячи величезну медико-соціальну й економічну шкоду державам [1, 2]. Рак стравоходу (РС) вважається однією з головних проблем онкології, що пояснюється високою його поширеністю, запізнілою діагностикою, анатомо-топографічними особливостями органа, що уражається пухлиною, і низькою результативністю існуючих методів лікування [3, 4]. За останні роки відзначається істотне зростання випадків РС [5], у тому числі людей молодого віку [6]. Необхідно підкреслити, що поширеність аденокарциноми стравоходу

за три десятиліття зросла в 5 разів [7], а приблизно  $\frac{3}{4}$  від таких хворих помирає впродовж першого року після встановлення діагнозу [8].

Як відомо, чинником ризику розвитку і тяжкого перебігу злоякісних пухлин різноманітніших локалізацій є порушення пуринового метаболізму [9-12]. Вважається, що пуринові основи належать до онкобіомаркерів, але їх діагностична та прогностична значущість залишається вивченою недостатньо [13]. Роль дисметаболізму пуринів у процесах канцерогенезу при РС не вивчено і його клінічна значущість вимагає уточнення [14].

Оригінальні дослідження

**Мета роботи.** Оцінити стан пуринового метаболізму у хворих на РС, встановити клініко-патогенетичну значущість виявлених змін.

**Матеріал і методи.** Під наглядом перебував 41 хворий на РС (усі чоловіки) віком від 43 до 83 років (у середньому 60,4±1,53 року). Аденокарциному діагностовано у 39,0% від числа обстежених, плоскоклітинну карциному – у 61,0%, проростання пухлини у діафрагму встановлено в 9,8% випадків, у селезінку – в 7,3%, метастази в лімфатичні вузли мали місце в 12,2% спостережень, у віддалені органи – у 31,7%. Співвідношення 1В, 2А, 2В, 3А і 4-ї стадій захворювання склало 1:8:4:2:7, показник тяжкості перебігу пухлинного процесу (IWT) дорівнював 5,3±0,73 в.о, який визначали за формулою:  $IWT = \ln[T + N2 + (\sum M)2]$ , де  $\ln$  – натуральний логарифм, Т – міжнародний показник характеру первинної пухлини, N – міжнародний показник метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів.

Для діагностики РС і його метастазів застосовували рентгенологічний, комп'ютерно-томографічний, магнітно-резонансний, сонографічний та ендоскопічний методи (апарати й прилади Multix-Compact-Siemens,

Німеччина, Somatom-Emotion-6-Siemens Німеччина, Gygoscan-Intera-Philips, Нідерланди, Envisor-Philips, Нідерланди, Olympus-GIF-Q20, Японія, EXERA-II-Olympus, Японія, Fujinon-FG-1Z, Японія). Використовуючи біохімічні аналізатори Olympus-AU640 (Японія) і BS200 (Китай), спектрофотометри SPECORD-S600 (Німеччина) та СФ46 (Росія) у сироватці крові вивчали рівні продуктів пуринового метаболізму – сечової кислоти (UA), оксипуринолу (OP), аденіну (Ad), гуаніну

(Gu), ксантину (Xa), гіпоксантину (Hx), активності ксантиноксидази (XO), ксантиндезамінази (XD), аденозіндезамінази (AD) і 5-нуклеотидази (5N). Інтегральний індекс змін показників пуринового метаболізму (IPM) вираховували за формулою:

$$IPM = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[ \frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2}$$

де M1 – показник у хворого, M2 – середній показник у здорових людей контрольної групи, SD – стандартне відхилення показника у здорових. Зміненим значенням вважали  $IPM > 3$  в.о. Підраховували (у %) число змінених показників пуринового обміну ( $> M + SD$  здорових). Як контроль обстежено 30 практично здорових чоловіків віком від 20 до 68 років (у середньому 39,7±1,90 року).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft-Excel та Statistica-Stat-Soft, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D) та Уїлкоксона-Пао (WR), відмінностей Стьюдента (t), а також достовірність статистичних показників (p). Визначали прогностично позитивний результат моделі (PPV), а також трирічну виживаність хворих (St) за методом Каплана-Мейера. У даному дослідженні критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

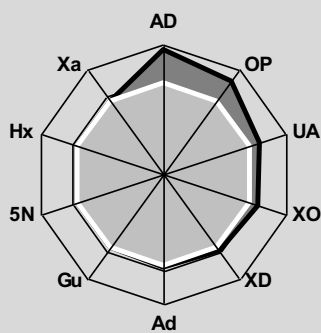


Рис. 1. Відмінності показників пуринового метаболізму у хворих на РС порівняно з аналогічними у здорових людей, яких прийнято за 100% (ln %)

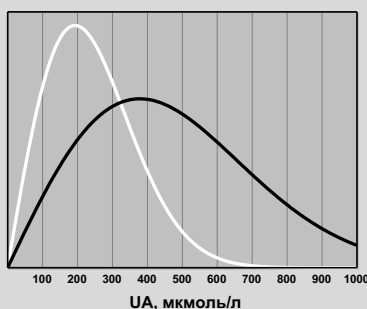


Рис. 2. Криві Релея показника UA

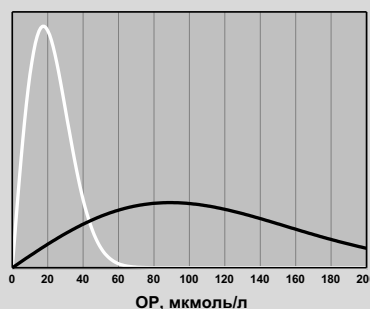


Рис. 3. Криві Релея показника OP

Відмінності гістограм показників пуринового метаболізму у хворих на РС (темні криві) і здорових людей контрольної групи (світлі криві)

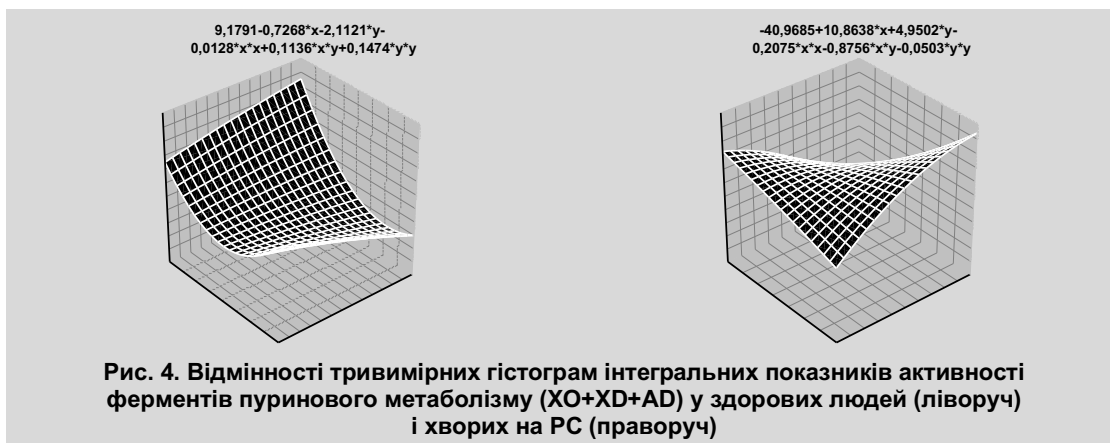


Рис. 4. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів пуринового метаболізму (ХО+ХД+АД) у здорових людей (ліворуч) і хворих на РС (праворуч)

### Результати дослідження та їх обговорення.

У хворих на РС вміст у крові UA складає  $511,2 \pm 24,18$  мкмоль/л, OP –  $108,9 \pm 10,12$  мкмоль/л, Ad –  $138,4 \pm 5,45$  одиниць екстинції (о.е.), Gu –  $189,3 \pm 6,59$  о.е., Ха –  $143,9 \pm 5,16$  о.е., Hx –  $165,0 \pm 5,88$  о.е., активність XO –  $6,2 \pm 0,56$  нмоль/мл×хв, XD –  $7,4 \pm 0,61$  нмоль/мл×хв, AD –  $12,5 \pm 2,20$  нмоль/мл×хв і 5N –  $5,8 \pm 0,13$  нмоль/мл×хв. У порівнянні з аналогічними показниками у здорових людей контрольної групи встановлено вірогідне підвищення ( $p < 0,001$ ) рівня UA на 89% ( $t=8,54$ ), OP – на 4,4 раза ( $t=7,19$ ), активності XO – на 77% ( $t=4,13$ ) і AD – на 7,8 раза ( $t=4,38$ ), що відображено на рис. 1-3. Тривимірні гістограми інтегральних показників ферментів пуринового обміну (ХО+ХД+АД) у хворих на РС і здорових людей контрольної групи подано на рис. 4.

У хворих на РС із нормальним рівнем UA в сироватці крові показник OP склав  $115,9 \pm 9,83$  мкмоль/л, Ad –  $114,1 \pm 4,46$  о.е., Gu –  $168,3 \pm 1,46$  о.е., Ха –  $143,8 \pm 7,77$  о.е., Hx –  $192,1 \pm 8,85$  о.е., XO –  $6,5 \pm 1,10$  мкмоль/мл×хв, XD –  $8,9 \pm 1,06$  мкмоль/мл×хв, AD –  $7,4 \pm 1,16$  мкмоль/мл×хв, 5N –  $5,6 \pm 0,13$  мкмоль/мл×хв. У випадках гіперурикемії встановлено вірогідне підвищення (на 35%) вмісту Ad ( $t=4,42$ ,  $p < 0,001$ ), на 21% Gu ( $t=2,84$ ,  $p=0,007$ ) і в 2,2 раза AD ( $t=2,07$ ,  $p=0,046$ ) при зменшенні на 23% активностей Hx ( $t=4,64$ ,  $p < 0,001$ ) і на 28% XD ( $t=2,17$ ,  $p=0,036$ ),

що представлено на рис. 6. Необхідно відзначити, що параметри урикемії у хворих на РС прямо співвідносяться зі значеннями в крові Ad ( $r=+0,744$ ,  $p < 0,001$ ) і Gu ( $r=+0,854$ ,  $p < 0,001$ ). Підвищення концентрацій UA та AD у сироватці крові ( $> M+SD$  здорових) виявлено у 100,0% хворих на РС, OP – у 82,0%, XO – у 85,4%, що знайшло своє відображення на рис. 5. У цілому, інтегральні зміни показників пуринового метаболізму виявлено в усіх випадках РС, а гіперурикемія (UA  $> 420$  мкмоль/л здорових) – у 63,4%. При цьому ІРМ склав  $3,7 \pm 0,03$  в.о.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао, на інтегральний стан пуринового метаболізму чинять достовірний вплив проростання пухлини в селезінку (WR=5,85,  $p < 0,001$ ), метастази в парааортальні лімфовузли (WR=2,20,  $p < 0,001$ ), печінку (WR=2,40,  $p=0,035$ ) і скелетні м'язи (WR=4,08,  $p=0,002$ ). Зрілість пухлинного процесу дисперсійно пов'язана з активністю в крові XO (D=2,38,  $p=0,033$ ). На STT впливають показники OP (D=4,15,  $p=0,028$ ), Ad (D=3,29,  $p=0,032$ ), XO (D=5,28,  $p < 0,001$ ), XD (D=7,90,  $p < 0,001$ ) і AD (D=2,82,  $p=0,015$ ), а на ІWT – тільки параметр аденінемії (D=6,80,  $p=0,002$ ). З рівнем стадійності РС прямо корелюють показники UA, Ad, Gu, XD і AD (відповідно  $r=+0,747$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=+0,763$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=+0,556$ ,

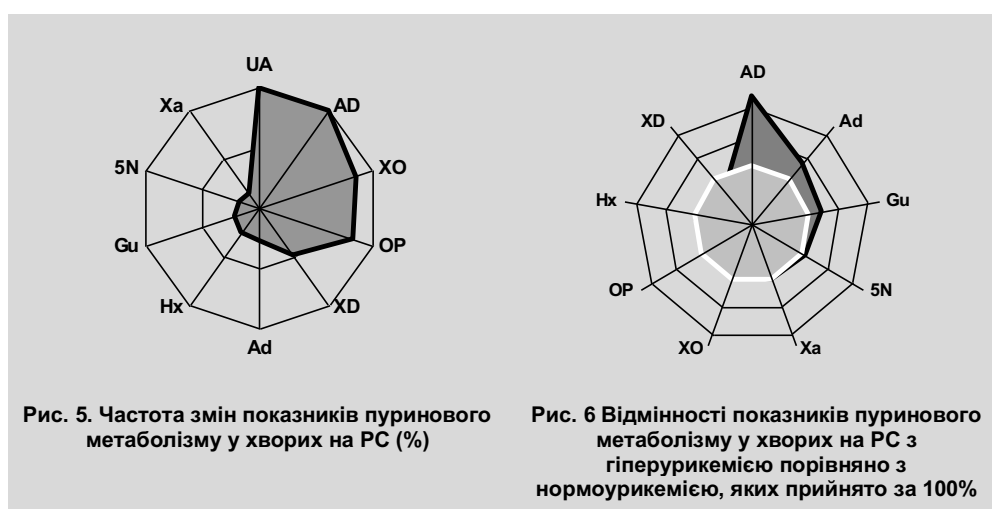
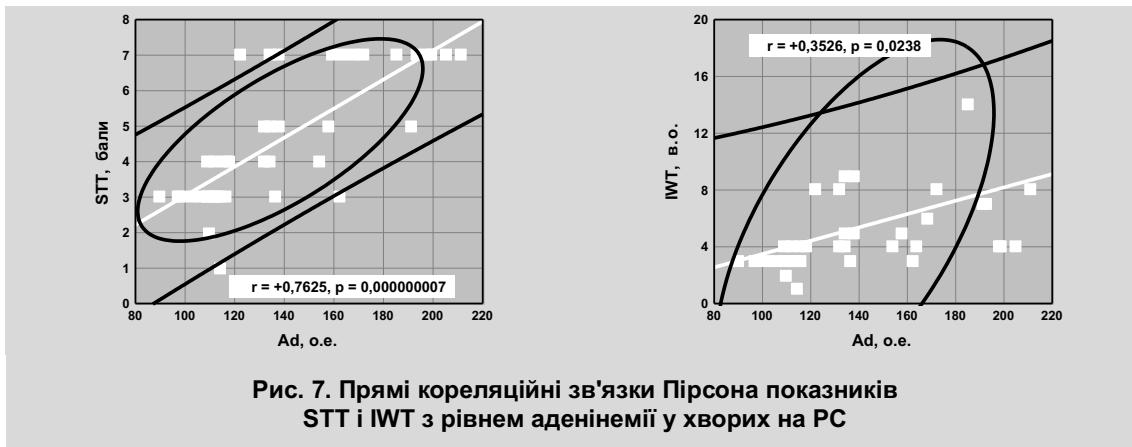


Рис. 5. Частота змін показників пуринового метаболізму у хворих на РС (%)

Рис. 6 Відмінності показників пуринового метаболізму у хворих на РС з гіперурикемією порівняно з нормоурикемією, яких прийнято за 100%

Оригінальні дослідження



**Рис. 7. Прямі кореляційні зв'язки Пірсона показників STT і IWT з рівнем аденінемії у хворих на РС**

$p < 0,001$ ;  $r = +0,377$ ,  $p = 0,018$ ;  $r = +0,443$ ,  $p = 0,005$ , а з IWT – Ad ( $r = +0,353$ ,  $p = 0,024$ ) і AD ( $r = +0,512$ ,  $p = 0,001$ ).

Ми відібрали ті показники пуринового обміну, які мали одночасно достовірні дисперсійні й кореляційні зв'язки Пірсона з параметрами STT та IWT (рис. 7). До них належать рівні аденінемії. За результатами виконаної статистичної обробки отриманих даних дослідження зроблено висновок, що має практичну значущість: показник  $Ad > 170$  о.е. ( $>M+SD$  хворих) є чинником ризику тяжкого перебігу РС (PPV=84,0%).

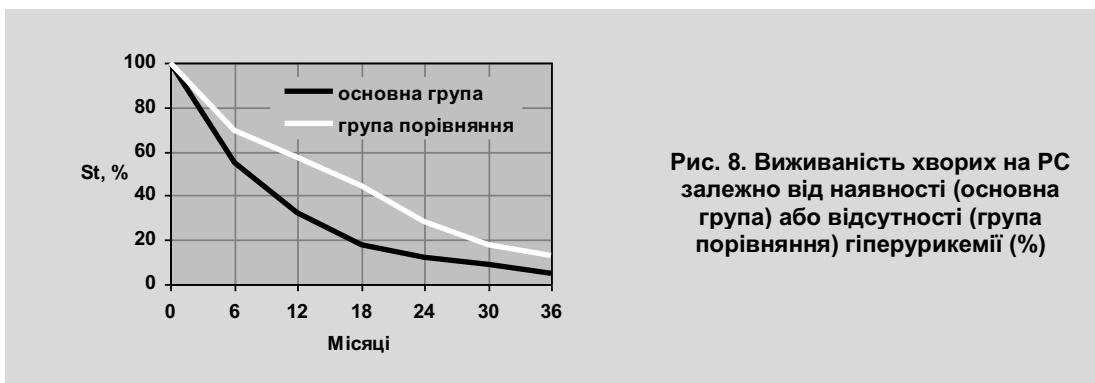
Ми відібрали ті показники пуринового обміну, які мали одночасно достовірні дисперсійні й кореляційні зв'язки Пірсона з параметрами STT та IWT (рис. 7). До них належать рівні аденінемії. За результатами виконаної статистичної обробки отриманих даних дослідження зроблено висновок, що має практичну значущість: показник  $Ad > 170$  о.е. ( $>M+SD$  хворих) є чинником ризику тяжкого перебігу РС (PPV=84,0%).

Як показав аналіз однорідності дисперсії Брауна-Форсайта, в прогресуванні РС беруть участь показники UA і Gu, що визначають тяжкість перебігу пухлини. У зв'язку з цим слід надати деякі коментарі. Нині UA більше не вважають біологічно інертною, оскільки вона діє як активатор канцерогенезу [15]. Існує тісна асоціація між високою концентрацією урикемії і раком [16-18]. При цьому важливу роль у метаболізмі пухлинних клітин відіграють пуринові нуклеотиди [19, 20]. Аденозин та гуанозин через Ad і Gu під дією ферментів пуринового метаболізму можуть трансформувати синтез UA [21], визначаючи темпи зростання ракових

клітин [22, 23]. Надмірна концентрація UA в пухлинних клітинах сприяє викривленій регуляції ферментів пуринового обміну, підтримуючи цитопрولیферацію й процеси метастазування ракового процесу, тим самим замикаючи вадне коло [24].

Ступінь диференціації РС пов'язаний із рівнями UA (BF=4,22,  $p = 0,012$ ) і Gu (BF=9,16,  $p < 0,001$ ), тоді як на IWT впливають параметри, окрім UA (BF=2,48,  $p = 0,027$ ) та Gu (BF=4,72,  $p = 0,001$ ), Ad (BF=7,52,  $p < 0,001$ ), Ха (BF=4,11,  $p = 0,002$ ), Hx (BF=3,14,  $p = 0,007$ ), XO (BF=3,43,  $p = 0,004$ ), AD (BF=4,90,  $p < 0,001$ ) і 5N (BF=8,49,  $p < 0,001$ ). На інтегральні ознаки перебігу РС чинить дію наявність у хворих гіперурикемії ( $>420$  мкмоль/л), що продемонстрував багатофакторний дисперсійний аналіз Уїллоксона-Рао (WR=6,07,  $p < 0,001$ ). При цьому з показником ІРМ тісно пов'язано ( $p < 0,001$ ) формування метастазів у печінку (BF=12,45), селезінку (BF=11,88) і легеню (BF=9,16).

Після оцінки стану пуринового метаболізму, 78,1% від числа хворих на РС була виконана операція Льюїса торако-абдомінальним доступом із пластиною ізоперистальтичним шлунковим трансплантатом, 75,6% пацієнтів отримували променеву терапію (здійснювали дистанційну телегамматерапію в режимі дрібного фракціонування дози по 2 Гр до 40-60 Гр; у середньому  $45,6 \pm 4,52$  Гр), 51,2% – виконана хіміотерапія. В усіх випадках використовували антиметаболіт фторурацил, 57,1% хворим додатково призначали препарат платини цисплатин, 19,1% - таксан паклітаксел, 14,3% - подофілотоксин етопозид. Трирічна виживаність хворих на



**Рис. 8. Виживаність хворих на РС залежно від наявності (основна група) або відсутності (група порівняння) гіперурикемії (%)**

РС з гіперурикемією була гірша (рис. 8).

#### Висновки

1. Дисметаболізм пуринів спостерігається в усіх хворих на рак стравоходу у вигляді підвищених показників сечової кислоти і оксипуринолу, активностей ксантиноксидази й аденозіндезамінази, що спостерігається у 83-100% від числа обстежених осіб.

2. Зміни пуринового обміну пов'язані з наявністю гіперурикемії (>420 мкмоль/л), виявленої в 63% випадків, з тяжкістю перебігу пухлинного процесу, проростанням неоплазми в селезінку, парааортальні лімфатичні вузли, печінку та скелетні м'язи.

3. Гіперурикемія чинить негативний вплив на виживаність пацієнтів, а високий рівень аденінемії має прогнознегативну значущість.

**Перспективи подальших досліджень.** У майбутньому розроблятиметься медична технологія лікувальних засобів хворих на повністю, що проходять із порушеннями пуринового метаболізму, передбачаються простеження віддалених результатів хірургічного, медикаментозного та променевого лікування такої категорії хворих на тлі використання нормоурикемічної терапії, виділення прогностичних критеріїв.

#### Список літератури

- Haseeb M, Hussain S. Pharmacophore development for anti-lung cancer drugs. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;16(18):8307-11.
- Nur U, Lyraztopoulos G, Racht B, Coleman MP. The impact of age at diagnosis on socioeconomic inequalities in adult cancer survival in England. *Cancer Epidemiol*. 2018;39(4):641-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.006.
- Olefson S, Moss SF. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2018;18(1):23-32. doi: 10.1007/s10120-014-0425-4.
- Wang Y, Lv Y, Liu TS, Yan WD, Chen LY, Li ZH, et al. Cordycepin suppresses cell proliferation and migration by targeting CLEC2 in human gastric cancer cells via Akt signaling pathway. *Life Sci*. 2019;223(15):110-9. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.025.
- Hong CC, Chen PS, Chiou J, Chiu CF, Yang CY, Hsiao M, et al. miR326 maturation is crucial for VEGF-C-driven cortactin expression and esophageal cancer progression. *Cancer Res* 2014;74(21):6280-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0524.
- Drahs J, Xiao Q, Risch HA, Freedman ND, Abnet CC, Anderson LA, et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Cancer* 2015;14(7):163-9. doi: 10.1002/ijc.29688.
- Hazelton WD, Curtius K, Inadomi JM, Vaughan TL, Meza R, Rubenstein JH, et al. The role of gastroesophageal reflux and other factors during progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(7):1012-23. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0323-T.
- O'Sullivan KE, Phelan JJ, O'Hanlon C, Lysaght J, O'Sullivan JN, Reynolds JV. The role of inflammation in cancer of the

esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;8(7):749-60. doi: 10.1586/17474124.2014.913478.

- Dovell F, Boffetta P. Serum uric acid and cancer mortality and incidence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(4):399-405. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000440.
- Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol*. 2019;21(2):101070. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070.
- Kaji K, Hashiba A, Uotani C, Yamaguchi Y, Ueno T, Ohno K, et al. Grading of atrophic gastritis is useful for risk stratification in endoscopic screening for gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):71-9. doi: 10.1038/s41395-018-0259-5.
- Kuang S, Li H, Feng J, Xu S, Le Y. Correlation of BRCA2 gene mutation and prognosis as well as variant genes in invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer Biomark*. 2019;19(4):182379. doi: 10.3233/CBM-182379.
- Sun Q, Zhao W, Wang L, Guo F, Song D, Zhang Q, et al. Integration of metabolomic and transcriptomic profiles to identify biomarkers in serum of lung cancer. *J Cell Biochem*. 2019;25(2):28482. doi: 10.1002/jcb.28482.
- Garcia-Gil M, Camici M, Allegrini S, Pesi R, Petrotto E, Tozzi MG. Emerging role of purine metabolizing enzymes in brain function and tumors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3598. doi: 10.3390/ijms19113598.
- Alvarez-Lario B, Macarron-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM*. 2011;104(1):1015-24. doi: 10.1093/qjmed/hcr159.
- Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: A review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):836-42. doi: 10.1093/ajcn/86.3.836S.
- Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev*. 2007;28(1):763-77. doi: 10.1210/er.2006-0019.
- Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010;19(1):1737-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
- Pedley AM, Benkovic SJ. A new view into the regulation of purine metabolism: the purinosome. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(1):141-54. doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.009.
- Garcia-Gil M, Camici M, Allegrini S, Pesi R, Petrotto E, Tozzi MG. Emerging role of purine metabolizing enzymes in brain function and tumors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3598. doi: 10.3390/ijms19113598.
- Camici M, Garcia-Gil M, Tozzi MG. The inside story of adenosine. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):784. doi: 10.3390/ijms19030784.
- Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2010;410(1):50-6. doi: 10.1038/35065016.
- Townsend MH, Robison RA, O'Neill KL. A review of HPRT and its emerging role in cancer. *Med Oncol*. 2018;35(3):89. doi: 10.1007/s12032-018-1144-1.
- Fini MA, Elias A, Johnson RJ, Wright RM. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clin Transl Med*. 2012;1:1-16. doi: 10.1186/2001-1326-1-16.

#### Відомості про авторів

Синяченко Олег Володимирович — доктор медичних наук, професор, член-кор. НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету, м. Лиман, Україна.

Алієв Решад Фаризович — аспірант кафедри онкології Донецького національного медичного університету, м. Лиман, Україна.

Єрмолаєва Майя В'ячеславівна — доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету, м. Лиман, Україна.

Бондар Володимир Григорович — доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології Донецького

---

**Оригінальні дослідження**

---

національного медичного університету, м. Лиман, Україна.

**Сведения об авторах**

Синяченко Олег Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, Украина.

Алиев Решад Фаризович — аспирант кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, Украина.

Ермолаева Майя Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, Украина.

Бондарь Владимир Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, Украина.

**Information about the authors**

Syniachenko Oleh — doctor of medicine, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, head of the Department of Internal medicine № 1 of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Aliev Reshad — the post-graduate student of the Department of Oncology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Iermolaieva Maia — doctor of medicine, professor, professor of the Department of Internal medicine № 1 of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Bondar Volodymyr — doctor of medicine, professor, professor of the Department of Oncology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

*Надійшла до редакції 12.09.2019*

*Рецензент — д.мед.н. Бодяка В.Ю.*

*© О.В. Синяченко, Р.Ф. Алиев, М.В. Ермолаева, В.Г. Бондар, 2019*

---