



© А.А. Перминова^{1,3}, М.Д. Ханевич¹, Н.Ю. Коханенко¹, Г.М. Манихас²,
 С.Л. Воробьев⁴, Т.М. Шестопалова⁴

Применение Zinc-alpha-2-glycoprotein для дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alina A. Perminova^{1,3}, Mikhail D. Khanevich¹, Nikolai Yu. Kokhanenko¹, George M. Manikhas²,
 Sergey L. Vorobyev⁴, Tatyana M. Shestopalova⁴

Use of Zinc-Alpha-2-Glycoprotein for the Differential Diagnosis of Chronic Pseudotumour Pancreatitis and Pancreatic Cancer

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, HDM, Moscow, the Russian Federation

⁴National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. С целью улучшения дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы производилось иммуногистохимическое исследование на операционном материале 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Для данного исследования было выбрано антитело Zinc-alpha-2-glycoprotein, как маркер хронического псевдотуморозного панкреатита. Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась выраженная экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках. В то время как во всех образцах ткани поджелудочной железы с протоковой аденокарциномой отмечено диффузное слабое окрашивание в эпителии опухолевых клеток.

Цель. Оптимизация методов диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита, путем разработки новых диагностических значимых маркеров, способствующих развитию и прогрессированию хронического панкреатита.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Хирургические вмешательства были выполнены в различном объеме: операция Фрея — 8 (40,0 %), операция Бегера (Бернский вариант) — 3 (15,0 %), резекция головки поджелудочной железы по Гальперину — 1 (5,0 %), панкреатодуоденальная резекция — 8 (40,0 %).

Результаты. Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюда-

Introduction. To improve the differential diagnosis of chronic pseudotumor pancreatitis and pancreatic cancer, an immunohistochemical study was performed on surgical material from 20 patients with volumetric neoplasia of the pancreatic head who had previously undergone surgery. The Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody was selected for this study as a marker of chronic pseudotumor pancreatitis. According to the results of the study with the Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody on pancreatic tissue of patients with chronic pseudotumor pancreatitis, AZGP1 expression in acinar cells with strong staining was observed in all 12 (100 %) cases. While diffuse weak staining in the epithelium of tumor cells was observed in all pancreatic tissue samples with ductal adenocarcinoma.

Aim. To improve the diagnosis of patients with chronic pseudo-tumor pancreatitis by developing new diagnostic markers that contribute to the development and progression of chronic pancreatitis.

Materials and Methods. The study included 20 patients with a volumetric neoplasm of the pancreatic head who had previously undergone surgery. The surgical procedures were performed in different volumes: Frey surgery — 8 (40.0 %), Beger surgery (Berne version) — 3 (15.0 %), Halperin resection of the pancreatic head — 1 (5.0 %), pancreatoduodenal resection — 8 (40.0 %).

Results. According to the results of the study with the Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody on the pancreatic tissue of patients with chronic pseudotumor pancreatitis, in all 12 (100 %) cases AZGP1 was strongly stained in the acinar cells.

лась выраженная экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках. Несмотря на то, что применение антитела AZGP1 в качестве маркера хронического псевдотуморозного показало положительные результаты, необходимо проведение исследования с большим количеством материала.

Ключевые слова: поджелудочная железа; рак поджелудочной железы; хронический псевдотуморозный панкреатит; антитело Zinc-alpha-2-glycoprotein; иммуногистохимическое исследование хронического панкреатита

Для цитирования: Перминова А.А., Ханевич М.Д., Коханенко Н.Ю., Манихас Г.М., Воробьев С.Л., Шестопалова Т.М. Применение Zinc-alpha-2-glycoprotein для дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 373-380.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

✉ Контакты: Перминова Алина Андреевна, al.perminova1907@yandex.ru

Введение

Рак поджелудочной железы представляет собой быстро прогрессирующее злокачественное новообразование с пятилетней выживаемостью всего 11 % [1]. Хронический псевдотуморозный панкреатит (псевдоопухоль) — доброкачественное заболевание, обусловленное рецидивирующим воспалением в поджелудочной железе, которое постепенно приводит к замещению нормальной ткани поджелудочной железы фиброзной тканью. Выбор хирургической тактики, влияющий на качество жизни этих больных, а также прогноз относительно развития заболевания различны. Предоперационная дифференциальная диагностика этих двух заболеваний может позволить больным раком поджелудочной железы получить своевременное радикальное лечение и улучшить общий прогноз, что имеет важное клиническое значение, а больным хроническим псевдотуморозным панкреатитом избежать расширения объема операции [2]. Однако, хронический псевдотуморозный панкреатит и рак поджелудочной железы имеют не только общие рентгенологические характеристики, но также могут проявлять схожие клинические симптомы, что приводит к большим трудностям при их идентификации [3]. В настоящее время основными методами диагностики больных с объемным новообразованием поджелудочной железы являются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография брюшной полости и другие методы визуализации [4]. Опухолевые маркеры также используются для поиска потенциальных признаков рака поджелудочной железы, особенно у лиц из группы высокого риска, например, у лиц с генетической предрасположенностью, или у людей с хроническим панкреатитом. К основным маркерам относятся: углеводный антиген 19-9 (CA19-9), карциноэмбриональный антиген (РЭА), CA242, микроРНК, CA125 и мутации гена K-RAS [5, 6, 7, 8]. Однако данные методы обследования не являются

Although the use of the AZGP1 antibody as a marker for chronic pseudotumorosis showed positive results, a study with a large amount of material is needed.

Keywords: pancreas; pancreatic cancer; chronic pseudotumor pancreatitis; Zinc-alpha-2-glycoprotein; immunohistochemical study of chronic pancreatitis

For Citation: Alina A. Perminova, Mikhail D. Khanevich, Nikolai Yu. Kokhanenko, George M. Manikhas, Sergey L. Vorobyev, Tatyana M. Shestopalova. Use of Zinc-alpha-2-glycoprotein for the differential diagnosis of chronic pseudotumor pancreatitis and pancreatic cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 373-380. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

ся высокоспецифичными, особенно на ранних стадиях рака поджелудочной железы, либо при исключении роста злокачественного новообразования у больных хроническим панкреатитом. Гистологическое и цитологическое исследование сегодня имеют решающее значение для выявления рака поджелудочной железы, исследование проводят на образцах ткани, полученных, как правило, под контролем эндоскопической ультрасонографии, либо при трепан-биопсии под контролем УЗИ или КТ. Большая частота ложноотрицательных результатов не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику с положительной прогностической значимостью.

Поджелудочная железа является вспомогательным органом пищеварения, который, как известно, выполняет экзокринную и эндокринную функцию [9]. Одним из проявлений этого взаимодействия является развитие диабета экзокринной части поджелудочной железы, также известный как СД типа 3с [10]. Распространенность СД у больных хроническим панкреатитом увеличивается с длительностью заболевания, достигая 50 % через 10 лет заболевания и достигая 83 % через 25 лет [11]. Lv и соавт. обнаружили, что неалкогольная жировая болезнь печени является дополнительным независимым фактором риска развития сахарного диабета. До сих пор большинство исследований было сосредоточено на влиянии экзокринной части поджелудочной железы на эндокринную функцию, однако печень также играет решающую роль в регулировании и поддержании уровня глюкозы. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени имеется инсулинорезистентность, обусловленная хроническим воспалением, вызванным высвобождением медиаторов воспаления жировой тканью. Эти медиаторы, включающие богатый лейцином Zinc-alpha-2-glycoprotein и интерлейкин-6, ингибируют рецепторы инсулина и действие инсулина через различные сигнальные пути [12, 13]. Предполагается, что Zinc-alpha-2-glycoprotein является адипокином, который действует как

фактор мобилизации липидов, играющий роль в липолизе, способствующем воспалению и развитию инсулинорезистентности [14]. Снижение уровня Zinc-alpha-2-glycoprotein связано с возникновением липотоксичности. В одном исследовании была доказана положительная связь Zinc-alpha-2-glycoprotein с адипонектином и отрицательная связь с фактором некроза опухоли, что указывает на возможную противовоспалительную роль Zinc-alpha-2-glycoprotein [15, 16]. Эта роль была также обнаружена в исследовании, в котором уровень Zinc-alpha-2-glycoprotein снижался при раннем сепсисе и увеличивался по мере клинического выздоровления [17]. В нашем исследовании мы предположили, что Zinc-alpha-2-glycoprotein может быть маркером развития фиброзных изменений поджелудочной железы. Цель исследования — оптимизация методов диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита путем разработки новых диагностических значимых маркеров, способствующих развитию и прогрессирования хронического панкреатита.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Хирургические вмешательства были выполнены в различном объеме: операция Фрея — 8 (40,0 %), операция Бегера (Бернский вариант) — 3 (15,0 %), резекция головки поджелудочной железы по Гальперину — 1 (5,0 %), панкреатодуоденальная резекция — 8 (40,0 %). Средний возраст больных был $55,35 \pm 14,7$. Больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом было 12, из них женщин — 2, мужчин — 10. Средний возраст больных составил $45,9 \pm 8,6$ лет. При анализе патоморфологических особенностей операционного материала больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом в 12 (100 %) случаях наблюдалась лимфогистиоцитарная инфильтрация различной степени выраженности: выраженная — 4 (33,3 %), умеренная — 6 (50 %), слабовыраженная — 2 (16,7 %) (рис. 1, а). В 10 (83,3 %) случаях выявлена псевдоканцероматозная пролиферация протоков (рис. 1, б). В 9 (75,0 %) отмечалась плазмноклеточная инфильтрация различной степени выраженности: выраженная — 3 (33,3 %), умеренная — 4 (44,4 %), слабовыраженная — 2 (22,2 %). Массивный перидуктальный фиброз выявлен в 10 (71,3 %) (рис. 1), лобулярный фиброз — 9 (75,0 %) (рис. 1, в), муфтообразный фиброз — 4 (33,3 %). Кальфицикаты наблюдались только в 4 (33,3 %) случаях. Важным условием при отборе материала

больных с хроническим панкреатитом являлось наличие в образцах протокового компонента, ацинарной ткани в разных соотношениях. Образцы не содержали участков аденокарциномы, кистозных неоплазий, а также неоплазий с высоким риском злокачественности.

Больных раком поджелудочной железы было 8, из них женщин — 6, мужчин — 2. Средний возраст больных составил $69,5 \pm 9,5$ лет. По данным гистологического исследования, отобраны больные с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы различной степени дифференцировки: высокодифференцированная — 1 (12,5 %), умереннодифференцированная — 5 (62,5 %), низкодифференцированная — 1 (12,5 %), недифференцированная — 1 (12,5 %). Отбор образцов с аденокарциномой поджелудочной железы осуществлялся с учетом наличия опухоли на большей площади среза. Срезы также могли содержать участки панкреатита, зоны с интраэпителиальной неоплазией низкой и высокой степени.

Результаты

Для проведения исследования с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein из парафинового блока изготавливали срезы толщиной 1 микрон, далее материал проходил этап депарафинизации раствором ксилола и изопропанола (затем срезы промываются буфером pH 7,2), следующим этапом срезы варятся в демаскировочном буфере (CC2) pH 6,0 в течение 30 мин. при 95 °C (промывка срезов буфером pH 7,2). После этого материал погружался в перекись водорода на 15 мин. (промывка срезов буфером pH 7,2), затем срезы инкубировались последовательно с первичным антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein (ARC0673) в течение 24 мин. при 37 °C в соотношении 1:200 (промывка срезов в буфере pH 7,2), а затем со вторичным антителом 30 мин. при комнатной температуре (промывка срезов буфером pH 7,2). Далее материал обрабатывался DAB в течение 3 мин. при комнатной температуре, промывался проточной водой, погружался в гематоксилин на 5 мин. и снова промывался проточной водой, затем последовательно погружался в 2 порции спиртов по 2 мин. и 2 порции ксилола по 2 мин. и заключался под покровное стекло. В качестве дополнительного внешнего контроля использовались срезы неизмененной ткани поджелудочной железы без признаков воспаления и неопластического поражения. Титрование и последующее окрашивание для контрольных образцов проводилось вручную. Ниже представлен рис. 2 — внешний контроль экспрессии AZGP1 на нормальной ткани поджелудочной железы.

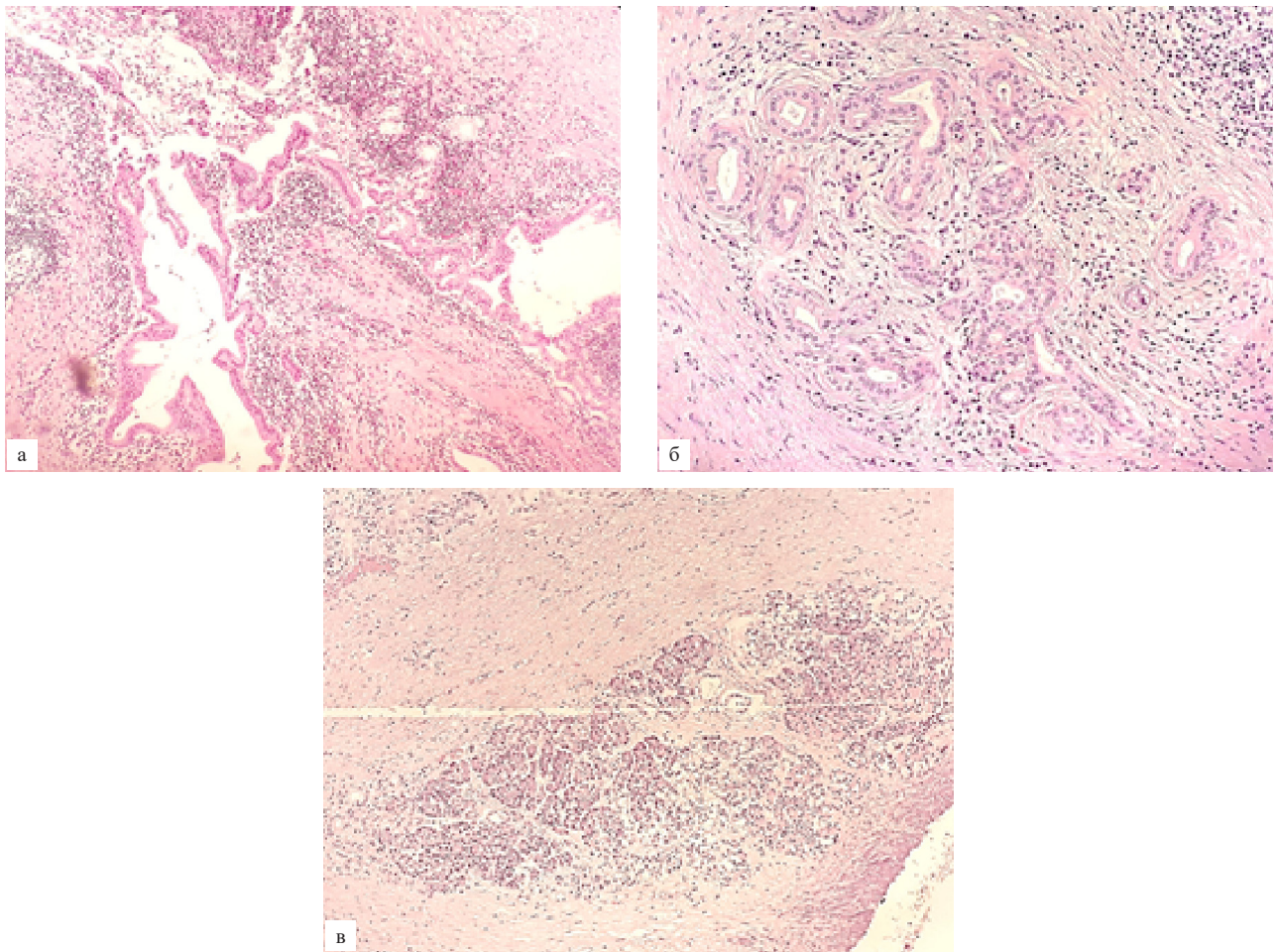


Рис. 1. Микрофотография хронического панкреатита. а — выраженная перидуктальная лимфогистиоцитарная инфильтрация и массивный перидуктальный фиброз, окраска гематоксилин эозин, ув. 100. б — выраженный перидуктальный фиброз с псевдоканцероматозной пролиферацией мелких протоков, окраска гематоксилин эозин, ув. 200. в — выраженный интралобулярный фиброз с атрофией паренхимы, окраска гематоксилин эозин, ув. 100

Fig. 1. Photomicrograph of chronic pancreatitis. а — pronounced periductal lymphohistiocytic infiltration and massive periductal fibrosis, hematoxylin eosin staining, $\times 100$. б — pronounced periductal fibrosis with pseudocanceromatous proliferation of small ducts, hematoxylin eosin staining, $\times 200$. в — severe intralobular fibrosis with parenchymal atrophy, hematoxylin eosin staining, $\times 100$

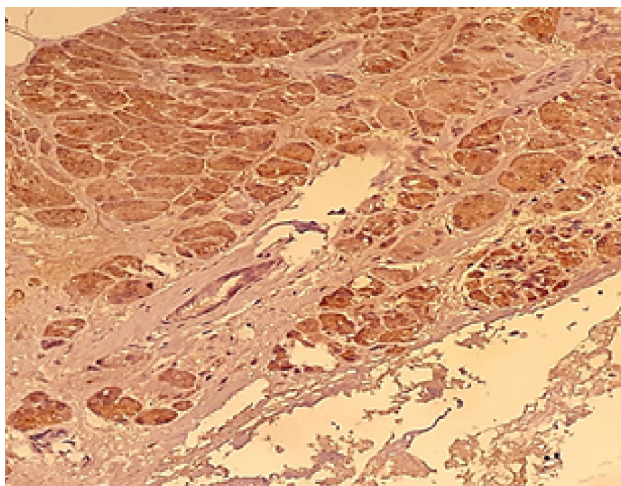


Рис. 2. Микрофотография иммуногистохимического исследования. Внешний контроль (неизменная ткань поджелудочной железы). Слабая диффузная экспрессия AZGP1 в эпителии ацинусов (+), ув. 200

Fig. 2. Photomicrograph of an immunohistochemical study. External control (unaltered pancreatic tissue). Weak diffuse AZGP1 expression in acinar epithelium (+), $\times 200$

Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках в виде выраженного окрашивания. Также во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась экспрессия AZGP1 в островковых клетках в виде умеренного — 8 (66,7 %) и выраженного — 4 (33,3 %) окрашивания. В 7 (58,3 %) из 12 случаев отмечается слабая экспрессия маркера в клетках протокового эпителия, в 5 (41,7 %) случаях окрашивание в протоковом эпителии не определялось (рис. 3).

Таким образом, в большинстве случаев экспрессия маркера отсутствовала в клетках протокового эпителия. Наблюдалась связь умеренного диффузного окрашивания AZGP1 со всеми случаями муфтообразного фиброза протоков. Остальные гистологические признаки не имели достоверной корреляции с экспрессией антитела в протоковых структурах.

Таблица 1. Результаты исследования антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом

N	Пол	Возраст	Реакция на AZGP1			
			Протоки		Ацинусы	Островки
			Мелкие	Крупные		
1.	м	39	-	-	+++	+++
2.	м	44	+	+	+++	++
3.	м	37	+	+	+++	++
4.	м	47	+	+	+++	++
5.	м	61	+	+	+++	++
6.	ж	50	-	+	+++	++
7.	м	41	+	+	+++	+++
8.	ж	44	+	+	+++	++
9.	м	40	-	-	+++	+++
10.	м	35	+	+	+++	+++
11.	м	52	-	-	+++	++
12.	м	61	-	-	+++	++

* «-» — признак не определяется; «+» — признак выражен слабо; «++» — признак выражен умеренно; «+++» — признак выражен значительно.

Table 1. Results of a study using the antibody Zinc-alpha-2-glycoprotein on pancreatic tissue from patients with chronic pseudotumor pancreatitis

No	Sex	Age	Reaction to AZGP1			
			Ducts		Acinus	Islands
			Small	Large		
1.	M	39	-	-	+++	+++
2.	M	44	+	+	+++	++
3.	M	37	+	+	+++	++
4.	M	47	+	+	+++	++
5.	M	61	+	+	+++	++
6.	F	50	-	+	+++	++
7.	M	41	+	+	+++	+++
8.	F	44	+	+	+++	++
9.	M	40	-	-	+++	+++
10.	M	35	+	+	+++	+++
11.	M	52	-	-	+++	++
12.	M	61	-	-	+++	++

* «-» — the feature is not determined; «+» — the feature is weakly expressed; «++» — the feature is moderately expressed; «+++» — the feature is strongly expressed.

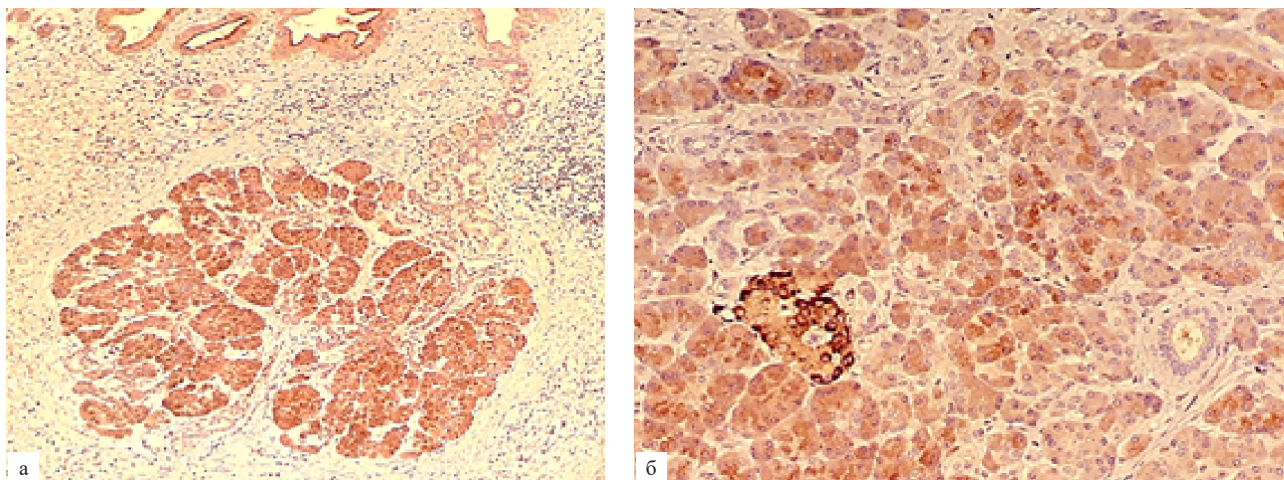


Рис. 3. Микрофотография иммуногистохимического исследования. а — выраженная диффузная экспрессия AZGP1 в эпителиальных клетках ацинусов при хроническом панкреатите, ув. 100. б — выраженная экспрессия AZGP1 в эпителии ацинусов, выраженная экспрессия AZGP1 в нейроэндокринных клетках островка Лангерганса (+++) и отсутствие экспрессии AZGP1 в мелком протоке при хроническом панкреатите (-), ув. 200

Fig. 3. Photomicrograph of an immunohistochemical study. a — pronounced diffuse expression of AZGP1 in acinar epithelial cells in chronic pancreatitis, $\times 100$. б — strong expression of AZGP1 in acinar epithelium, strong expression of AZGP1 in islet of Langerhans neuroendocrine cells (+++) and absence of AZGP1 expression in the small duct in chronic pancreatitis (-), $\times 200$

Таблица 2. Результаты исследования антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных раком поджелудочной железы

N	Пол	Возраст	Степень дифференцировки	Реакция на AZGP1	
				Характер экспрессии	Выраженность экспрессии
1.	ж	74	высокодифференцированная	диффузная	+
2.	ж	55	умеренно дифференцированная	диффузная	+
3.	ж	65	умеренно дифференцированная	диффузная	+
4.	ж	77	низкодифференцированная	диффузная	+
5.	м	56	умеренно дифференцированная	диффузная	+
6.	ж	77	умеренно дифференцированная	диффузная	+
7.	м	78	недифференцированная	диффузная	+
8.	ж	74	умеренно дифференцированная	диффузная	+

* «-» — признак не определяется; «+» — признак выражен слабо; «++» — признак выражен умеренно; «+++» — признак выражен значительно.

Table 2. Results of Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody study in pancreatic tissue from patients with pancreatic cancer

N	Sex	Age	Degree of differentiation	Reaction to AZGP1	
				Expression pattern	Expression severity
1.	f	74	high-differentiated	diffusion	+
2.	f	55	moderately differentiated	diffusion	+
3.	f	65	moderately differentiated	diffusion	+
4.	f	77	low-differentiated	diffusion	+
5.	m	56	moderately differentiated	diffusion	+
6.	f	77	moderately differentiated	diffusion	+
7.	m	78	undifferentiated	diffusion	+
8.	f	74	moderately differentiated	diffusion	+

* «-» — attribute is not defined; «+» — the sign is weakly expressed; «++» — the sign is moderately expressed; «+++» — the sign is expressed significantly.

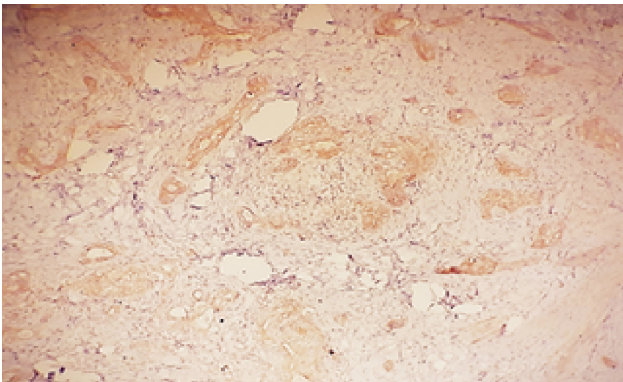


Рис. 4. Микрофотография иммуногистохимического исследования. Слабая диффузная экспрессия AZGP1 в опухолевом эпителии аденокарциномы поджелудочной железы (+), ув. 100

Fig. 4. Photomicrograph of an immunohistochemical study. Weak diffuse expression of AZGP1 in the tumor epithelium of pancreatic adenocarcinoma (+), × 100

Для оценки возможности применения данного маркера в дифференциальной диагностике хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы, было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование на блоках больных раком поджелудочной железы. Перед иммуногистохимическим

исследованием изготавливались вновь парафиновые срезы толщиной 1 микрон с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Ниже представлена табл. 2, согласно результатам окрашивания, ткани поджелудочной железы больных раком поджелудочной железы с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein.

При анализе экспрессии AZGP1 во всех образцах ткани с протоковой аденокарциномой выявлялось диффузное слабое окрашивание в эпителии опухолевых клеток (рис. 4).

Обсуждение

В настоящий момент маркеров хронического псевдотуморозного панкреатита не существует. При проведении дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и протоковой аденокарциномы используют углеводный антиген СА19-9. Однако уровень онкомаркера СА19-9 может быть повышен при ряде доброкачественных новообразований. У больных с наличием механической желтухи даже на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита маркер СА19-9 может повышать

пороговое значение > 1000 Ед/мл. Нами был предложен метод диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита с использованием антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани биопсийного материала. Получен патент на изобретение № 2826345 (Российская Федерация), G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/574 — способ диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита. Результаты реализации данного исследования представлены в диссертационной работе.

Заключение

Применение антитела AZGP1 в качестве маркера хронического псевдотуморозного показало положительные результаты. Однако необходимо проведение исследования с большим количеством материала. Возможно, для достижения большей эффективности в дифференциальной диагностике хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы необходима комбинация антитела AZGP1 с маркерами рака поджелудочной железы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 1/5 от 11.01.2021 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. This work was approved by the local ethics committee of the St. Petersburg State Children's Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocol No. 1/5 dated 11.01.2021. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Перминова А.А. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста;
Ханевич М.Д. — концепция и дизайн статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
Коханенко Н.Ю., Манихас Г.М. — сбор и обработка материала;
Воробьев С.Л., Шестопалова Т.М. — проведение патоморфологического исследования.

Authors' contributions

Perminova A.A. — suggested the concept and design of the study, collected and analyzed the data, and drafted the article;
Khanovich M.D. — suggested the concept and design of the study, revised and approved the final version of the article;
Kokhanenko N.Yu., Manikhas G.M. — collected and analyzed the data;
Vorobyev S.L., Shestopalova T.M. — performed the immunohistochemistry study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A., et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73: 233-254.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21772>.-URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21772>.
2. Zen Y., Deshpande V. Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas. *Am J Pathol.* 2019; 189: 82-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.05.022>.-URL: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002944018302025?returnurl=null&referrer=null>.
3. Chang W.I., Kim B.J., Lee J.K., et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: Comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2009; 38: 401-408.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31818d92c0>.-URL: https://journals.lww.com/pancreasjournal/abstract/2009/05000/the_clinical_and_radiological_characteristics_of.8.aspx.
4. Schima W., Bohm G., Rosch C.S., et al. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging.* 2020; 20: 52.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00324-z>. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7376657/>.
5. Pasanen P.A., Eskelinen M., Partanen K., et al. Clinical value of serum tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in the distinction between malignant versus benign diseases causing jaundice and cholestasis; results from a prospective study. *Anticancer Research.* 1992; 12: 1687-1693.-URL: https://www.researchgate.net/publication/221864306_Clinical_value_of_serum_CEA_CA19-9_CA72-4_and_CA242_in_the_diagnosis_and_prognosis_of_gastric_cancer.
6. Ge L., Pan B., Song F., et al. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumor biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open.* 2017; 7(12): e018175.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175>.-URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e018175.abstract>.
7. Daamen L.A., Groot V.P., Heerikens H.D., et al. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2018; 20: 297-304.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.009>.-URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(17\)31157-7/fulltext](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(17)31157-7/fulltext).
8. Shen L., Qian Y., Wu W., et al. B7-H4 is a prognostic biomarker for poor survival in patients with pancreatic cancer. *Hum Pathol.* 2017; 66: 79-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.023>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004681771730196X?via%3Dihub>.
9. Lv Y., Wei Q., Yuan X., et al. Two sides of the pancreas: exocrine insufficiency is correlated with endocrine dysfunction in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta.* 2021; 523: 81-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.09.008>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898121003193?via%3Dihub>.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021.

- Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl 1): 15-33.-DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.-URL: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes.
11. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(9): 1457-1465.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6168293/>.
 12. Lv Y., Zhang J., Yang T., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an independent risk factor for developing new-onset diabetes after acute pancreatitis: a multicenter retrospective cohort study in chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 903731. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.903731>.-URL: <https://europepmc.org/article/MED/35692404>.
 13. He S., Ryu J., Liu J., et al. LRG1 is an Adipokine that mediates obesity-induced hepatosteatosis and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2021; 131(24): e148545.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI148545>.-URL: <https://www.jci.org/articles/view/148545>.
 14. Bing C., Trayhurn P. New insights into adipose tissue atrophy in cancer cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2009; 68: 385-392.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665109990267>.-URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/new-insights-into-adipose-tissue-atrophy-in-cancer-cachexia/7FAAE56D157CFB5BC3F1A082255DF570>.
 15. Pearsey H.M., Henson J., Sargeant J.A., et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, dysglycaemia and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 569-575.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09553-w>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09553-w>.
 16. Bao Y., Bing C., Hunter L., et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Letters.* 2005; 579: 41-47.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.042>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579304014218?via%3Dihub>.
 17. Welters I.D., Bing C., Ding C., et al. Circulating anti-inflammatory adipokines High Molecular Weight Adiponectin and Zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) are inhibited in early sepsis, but increase with clinical recovery: a pilot study. *BMC Anesthesiology.* 2014; 14: 124.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-124>.-URL: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-14-124>.

Поступила в редакцию / Received / 12.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 25.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Алина Андреевна Перминова / Alina A. Perminova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>.
 Михаил Дмитриевич Ханевич / Mikhail D. Khanevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>.
 Николай Юрьевич Коханенко / Nikolai Yu. Kokhanenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3507-6123>.
 Георгий Моисеевич Манихас / Georgy M. Manikhas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2569-1683>.
 Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>.
 Татьяна Михайловна Шестопалова / Tatyana M. Shestopalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-6273>.

