

УДК 616.71-006-074:615.38

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-68-77>

Галектин-3 в сыворотке крови больных опухолями костей

Кушлинский Н.Е.^{1,4}, Ковалева О.В.¹, Прищеп П.Л.¹, Зыбина Н.Н.², Юришич В.³,
Алферов А.А.^{1,4}, Кузьмин Ю.Б.^{1,4}, Горячева И.О.¹, Кузнецов И.Н.^{1,4}, Булычева И.В.¹,
Варфоломеева С.Р.¹, Сушенцов Е.А.¹, Герштейн Е.С.^{1,4}, Рогожин Д.В.¹, Янушевич О.О.⁴,
Стилиди И.С.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ) им. А.М. Никифорова МЧС России
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 4/2

³ Университет Крагуеваца
Сербия, 34000, г. Крагуевац, ул. Светозара Марковича, 69

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20/1

РЕЗЮМЕ

Введение. Ввиду многогранности онкологических заболеваний функциональная роль галектина-3 достаточно противоречива, однако для многих типов новообразований маркер играет роль промотора опухолевого роста.

Цель исследования – сравнительный анализ уровней галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров, больных доброкачественными, пограничными и злокачественными новообразованиями костей в двух возрастных группах до и старше 18 лет с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания и прогноза.

Материалы и методы. В исследование включен 201 пациент с доброкачественными, пограничными (гигантоклеточные опухоли, «локально агрессивные» опухоли), злокачественными новообразованиями костей и 31 здоровый донор. Концентрацию галектина-3 определяли в сыворотке крови до лечения наборами реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-3 (R&D, США).

Результаты. Показано, что содержание галектина-3 в сыворотке крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями костей статистически значимо выше, чем в контрольной группе, как в возрасте до, так и старше 18 лет. У пациентов с пограничными опухолями костей отмечена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 по сравнению с контролем. ROC-анализ для галектина-3 у больных саркомами костей показал, что площадь под ROC-кривой составила 0,795 ($p < 0,0001$) в группе пациентов в возрасте старше 18 лет и 0,868 ($p = 0,0008$) в группе пациентов в возрасте до 18 лет. Для злокачественных новообразований костей у больных в возрасте старше 18 лет чувствительность данного метода составила 71,3%, специфичность 71,43% (пороговый уровень 8,09 нг/мл; $p < 0,0001$), а у пациентов в возрасте младше 18 лет чувствительность этого метода составила 80%, специфичность 90% при пороговом уровне 5,49 нг/мл ($p < 0,001$). В обеих возрастных группах не найдено значимых ассоциаций содержания сывороточного галектина-3 с клинико-морфологическими характеристиками новообразований костей, однако следует отметить, что наибольшая концентрация маркера обнаружена при хордомиомах и на более ранних стадиях заболевания. У больных хондросаркомой и остеосаркомой старше 18 лет не выявлено связи маркера с прогнозом заболевания.

Заключение. Повышение содержания галектина-3 в сыворотке крови наблюдалось во всех возрастных группах пациентов как с доброкачественными, так и злокачественными новообразованиями костей, однако

✉ Кушлинский Николай Евгеньевич, biochimia@yandex.ru

чувствительность и специфичность теста по данным ROC-анализа недостаточны для использования данного маркера для диагностики опухолей костей.

Ключевые слова: опухоли костей, галектин-3, сыворотка крови, прогноз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 5 от 02.10.2022).

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Прищеп П.Л., Зыбина Н.Н., Юришич В., Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Горячева И.О., Кузнецов И.Н., Булычева И.В., Варфоломеева С.Р., Сушенцов Е.А., Герштейн Е.С., Рогожин Д.В., Янушевич О.О., Стилиди И.С. Галектин-3 в сыворотке крови больных опухолями костей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):68–77. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-68-77>.

Galectin-3 in the blood serum of patients with bone tumors

Kushlinskii N.E.^{1,4}, Kovaleva O.V.¹, Prishchep P.L.¹, Zyбина N.N.², Jurisic V.³, Alferov A.A.^{1,4}, Kuzmin Yu.B.^{1,4}, Goryacheva I.O.¹, Kuznetsov I.N.^{1,4}, Bulytcheva I.V.¹, Varfolomeeva S.R.¹, Sushentsov E.A.¹, Gershtein E.S.^{1,4}, Rogozhin D.V.¹, Yanushevich O.O.⁴, Stilidi I.S.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoe Shosse Str., Moscow, 115522, Russian Federation

² A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia
4 / 2, Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

³ University of Kragujevac
69, Svetozara Markovicha Str., Kragujevac, 34000, Serbia

⁴ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Due to diversity of cancer, the functional role of galectin-3 is rather controversial; however, for many types of neoplasms, the marker acts as a tumor growth promoter.

Aim. To perform a comparative analysis of galectin-3 levels in the blood serum of healthy individuals and patients with benign, borderline, and malignant bone tumors divided into two age groups (under and over 18 years of age) based on the main clinical and morphological characteristics of the disease and prognosis.

Materials and methods. The study included 201 patients with benign, borderline (giant cell tumors, locally aggressive tumors), and malignant bone tumors and 31 healthy donors. The galectin-3 level was determined in the blood serum before treatment with Human Galectin-3 ELISA kit (R&D, USA).

Results. The level of galectin-3 in the blood serum of patients with benign and malignant bone tumors was statistically significantly higher than that in the control group of patients both under and over 18 years. In patients with borderline bone tumors, a trend toward an increase in the galectin-3 concentration compared with the controls was revealed. The ROC analysis for galectin-3 in patients with bone sarcomas showed that the area under the curve (AUC) comprised 0.795 ($p < 0.0001$) in the group of patients over 18 years and 0.868 ($p = 0.0008$) in the individuals under 18 years. For malignant bone tumors in patients over 18 years, the sensitivity of this method was 71.3%, and specificity was 71.43% (optimal cut-off level was 8.09 ng / ml; $p < 0.0001$), while in patients under 18 years, the sensitivity of the method was 80%, and specificity was 90% (optimal cut-off level was 5.49 ng / ml; $p < 0.001$). No significant associations between the serum galectin-3 level and the clinical and morphological characteristics of bone neoplasms were found both in patients under and over 18 years of age. However, it could be noted that the

highest concentration of the marker was found in chordomas and at earlier stages of the disease. In patients over 18 years with chondrosarcoma and osteosarcoma, no correlation between the marker and the disease prognosis was found.

Conclusion. An increase in the galectin-3 level in the blood serum was observed in all age groups of patients with both benign and malignant bone tumors. However, the sensitivity and specificity of the method assessed by the ROC analysis do not allow to apply this marker for the diagnosis of bone tumors.

Keywords: bone tumors, galectin-3, blood serum, prognosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 5 of 02.10.2022).

For citation: Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Prishchep P.L., Zybina N.N., Jurisic V., Alferov A.A., Kuzmin Yu.B., Goryacheva I.O., Kuznetsov I.N., Bulytcheva I.V., Varfolomeeva S.R., Sushentsov E.A., Gershtein E.S., Rogozhin D.V., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Galectin-3 in the blood serum of patients with bone tumors. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):68–77. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-68-77>.

ВВЕДЕНИЕ

Галектины относятся к группе галактозид-связывающих лектинов, осуществляющих свою специфическую функцию как внутри- так и внеклеточно, выступая в качестве триггера активации секреции цитокинов, клеточной миграции, пролиферации и апоптоза. Внеклеточно галектины обеспечивают межклеточное взаимодействие и связь клеток с межклеточным матриксом. Связывание галектинов с гликанами (олигосахаридами) на внутриклеточной поверхности мембраны обеспечивает их участие в сшивании макромолекул и формировании сигнальных путей. Многообразные функции галектинов обуславливают интерес исследователей к выявлению их роли в патогенезе различных заболеваний и патологических состояний.

Из 15 известных в настоящее время галектинов пристальный интерес исследователей привлекает галектин-3 [1], что обусловлено его участием в процессе фиброобразования тканей и возможностью его использования в качестве маркера прогрессирования сердечной недостаточности. Также галектин-3 достаточно широко изучен при различных патологических процессах, таких как воспаление [2], фиброз, заболевания сердца [3, 4], почек [5], сахарный диабет [6], вирусная инфекция [7], аутоиммунные заболевания [8], нейродегенеративные [9] и онкологические заболевания [10].

В контексте онкологических заболеваний ввиду их многогранности функциональная роль галектина-3 достаточно противоречива. С одной стороны,

галектин-3 для многих типов новообразований играет роль промотора опухолевого роста. Повышение уровня экспрессии данного белка ассоциировано с пролиферацией и инвазией клеток рака поджелудочной железы [11]. Экспрессия галектина-3 как на уровне мРНК, так и на уровне белка повышена в злокачественных опухолях печени по сравнению с нормальной тканью [12]. Гиперэкспрессия галектина-3 также наблюдается при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме и ассоциирована с поздней стадией и худшим прогнозом при данном типе заболевания [13]. Повышенная экспрессия галектина-3 коррелирует с неблагоприятным прогнозом у пациентов с назофарингеальной карциномой [14] и колоректальным раком [15]. В опухолях желудка также обнаружена повышенная экспрессия галектина-3 [16], а его гиперэкспрессия и ядерная локализация коррелируют с перитонеальным метастазированием при данном типе опухолей [17]. Гиперэкспрессия галектина-3 приводила к усилению подвижности и инвазии опухолевых клеток при раке легкого [18].

С другой стороны, галектин-3 при некоторых типах опухолей может функционировать в качестве опухолевого супрессора. Так, снижение его экспрессии ассоциировано с более злокачественным фенотипом клеток рака молочной железы и эндометрия [19]. Для рака простаты наблюдали градиентное снижение экспрессии галектина-3 от нормальной и условно нормальной ткани к опухолевой [20]. Подавление экспрессии данного белка с помощью siRNA снижало миграционную и инвазивную способность

клеток рака простаты, а также их пролиферацию и способность к колониеобразованию [21].

Несмотря на то, что экспрессия галектина-3 изучена при большинстве типов солидных опухолей, до сих пор остается неизвестной его функциональная роль при опухолях костей. Сообщают о более высоком уровне галектина-3 в сыворотке крови у больных остеосаркомой, при этом экспрессия галектина-3 в опухоли была выше по сравнению с окружающей нормальной тканью и коррелировала со стадией заболевания и метастазированием. Авторы полагают, что галектин-3 в перспективе может служить прогностическим маркером при остеосаркоме [22]. Показано, что подавление экспрессии галектина-3 в клетках остеосаркомы *in vitro* приводит к снижению их злокачественного потенциала [23]. Некоторые авторы полагают, что галектин-3 может служить маркером для дифференциальной диагностики хордом и миксоидных хондросарком. Для других типов опухолей костей данных по ассоциации содержания тканевой и растворимой формы галектина-3 практически не представлено.

Цель данного исследования – сравнительный анализ уровней галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров, больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания и прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 201 пациент с доброкачественными, пограничными и злокачественными новообразованиями костей, 36 из которых в возрасте до 18 лет. Группу контроля составил 31 здоровый донор, 10 из которых были в возрасте до 18 лет. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием пациентов и здоровых доноров, соответствуют этическим стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из участников, включенных в исследование, получено информированное добровольное согласие. Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и клинико-рентгенологический диагноз новообразования был подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (ВОЗ, 2020). Данные о выборке здоровых доноров и больных новообразованиями костей представлены в табл. 1–3.

Таблица 1

Число наблюдений в обследованных группах, <i>n</i> (%)		
Показатель	Возраст до 18 лет	Возраст старше 18 лет
Контроль	10 (32,3%)	21 (67,7%)
Доброкачественные опухоли костей (ДОК)	11 (26,2%)	31 (73,8%)
Пограничные опухоли костей (ПОК)	–	19 (100%)
Злокачественные опухоли костей (ЗОК)	25 (17,9%)	115 (82,1%)

Таблица 2

Характеристика больных злокачественными опухолями костей в возрасте старше 18 лет, <i>n</i> (%)	
Показатель	Значение
Возраст, годы, <i>Me</i> (Q_{25} – Q_{75})	48 (34–57)
Пол:	
– мужской;	61 (53,1%)
– женский	54 (46,9%)
Гистология:	
– остеосаркома;	35 (30,5%)
– хондросаркома;	69 (60,0%)
– хордома;	6 (5,3%)
– саркома Юинга	5 (4,2%)
Стадия:	
– I;	37 (32,2%)
– II;	66 (57,4%)
– III–IV	12 (10,4%)
Степень дифференцировки опухоли (G):	
G1–G2;	64 (61,6%)
G3	40 (38,4%)
Размер опухоли (T):	
– T1;	24 (20,9%)
– T2;	84 (73,1%)
– T3–T4	7 (6,0%)
Наличие регионарных метастазов (N):	
– N0;	111 (96,6%)
– N1	4 (3,4)
Наличие отдаленных метастазов (M):	
– M0;	110 (95,7%)
– M1	5 (4,3%)
Тип кости:	
– губчатая/плоская;	54 (47,0%)
– трубчатая	61 (53,0%)
Локализация:	
– верхняя конечность;	21 (18,3%)
– грудная клетка/позвоночник;	9 (7,7%)
– таз;	42 (36,6%)
– нижняя конечность	43 (37,4%)

Таблица 3

Характеристика больных злокачественными опухолями костей в возрасте до 18 лет, <i>n</i> (%)	
Показатель	Значение
Возраст, годы, <i>Me</i> (Q_{25} – Q_{75})	12 (9–15)
Пол:	
– мужской;	12 (48%)
– женский	13 (52%)
Гистология:	
– остеосаркома;	17 (68%)
– хондросаркома;	1 (28%)
– саркома Юинга	7 (4%)

Окончание табл. 3

Показатель	Значение
Стадия:	
– I;	–
– II;	21 (84%)
– III–IV	4 (16%)
Степень дифференцировки опухоли (G):	
G1–G2;	1 (32%)
G3	17 (68%)
Размер опухоли (T):	
– T1;	–
– T2;	24 (96%)
– T3–T4	1 (4%)
Наличие регионарных метастазов (N):	
– N0;	25 (100%)
– N1	–
Наличие отдаленных метастазов (M):	
– M0;	21 (84%)
– M1	4 (16%)
Тип кости:	
– губчатая/плоская;	2 (8%)
– трубчатая	23 (92%)
Локализация:	
– верхняя конечность;	–
– грудная клетка/позвоночник;	2 (8%)
– таз;	1 (4%)
– нижняя конечность	22 (88%)

Концентрации галектина-3 определяли в сыворотке крови с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-3

(R&D, США) в соответствии с инструкциями производителя и выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.4. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), а также медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}–Q_{75})$. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана – Мейера. Сравнение статистической значимости различий между показателями выживаемости проводили при помощи логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Провели анализ уровней галектина-3 в контрольной группе и у больных различными типами опухолей костей. Медиана содержания галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров в возрасте старше 18 лет составила 6,48 нг/мл и была статистически значимо ниже, чем у больных злокачественными опухолями костей соответствующей возрастной группы – 10,18 нг/мл, $p < 0,0001$ (табл. 4).

Таблица 4

Содержание галектина-3 у больных с новообразованиями костей с учетом возраста, нг/мл, $Me (Q_{25}–Q_{75})$				
Показатель	Возраст пациентов ≥ 18 лет	p	Возраст пациентов < 18 лет	p
Контроль (1)	6,48 (3,32–8,49)	–	4,15 (3,93–5,23)	–
Доброкачественные опухоли костей (2)	8,72 (6,53–11,45)	0,035 (1vs2)	7,85 (6,69–12,75)	0,001 (1vs2)
Пограничные опухоли костей (3)	8,88 (6,19–10,88)	0,077 (1vs3)	–	–
Злокачественные опухоли костей (4)	10,18 (7,52–12,55)	$< 0,0001$ (1vs4)	7,22 (5,92–11,35)	0,002 (1vs4)

Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями статистически значимо выше, чем в контрольной группе, как у взрослых пациентов (старше 18 лет), так и у больных младшей возрастной группы (в возрасте до 18 лет) (см. табл. 4). В случае пограничных опухолей, диагностированных только у взрослых пациентов, также наблюдали тенденцию к увеличению содержания галектина-3 по сравнению с контролем.

Анализ информативности уровня галектина-3 как диагностического метода провели с помощью оценки его чувствительности и специфичности путем построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Результаты представлены на рис. 1.

Для злокачественных опухолей костей у больных ≥ 18 лет чувствительность данной методики составляет 71,3%, специфичность 71,4% (оптимальный пороговый уровень 8,09 нг/мл; $p < 0,0001$). У пациентов

< 18 лет чувствительность данной методики составляет 80%, специфичность 90% (оптимальный пороговый уровень 5,49 нг/мл; $p < 0,001$).

Далее провели анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик заболевания для пациентов в возрасте ≥ 18 лет (табл. 5).

В возрастной группе ≥ 18 лет не выявлено значимых ассоциаций содержания галектина-3 в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками новообразований костей. Однако можно отметить, что наибольшее содержание галектина-3 выявили при хордомиомах и на более ранних стадиях заболевания. На следующем этапе исследования провели анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик заболевания у пациентов в возрасте < 18 лет (табл. 6).

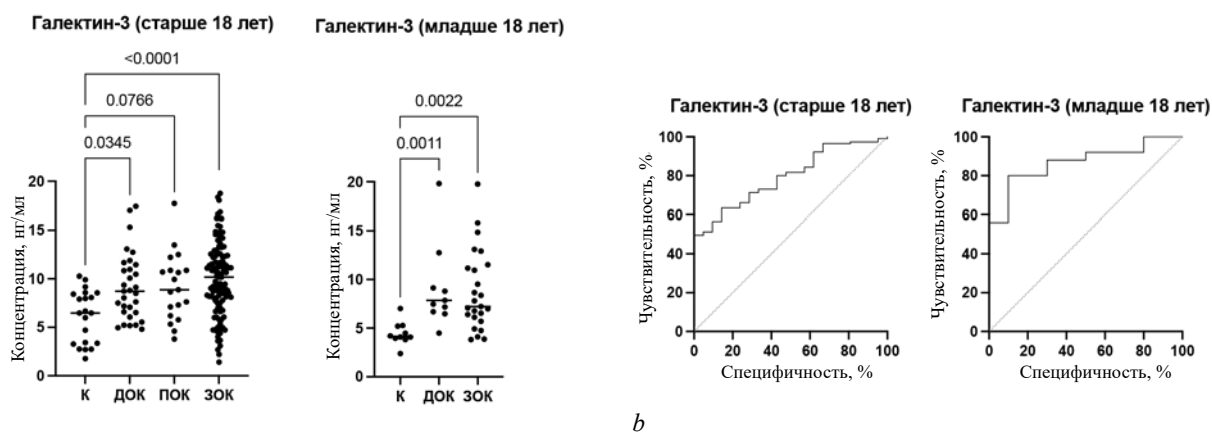


Рис. 1. Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными, злокачественными опухолями костей и здоровых доноров с учетом возраста: а – сравнительный анализ, б – ROC-анализ диагностической значимости (AUC 0,795 ($p < 0,0001$) в группе пациентов в возрасте ≥ 18 лет и AUC 0,868 ($p = 0,0008$) в группе < 18 лет)

Таблица 5

Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных злокачественными опухолями костей в возрасте ≥ 18 лет в зависимости от клинично-морфологических характеристик заболевания			
Показатель	Галектин-3 в сыворотке крови, нг/мл		
	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	p
Возраст:			
– < 48 ;	9,15	6,66–11,6	0,084
– ≥ 48	10,66	8,2–13,65	
Пол:			
– мужской;	9,21	7,12–11,68	0,106
– женский	10,93	7,95–13,73	
Гистология:			
– остеосаркома (1);	10,18	7,00–11,81	0,06 (2vs3)
– хондросаркома (2);	9,5	7,49–12,34	
– хордома (3);	14,7	11,64–14,62	
– саркома Юинга (4)	9,09	5,88–14,32	
Стадия:			
– I;	10,76	7,99–13,34	$> 0,99$
– II;	9,84	6,99–11,75	
– III–IV	8,99	6,51–12,36	
Степень дифференцировки опухоли (G):			
G1–G2;	10,25	8,13–12,52	0,43
G3	9,43	6,04–11,57	
Размер опухоли (T):			
– T1;	10,16	6,67–14,34	$> 0,99$
– T2;	10,25	8,03–12,19	
– T3–T4	8,05	4,74–12,41	
Наличие регионарных метастазов (N):			
– N0;	10,31	7,74–12,55	0,51
– N1	7,64	4,52–14,5	
Наличие отдаленных метастазов (M):			
– M0;	10,25	7,51–12,55	0,96
– M1	9,28	7,36–13,69	
Тип кости:			
– губчатая/плоская;	10,67	8,18–12,75	0,28
– трубчатая	9,46	6,69–12,31	

Окончание табл. 5

Показатель	Галектин-3 в сыворотке крови, нг/мл		
	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	p
Локализация:			
– верхняя конечность;	8,69	4,87–12,57	$> 0,99$
– грудная клетка/позвоночник;	10,17	8,85–15,12	
– таз;	10,68	7,35–12,59	
– нижняя конечность	10,31	8,05–12,36	

Таблица 6

Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных злокачественными опухолями костей в возрасте младше 18 лет в зависимости от клинично-морфологических характеристик заболевания			
Показатель	Галектин-3 в сыворотке крови, нг/мл		
	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	p
Возраст:			
– < 12 ;	7,07	6,13–9,53	0,42
– > 12	9,67	4,89–15,1	
Пол:			
– мужской;	9,81	6,85–12,57	0,12
– женский	6,54	4,85–8,67	
Гистология:			
– остеосаркома (1);	8,38	6,06–12,32	$> 0,99$ (1vs2)
– хондросаркома (2);	8,66	–	0,65 (1vs3)
– саркома Юинга (3)	6,99	4,76–7,81	$> 0,99$ (2vs3)
Стадия:			
– I (1);	–	–	$> 0,15$ (2vs3)
– II (2);	6,99	5,32–11,24	
– III–IV (3)	9,92	8,02–13,94	
Степень дифференцировки опухоли (G):			
G1–G2;	4,11	–	–
G3	7,52	6,2–11,44	
Размер опухоли (T):			
– T1;	–	–	–
– T2;	7,15	8,81–11,44	
– T3–T4	7,81	–	

Окончание табл. 6

Показатель	Галектин-3 в сыворотке крови, нг/мл		
	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	P
Наличие регионарных метастазов (N):			
– N0;	7,22	5,92–11,35	–
– N1	–	–	–
Наличие отдаленных метастазов (M):			
– M0;	6,99	5,32–11,24	0,15
– M1	9,92	8,02–13,94	
Тип кости:			
– губчатая/плоская;	6,76	5,7–7,81	0,60
– трубчатая	7,22	6,13–11,52	
Локализация:			
– верхняя конечность (1);			>0,99 (2vs3)
– грудная клетка/позвоночник (2);	–	–	
– таз (3);	5,92	5,7–6,13	>0,58 (2vs4)
– нижняя конечность (4)	7,81	–	>0,99 (3vs4)
	7,80	6,04–11,87	

В группе пациентов в возрасте младше 18 лет и в группе больных старше 18 лет не выявлено значимых ассоциаций с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания (см. табл. 5, 6).

На заключительном этапе исследования оценили прогностическую значимость галектина-3 в группах пациентов в возрасте старше 18 лет с наиболее часто встречающимися злокачественными новообразованиями костей – остеосаркомой и хондросаркомой (рис. 2).

Как видно из представленных данных, содержание галектина-3 в сыворотке крови не является прогностически значимым фактором при саркомах костей в общей группе больных злокачественными новообразованиями костей, а также, соответственно, в двух основных группах пациентов с костеобразующими (остеосаркома) и хрящеобразующими (хондросаркома) опухолями.

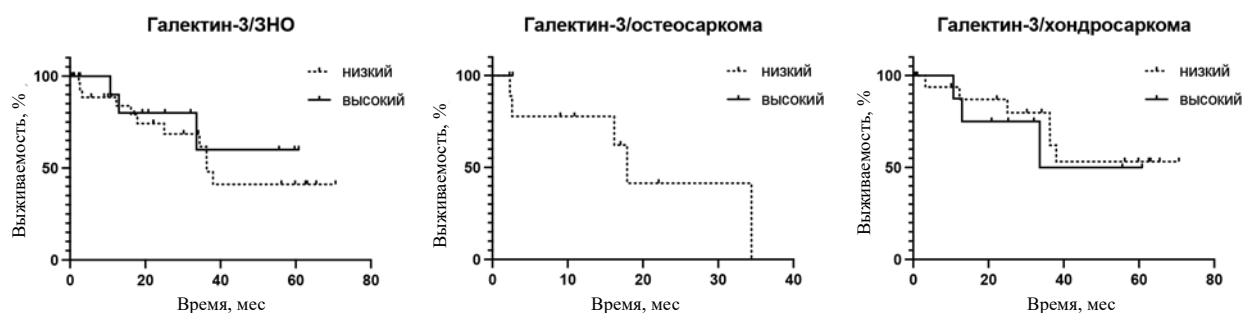


Рис. 2. Прогностическая значимость галектина-3 в трех группах: в общей группе больных злокачественными опухолями костей, больных остеосаркомой и больных хондросаркомой в возрасте старше 18 лет относительно медианы содержания исследованного маркера

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе проведено сравнительное исследование содержания галектина-3 в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей разных гистологических типов и здоровых доноров группы контроля. Анализ полученных данных показал статистически значимое повышение содержания галектина-3 в сыворотке крови большинства больных с наличием опухолевой патологии в кости, при этом повышение маркера отмечено в обеих обследованных возрастных группах (до 18 лет и старше 18 лет) как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях костей.

Тем не менее ROC-анализ выявил, что чувствительность и специфичность теста не достаточны для использования данного маркера в диагностике опухолей костей. Аналогичные данные опубликованы в

литературе, но для других типов солидных опухолей [24], что свидетельствует о высокой чувствительности, но низкой специфичности данного биохимического метода диагностики.

При изучении содержания галектина-3 при различных гистологических типах опухолей костей обнаружили тенденцию к увеличению уровня маркера при хордومه у пациентов старше 18 лет, при других гистологических типах опухолей костей уровни галектина-3 не различались. В группе больных в возрасте до 18 лет наименьшее содержание галектина-3 выявлено при саркоме Юинга, что не согласуется с данными о тканевой экспрессии этого белка. Последние свидетельствовали о том, что у детей экспрессия галектина-3 при саркоме Юинга значительно выше, чем при остеосаркомах [25].

При анализе ассоциации содержания галектина-3 с другими клинико-морфологическими характери-

стиками заболевания значимых закономерностей в возрастной группе старше 18 лет не выявлено. В группе пациентов до 18 лет наблюдали тенденцию к повышению концентрации галектина-3 при таких неблагоприятных клинических характеристиках заболевания, как распространенная стадия, наличие метастазов и низкая степень дифференцировки опухоли.

Не выявили прогностической значимости сывороточного галектина-3 как в целом для общей группы злокачественных опухолей костей, так и отдельно при основных гистологических типах сарком костей (остеосаркома, хондросаркома). Из литературы известно, что прогностическая значимость галектина-3 при многих типах опухолей неоднозначна. Так, при колоректальном раке показано, что высокое содержание данного белка является неблагоприятным прогностическим фактором [26], в то время как для рака молочной железы и рака желудка представлены противоположные результаты [27]. Для опухолей костей значение галектина-3 на данном этапе исследований не определено и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время из всех 15 известных галектинов пристальный интерес исследователей привлекает галектин-3, что обусловлено его участием во многих патологических процессах, в том числе и онкологических заболеваниях. Однако при злокачественных опухолях функциональная роль его многогранна и достаточно противоречива. С одной стороны, маркер для многих типов новообразований играет роль промотора опухолевого роста, а с другой стороны, может функционировать как опухолевый супрессор. Полученные нами данные убедительно доказали статистически значимое увеличение содержания галектина-3 в сыворотке крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями костей, по сравнению с контрольной группой как у взрослых пациентов (старше 18 лет), так и у больных младшей возрастной группы (до 18 лет). Несмотря на то, что по данным ROC-анализа диагностическая значимость маркера в этих двух группах статистически значимо отличалась от контроля, чувствительность и специфичность галектина-3 только у пациентов с саркомами костей в возрасте <18 лет составили, соответственно, 80 и 90% (при оптимальном пороговом уровне маркера в контроле 5,49 нг/мл; $p = 0,001$). Это, вероятно, в будущем можно использовать в качестве маркера в диагностике сарком костей при исследовании большего числа пациентов.

Однако сывороточные уровни галектина-3 не различались между больными доброкачественными,

пограничными и злокачественными опухолями костей. Кроме того, наибольшее содержание галектина-3 выявили в сыворотке крови больных хордомой и на более ранних стадиях заболевания. При этом не отметили значимых ассоциаций галектина-3 с основными клинико-морфологическими характеристиками злокачественных опухолей как в группе пациентов в возрасте младше 18 лет, так и в группе больных старше 18 лет.

По данным литературы, прогностическая значимость галектина-3 при многих типах опухолей также не однозначна. По данным настоящего исследования, содержание галектина-3 в сыворотке крови не оказалась прогностически значимым фактором в общей группе больных злокачественными новообразованиями костей, а также, соответственно, в двух наиболее часто выявляемых костеобразующих (остеосаркома) и хрящеобразующих (хондросаркома) опухолях костей. Следует отметить, что на данном этапе исследований сывороточного галектина-3 в качестве маркера диагностики опухолей костей окончательно не определено и требует дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dumic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006;1760(4):616–635. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
2. Liu F.T., Hsu D.K. The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response. *Drug News Perspect.* 2007;20(7):455–460. DOI: 10.1358/dnp.2007.20.7.1149628.
3. Clementy N., Garcia B., André C., Bisson A., Benhenda N., Pierre B. et al. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201517. DOI: 10.1371/journal.pone.0201517.
4. Asleh R., Enriquez-Sarano M., Jaffe A.S., Manemann S.M., Weston S.A., Jiang R. et al. Galectin-3 Levels and Outcomes After Myocardial Infarction: A Population-Based Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(18):2286–2295. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.046.
5. Chen S.C., Kuo P.L. The role of galectin-3 in the kidneys. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(4):565. DOI: 10.3390/ijms17040565.
6. Li Y., Li T., Zhou Z., Xiao Y. Emerging roles of galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23(3):569–577. DOI: 10.1007/s11154-021-09704-7.
7. Wang W.H., Lin C.Y., Chang M.R., Urbina A.N., Assavapalapakul W., Thithanyanont A. et al. The role of galectins in virus infection - A systemic literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;53(6):925–935. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.09.005.
8. De Oliveira F.L., Gatto M., Bassi N., Luisetto R., Ghirardello A., Punzi L. et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2015;240(8):1019–1028. DOI: 10.1177/1535370215593826.

9. Ashraf G.M., Baesa S.S. Investigation of gal-3 expression pattern in serum and cerebrospinal fluid of patients suffering from neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci.* 2018;12:430. DOI: 10.3389/fnins.2018.00430.
10. Song L., Tang J.W., Owusu L., Sun M.Z., Wu J., Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2014;431:185–191. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.019.
11. Xie L., Ni W.K., Chen X.D., Xiao M.B., Chen B.Y., He S. et al. The expressions and clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012;138(6):1035–1043. DOI: 10.1007/s00432-012-1178-2.
12. Matsuda Y., Yamagiwa Y., Fukushima K., Ueno Y., Shimosegawa T. Expression of galectin-3 involved in prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 2008;38(11):1098–1111. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00387.x.
13. Kim S.J., Lee S.J., Sung H.J., Choi I.K., Choi C.W., Kim B.S. et al. Increased serum 90K and Galectin-3 expression are associated with advanced stage and a worse prognosis in diffuse large B-cell lymphomas. *Acta Haematol.* 2008;120(4):211–216. DOI: 10.1159/000193223.
14. Acikalin M.F., Etiz D., Gurbuz M.K., Ozudogru E., Canaz F., Colak E. Prognostic significance of galectin-3 and cyclin D1 expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Med. Oncol.* 2012;29(2):742–749. DOI: 10.1007/s12032-011-9971-3.
15. Endo K., Kohnoe S., Tsujita E., Watanabe A., Nakashima H., Baba H. et al. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3117–3121.
16. Zhang X.M., Yao G.Y., Zhang B.Y., Wang L.L., Zhao M. [Study on the expression and significance of Galectin-3 and CDC25B mRNA in human gastric carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2009;26(3):288–292. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.03.011.
17. Yang Z.M., Wu X.T., He T., Da M.X., Luo T., Qian K. [Expression of galectin-3 mRNA in gastric cancer with peritoneal metastasis]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006;37(1):105–108. (In Chinese).
18. O'Driscoll L., Linehan R., Liang Y.H., Joyce H., Oglesby I., Clynes M. Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), *in vitro*. *Anticancer Res.* 2002;22(6A):3117–3125.
19. Castronovo V., Van Den Brùle F.A., Jackers P., Clausse N., Liu F.T., Gillet C. et al. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J. Pathol.* 1996;179(1):43–48. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199605)179:1<43::AID-PATH541>3.0.CO;2-N.
20. Knapp J.S., Lokeshwar S.D., Vogel U., Hennenlotter J., Schwentner C., Kramer M.W. et al. Galectin-3 expression in prostate cancer and benign prostate tissues: correlation with biochemical recurrence. *World J. Urol.* 2013;31(2):351–358. DOI: 10.1007/s00345-012-0925-y.
21. Wang Y., Nangia-Makker P., Tait L., Balan V., Hogan V., Pienta K.J. et al. Regulation of prostate cancer progression by galectin-3. *Am. J. Pathol.* 2009;174(4):1515–1523. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080816.
22. Zhou X., Jing J., Peng J., Mao W., Zheng Y., Wang D. et al. Expression and clinical significance of galectin-3 in osteosarcoma. *Gene.* 2014;546(2):403–407. DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.066.
23. Park G.B., Kim D.J., Kim Y.S., Lee H.K., Kim C.W., Hur D.Y. Silencing of galectin-3 represses osteosarcoma cell migration and invasion through inhibition of FAK/Src/Lyn activation and β -catenin expression and increases susceptibility to chemotherapeutic agents. *Int. J. Oncol.* 2015;46(1):185–194. DOI: 10.3892/ijo.2014.2721.
24. Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y. et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(2):599–614. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3311.
25. Crompton B.D., Stewart C., Taylor-Weiner A., Alexe G., Kurek K.C., Calicchio M.L. et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1326–1341. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1037.
26. Huang Z., Ai Z., Li N., Xi H., Gao X., Wang F. et al. Over expression of galectin-3 associates with short-term poor prognosis in stage II colon cancer. *Cancer Biomark.* 2016;17(4):445–455. DOI: 10.3233/CBM-160661.
27. Okada K., Shimura T., Suehiro T., Mochiki E., Kuwano H. Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(2B):1369–1376.

Вклад авторов

Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Янушевич О.О., Стилиди И.С. – научная идея исследования, разработка дизайна исследования, общее руководство работой, научное редактирование текста. Ковалева О.В., Зыбина Н.Н., Юрисич В. – статистическая обработка результатов исследования, анализ литературных данных, написание статьи. Прищеп П.Л., Варфоломеева С.Р., Сушенцов Е.А. – работа с больными, лечение. Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Горячева И.О., Кузнецов И.Н. – получение экспериментальных данных. Рогожин Д.В., Булычева И.В. – морфологическое исследование опухолей.

Информация об авторах

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, biochimia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория регуляции клеточных и вирусных онкогенов, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, ovkovleva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Прищеп Полина Леонидовна – педиатр хирург-онколог, НИИ детской онкологии и гематологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Paulig92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>

Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, профессор, зав. отделом лабораторной диагностики, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург, zyninan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>

Юрисич Владимир – MD, PhD, профессор, факультет медицинских наук, Университет Крагуеваца, г. Крагуевац, Сербия, jurisicvladimir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6525-128X>

Алферов Александр Андреевич – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, aleksandr.alferov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>

Кузьмин Юрий Борисович – лаборант-исследователь, лаборатория клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, yriikuzmin@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>

Горячева Ирина Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, irina.goriacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5522-291X>

Кузнецов Игорь Николаевич – канд. биол. наук, ст. лаборант, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, npkredo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0866-5561>

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, irena@boulytcheva.com, <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, s.varfolomeeva@ronc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Сушенцов Евгений Александрович – канд. мед. наук, зав. отделением хирургических методов лечения (онкоортопедии), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, crespine@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, esgershtein@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

Рогожин Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, pathol.777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Янушевич Олег Олегович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, mail@msmsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, ronc@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

✉ Кушлинский Николай Евгеньевич, biochimia@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022;
одобрена после рецензирования 16.01.2023;
принята к публикации 27.02.2023