

Клиническая значимость растворимых форм галектинов при опухолях костей у детей

П.Л. Прищеп¹, О.В. Ковалева¹, А.Н. Грачев¹, А.А. Алферов¹, Ю.Б. Кузьмин^{1,2}, Е.И. Карамышева², Д.В. Рогожин¹, С.Р. Варфоломеева¹, Н.Е. Кушлинский^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контактные данные: Полина Леонидовна Прищеп Paulig92@mail.ru

Введение. Галектины — гликан-связывающие белки, содержащие 1 или 2 углеводных домена и выполняющие множество биологических функций. Установлено, что галектины, синтезируемые опухолевой тканью, обладают способностью к аутоstimуляции и паракринной стимуляции клеток микроокружения. Данные литературы свидетельствуют, что изменение продукции и секреции галектинов наблюдается при многих типах злокачественных заболеваний и нередко способствует их быстрой прогрессии. Интересно, что появляется все больше доказательств того, что семейство β -галактозид-связывающих лектинов играет ключевую роль в адгезии циркулирующих опухолевых клеток к сосудистому эндотелию, способствуя диссеминации опухолевого процесса. Для ряда солидных опухолей роль некоторых галектинов, особенно галектина-3, изучена и описана достаточно хорошо. Однако при опухолях костной системы клинико-лабораторная значимость белков данного семейства еще не определена.

Цель исследования — сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у пациентов с новообразованиями костей и в группе здоровых детей, определение наличия связи с основными клинико-морфологическими характеристиками опухолей опорно-двигательного аппарата и их диагностической ценности.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 95 больных злокачественными ($n = 66$), доброкачественными ($n = 25$) и пограничными ($n = 4$) опухолями костей, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клинико-рентгенологический диагноз новообразования подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (Всемирная организация здравоохранения, 2020). Концентрацию галектинов-1, -3, -4, -7, -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода для оценки его чувствительности и специфичности проводили с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Корреляционный анализ проводили посредством определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня галектина-3 при опухолевой патологии костей. Установлена медиана содержания галектина-3 в контрольной группе — 6,69 (4,15–9,94) нг/мл, что значимо ниже, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями костей — 7,85 (5,85–11,75) нг/мл ($p = 0,033$). Примечательно, что концентрация галектина-9 достоверно ниже у пациентов с опухолями, чем у здоровых детей. При поражении костей медиана исследуемого показателя составила 5,35 (4,28–6,89) нг/мл, что статистически значимо ниже в сравнении с контролем — 7,37 (6,09–8,870) нг/мл ($p = 0,001$). Для галектинов-1 и -7 не выявлено достоверных изменений концентрации при формировании новообразований костей. Для галектина-4 было зафиксировано увеличение его уровня при наличии доброкачественных образований в костной системе. Корреляционный анализ показал, что в группе контроля содержание галектина-9 обратно коррелирует с уровнями галектинов-1 и -7 ($r = -0,533$; $p = 0,019$ и $r = -0,473$; $p = 0,041$). В группе пациентов с новообразованиями костей содержание галектина-1 прямо коррелирует с уровнем галектина-3 ($r = 0,360$; $p = 0,004$), а уровень галектина-7 — с галектином-9 ($r = 0,420$; $p = 0,001$), что свидетельствует об изменении баланса содержания данных белков при развитии опухолевой патологии костной системы. Однако по результатам ROC-анализа утверждать о диагностической ценности вышеуказанных галектинов на текущем этапе исследования не представляется возможным.

Заключение. В нашей работе выявлены изменения баланса содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у детей с опухолями опорно-двигательного аппарата. Несмотря на неоднозначные результаты, галектины, благодаря их широкой распространенности в организме человека, остаются перспективными молекулами для использования в клинико-лабораторной и научной практике в качестве потенциальных биологических маркеров. Однако для подтверждения их клинической значимости необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: опухоли костей, дети, галектины-1, -3, -4, -7, -9, сыворотка крови

Для цитирования: Прищеп П.Л., Ковалева О.В., Грачев А.Н., Алферов А.А., Кузьмин Ю.Б., Карамышева Е.И., Рогожин Д.В., Варфоломеева С.Р., Кушлинский Н.Е. Клиническая значимость растворимых форм галектинов при опухолях костей у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):31–9.

Информация об авторах

П.Л. Прищеп: аспирант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-код: 1265-8787

О.В. Ковалева: д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории регуляции вирусных и клеточных онкогенов НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ovkovaleva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>, SPIN-код: 9912-4482

А.Н. Грачев: д.б.н., профессор РАН, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: alexei.gratchev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>, SPIN-код: 9661-2601

А.А. Алферов: к.б.н., врач клинической лабораторной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aleksandr.alferov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>, SPIN-код: 9252-7995

Ю.Б. Кузьмин: к.б.н., медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант) клинко-диагностической лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики РосУниМед, e-mail: yriikyuzmin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>, SPIN-код: 1819-9783

Е.И. Карамышева: д.м.н., профессор кафедры фармакологии РосУниМед, e-mail: prof.karamysheva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8791-5358>, SPIN-код: 9422-7766

Д.В. Рогожин: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN-код: 8742-7598

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Н.Е. Кушлинский: академик РАН, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики РосУниМед, e-mail: biochimia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>, SPIN-код: 6225-1487

Вклад авторов

П.Л. Прищеп: ведение больных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Е.И. Карамышева: статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи

А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин: выполнение лабораторных исследований

Д.В. Рогожин: морфологическое исследование биопсий и удаленных опухолей

С.Р. Варфоломеева, Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, руководство исследованием, анализ данных, окончательное редактирование статьи

Clinical significance of soluble forms of galectins in bone tumors in children

P.L. Prishchep¹, O.V. Kovaleva¹, A.N. Grachev¹, A.A. Alferov², Yu.B. Kuzmin^{1,2}, E.I. Karamysheva², D.V. Rogozhin¹, S.R. Varfolomeeva¹, N.E. Kushlinskii^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Introduction. Galectins are glycan-binding proteins containing one or two carbohydrate domains and performing many biological functions. It has been established that galectins synthesized by tumor tissue have the ability to autostimulate and paracrine stimulate cells of the microenvironment. Literature data indicate that changes in galectin production and secretion are observed in many types of malignant neoplasms and often contribute to their rapid progression. Interestingly, there is increasing evidence that a family of β -galactoside-binding lectins, known as galectins, plays a key role in the adhesion of circulating tumor cells to the vascular endothelium, contributing to the dissemination of the tumor process. For a number of solid tumors, the role of some galectins, especially galectin-3, has been studied and described fairly well, while in tumors of the bone system, the clinical and laboratory significance of proteins of this family has not yet been determined.

Purpose of the study – comparative analysis of the content of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of bone tumors and healthy donors in pediatric oncology practice, connection with the main clinical and morphological characteristics of the disease and determination of their diagnostic potential.

Materials and methods. The retrospective study included 95 patients with bone tumors: malignant ($n = 66$), benign ($n = 25$) and borderline ($n = 4$), who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. The clinical and radiological diagnosis of the tumor was confirmed by the data of a morphological study of the tumor according to the International Histological Classification of Bone Tumors (World Health Organization, 2020). The concentration of galectins-1, -3, -4, -7, -9 was determined in blood serum obtained according to standard methods before the start of specific treatment, using reagent kits for enzyme-linked immunosorbent assays. The obtained data were processed using the GraphPad Prism 10.0 program. When comparing indicators and analyzing their relationships, nonparametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests were used. Analysis of the information content of the diagnostic method by assessing its sensitivity and specificity was carried out by constructing ROC curves and calculating the area under them (AUC). Correlation analysis was carried out by determining the Spearman correlation coefficient. Differences and correlations were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. It was found that the median galectin-3 content in the control group was 6.69 (4.15–9.94) ng/ml, which is significantly lower than in patients with bone tumors – 7.85 (5.85–11.75) ng/ml ($p = 0.033$). Significant changes in content were detected for galectin-9. In patients with bone tumors, the median concentration of galectin-9 is 5.35 (4.28–6.89) ng/ml, which is statistically significantly lower compared to the control group – 7.37 (6.09–8.870) ng/ml ($p = 0.001$). The ROC-analysis showed that despite significant changes in the content of galectin-3 and galectin-9 in the blood serum of patients with bone tumors, the study of their concentrations does not allow using the data obtained in the clinic for diagnostic purposes. The analysis showed that for galectin-1 and galectin-7 there is no change in their concentration during the development of benign and malignant bone tumors. For galectin-3, a significant increase in its content was shown in the case of the development of malignant bone tumors, while for galectin-4 similar patterns were noted in the development of benign bone tumors. The content of galectin-9 was significantly reduced in patients with both benign and malignant tumors compared to controls. Correlation analysis showed that in the control group the content of galectin-9 inversely correlates with the level of galectin-1 and galectin-7 ($r = -0.533$; $p = 0.019$ and $r = -0.473$; $p = 0.041$, respectively). In the group of patients with bone tumors the content of galectin-1 directly correlates with the level of galectin-3 ($r = 0.360$; $p = 0.004$), and the level of galectin-7 with galectin-9 ($r = 0.420$; $p = 0.001$), which indicates a change balance of the content of these proteins during the development of tumor pathology of skeletal bones.

Conclusion. Our work revealed changes in the balance of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of children with tumors of the musculoskeletal system. Despite the ambiguous results, galectins, due to their widespread occurrence in the human body, remain promising molecules for use in clinical, laboratory and scientific practice as biological markers. However, further studies are needed to confirm their clinical significance.

Key words: bone tumors, children, galectins-1, -3, -4, -7, -9, blood serum

For citation: Prishchep P.L., Kovaleva O.V., Grachev A.N., Alferov A.A., Kuzmin Yu.B., Karamysheva E.I., Rogozhin D.V., Varfolomeeva S.R., Kushlinskii N.E. Clinical significance of soluble forms of galectins in bone tumors in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):31–9.

Information about the authors

P.L. Prishchep: Postgraduate Student of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-code: 1265-8787

O.V. Kovaleva: Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Regulation of Viral and Cellular Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ovkovaleva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>, SPIN-code: 9912-4482

A.N. Grachev: Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology of the Research Institute of Carcinogenesis at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexei.grachev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>, SPIN-code: 9661-2601

A.A. Alferov: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aleksandr.alferov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>, SPIN-code: 9252-7995

Yu.B. Kuzmin: Cand. of Sci. (Biol.), Medical Laboratory Technician (Laboratory Assistant) of a Clinical Diagnostic Laboratory at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant at the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: yrikyzmin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>, SPIN-code: 1819-9783

E.I. Karamysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: prof.karamysheva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8791-5358>, SPIN-code: 9422-7766

D.V. Rogozhin: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN-code: 8742-7598

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

N.E. Kushlinskii: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Laureate of the State Prize, Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics of the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, e-mail: biochimia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>, SPIN-code: 6225-1487

Authors' contributions

P.L. Prishchep: patient management, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

O.V. Kovaleva, A.N. Grachev, E.I. Karamysheva: statistical analysis of the data obtained, writing the text of the article

A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin: performing laboratory tests

D.V. Rogozhin: morphological examination of biopsies and removed tumors

S.R. Varfolomeeva, N.E. Kushlinskii: research design development, research supervision, data analysis, final editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение, а также на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the legal representatives of the patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment, as well as for the use of medical data (results of examination, treatment and observation) in anonymized form for scientific purposes.

Введение

Галектины — галактозид-связывающие белки неиммунного происхождения, широко представленные в организме человека и многих видов млекопитающих. Играют важную роль в жизненном цикле большинства клеток — в физиологических условиях поддерживают межклеточные контакты, модулируют иммунные процессы, воспаление и апоптоз [1]. При патологии, например, при хронической форме воспаления, усиливают разрастание соединительной ткани посредством альтернативной активации макрофагов, способствуют онкогенезу и активации проангиогенных опухолевых факторов (VEGF, IL-8), содействуют адгезии, инвазии, стремительному метастазированию злокачественных новообразований (ЗНО) [2, 3]. В исследовании Iurisci et al. было показано, что уровни галектинов-1, -3 и -4 в сыво-

ротке крови пациентов с метастатическими формами рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких и яичников, а также при диссеминированной меланоме и при неходжкинской лимфоме значительно выше, чем у больных с локализованными опухолями и у здоровых людей [4].

Все молекулы галектинов имеют общий структурный элемент — домен распознавания углеводов (CRD), состоящий из высококонсервативной аминокислотной последовательности (приблизительно 135 аминокислот), который связывает β-галактозидные остатки на клеточной поверхности, входящие в состав гликопротеиновых и гликолипидных рецепторов. В зависимости от числа и структурной организации CRD галектины подразделяются на 3 группы. Галектины-прототипы, имеющие 1 CRD, и существующие в форме мономеров или гомоди-

меров. Галектин химерного типа — единственный, состоящий из коллагеноподобного домена на N-конце и домена с CRD на C-конце, — галектин-3. А также галектины с tandemными повторами, которые имеют 2 углевод-распознающих домена, соединенных линкерным пептидом (рис. 1) [5]. Некоторые представители семейства галектинов, например галектин-9, который является лигандом Tim-3, специфически экспрессируемого на секретирующих IFN- γ CD4⁺ T-хелперах 1-го типа (Th1) и CD8⁺ Т-цитотоксических (Tc1) клетках, непосредственно вовлечены в процессы иммуномодуляции [6]. Им отводится важная роль как при аутоиммунных, так и при хронических воспалительных заболеваниях у людей.

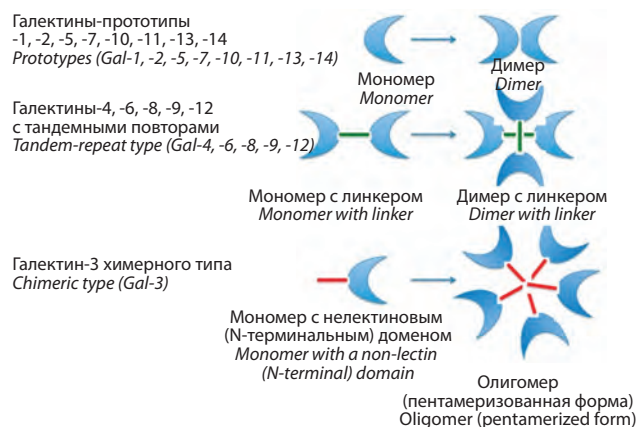


Рис. 1. Пространственная структура строения семейства галектинов. Некоторые галектины могут ассоциироваться в димеры или олигомеры

Fig. 1. Spatial structure of the galectin family. Some galectins can associate into dimers or oligomers

Установлено, что при развитии различных видов солидных злокачественных опухолей происходит нарушение регуляции экспрессии галектинов-1, -3, -4, -7, -8, -9 и -12 [7]. При этом следует учитывать, что изменения уровней галектинов не всегда выражаются в виде их повышенной экспрессии. В некоторых случаях наблюдается снижение экспрессии или изменение внутриклеточной локализации данных белков [8]. Кроме того, увеличение концентрации растворимых форм галектинов нередко связано с активной секрецией клетками микроокружения, таких как макрофаги или фибробласты [9]. Галектины-1 и -3 способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу и TGF- β -индуцированной трансформации нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты [10, 11].

Учитывая представленные в литературе данные, оценка сывороточных форм галектинов может быть использована для разработки панелей вспомогательной лабораторной диагностики и дополнительного мониторинга клинического течения некоторых онкологических заболеваний [12].

Цель исследования — сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови у детей с опухолями костей и в группе здоровых доноров соответствующего возраста, определение наличия связи между уровнем экспрессии белка с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и оценка их диагностического потенциала.

Материалы и методы

В исследование включены 95 детей со злокачественными ($n = 66$), доброкачественными ($n = 25$) и пограничными ($n = 4$) опухолями костей, средний возраст пациентов составил 12,3 года. В контрольной группе было 29 здоровых детей с медианой возраста 13,5 года. Все дети с новообразованиями опорно-двигательного аппарата были обследованы и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В каждом случае клинико-рентгенологический диагноз был подтвержден морфологическим исследованием операционного материала согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (Всемирная организация здравоохранения, 2020), а в случае установления диагноза «саркома Юинга» (СЮ) — дополнительным выполнением молекулярно-генетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на наличие хромосомной транслокации t(11;22)(q12;q24), вовлекающей ген *EWS*, характерной для опухоли Юинга. Учитывая, что остеосаркома (ОС) является самой частой первичной злокачественной опухолью костей среди детей в возрасте от 10 до 18 лет, пациенты с данным видом опухоли составили большую часть в группе больных со ЗНО. У 36 из 39 пациентов был установлен диагноз конвенциональной ОС, у 2 — телеангиэктатической ОС и единичный случай с мелкоклеточным подтипом опухоли. Хондросаркома среди пациентов младше 18 лет занимает 3-е место по распространенности, ввиду чего в исследование удалось включить 2 детей с данным видом новообразования.

В группе пациентов с доброкачественными опухолями костей преобладали следующие нозологические формы: фиброзная дисплазия ($n = 20$), простая киста кости ($n = 3$), остеобластома ($n = 1$) и остеохондрома ($n = 1$).

К пограничным опухолям костей были отнесены опухоли промежуточного биологического потенциала, локально агрессивные и редко метастазирующие, гигантоклеточная опухоль кости ($n = 1$) и аневризальная костная киста ($n = 3$).

Концентрацию галектинов-1, -3, -4, -7 и -9 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике, до проведения инвазивных вмешательств и начала специального лечения. Исследование проведено с использованием наборов

реактивов для иммуноферментного анализа Human Galectin-1, -3, -9 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) и Galectin-4, -7 Quantikine ELISA (RayBiotech, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения выполняли на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса с последующим использованием критерия Данна для попарных сравнений. Анализ информативности диагностического метода для оценки его чувствительности и специфичности проводили через построение ROC-кривых и вычисления AUC. Корреляционный анализ выполняли посредством определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ содержания растворимых форм галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у детей с опухолями костей и в контрольной группе. Данные исследования представлены на рис. 2.

Анализ данных показал, что медиана содержания галектина-3 в контрольной группе составляет 6,69 (4,15–9,94) нг/мл, что значительно ниже, чем у пациентов с опухолями костей – 7,85 (5,85–11,75) нг/мл ($p = 0,033$). При этом значимые изменения содержания выявлены для галектина-9. Так, у больных с опухолями костей медиана концентрации галектина-9 достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Для других исследованных белков семейства галектинов значимых достоверных различий их концентрации у пациентов с опухолями костей и у здоровых детей не наблюдалось. Необходимо отметить, что на данном этапе исследований, несмотря на значимые и достоверные различия содержания галектинов-3 и -9 в сыворотке крови у пациентов с опухолями костей, их клиническое использование в диагностических целях нецелесообразно.

Проведен сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей. Результаты этого раздела исследований представлены в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что для галектинов-1 и -7 не наблюдается изменений их концентрации при развитии доброкачественных новообра-

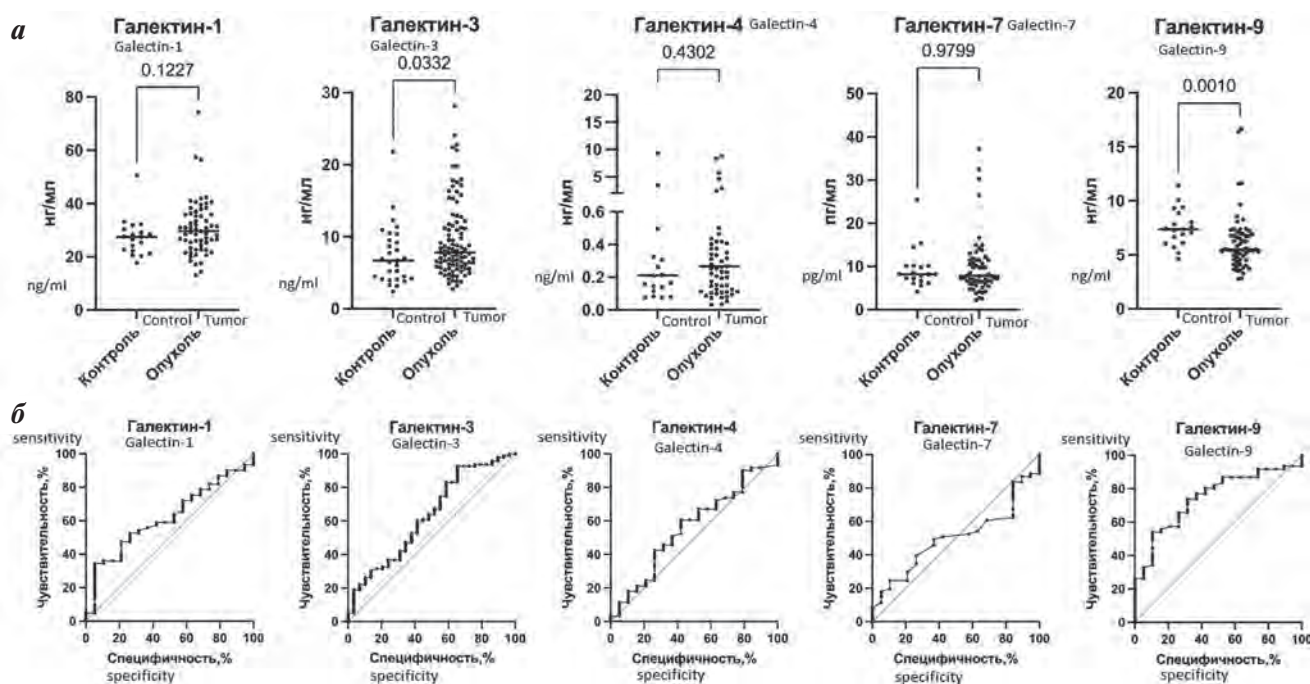


Рис. 2. Данные исследования: а – сравнительный анализ содержания галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у больных с опухолями костей и здоровых доноров; б – ROC-анализ для галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у детей с опухолями костей: площадь под ROC-кривой составила 0,618 ($p = 0,121$) для галектина-1; 0,631 ($p = 0,034$) – для галектина-3; 0,561 ($p = 0,425$) – для галектина-4; 0,502 ($p = 0,977$) – для галектина-7 (отсутствие дискриминации) и 0,746 ($p = 0,001$) – для галектина-9

Fig. 2. Research data: a – comparative analysis of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in patients with bone tumors and healthy donors; б – ROC-analysis for galectins-1, -3, -4, -7, -9 in children with bone tumors: the area under the ROC curve is 0.618 ($p = 0.121$) for galectin-1; 0.631 ($p = 0.034$) for galectin-3; 0.561 ($p = 0.425$) for galectin-4; 0.502 ($p = 0.977$) for galectin-7 (non-discrimination) and 0.746 ($p = 0.001$) for galectin-9

Таблица 1. Уровни галектинов-1, -3, -4, -7, -9 в сыворотке крови больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями костей

Table 1. Levels of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in the blood serum of patients with benign, borderline and malignant bone tumors

Обследованные группы The surveyed groups	Число наблюдений Number of observations	Медиана, нг/мл Median, ng/ml	Квартили Q25–Q75 Quartiles Q25–Q75	p
Галектин-1, нг/мл Galectin-1, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	27,51	22,21–30,34	ns
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	34,31	25,34–38,71	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	26,57	21,62–50,29	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	28,14	24,98–33,36	
Галектин-3, нг/мл Galectin-3, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	29	6,69	4,15–9,94	1 vs 4 = 0,044
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	25	8,02	6,71–10,47	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	5,89	4,75–18,13	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	66	7,94	5,67–12,06	
Галектин-4, нг/мл Galectin-4, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	0,21	0,12–0,49	1 vs 2 = 0,005
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	3,77	0,29–154,48	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	0,38	0,16–78,55	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	0,22	0,11–0,38	
Галектин-7, нг/мл Galectin-7, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	8,21	6,74–10,14	ns
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	9,00	6,67–11,52	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	9,18	5,13–26,98	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	10,84	6,95–19,06	
Галектин-9, нг/мл Galectin-9, ng/ml				
Контроль ¹ Control ¹	19	7,37	6,09–8,87	1 vs 2 < 0,0001 1 vs 4 = 0,003
Доброкачественные опухоли костей ² Benign bone tumors ²	14	5,40	4,58–5,68	
Пограничные опухоли костей ³ Borderline bone tumors ³	4	8,32	5,61–11,15	
Злокачественные опухоли костей ⁴ Malignant bone tumors ⁴	43	5,35	4,28–6,89	

Примечание. Ns – различие статистически не значимо (здесь и в табл. 2); см. столбец со значением p: 1 – контроль, 2 – доброкачественные опухоли, 3 – пограничные опухоли, 4 – злокачественные опухоли.

Note. Ns – difference is not statistically significant (here and in Table 2); see column with p-value: 1 – control, 2 – benign tumors, 3 – borderline tumors, 4 – malignant tumors.

зований и ЗНО костей. Установлено, что уровень галектина-3 существенно повышается при саркомах костей, в то время как для галектина-4 аналогичное повышение наблюдается лишь при наличии доброкачественных костных новообразований. Содержание галектина-9 оказалось значительно ниже у пациентов как с доброкачественными, так и со

злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата. Особый интерес представлял анализ сывороточных уровней галектинов-1, -3, -4, -7, -9 с учетом морфологического строения опухолей костей (табл. 2), поскольку клиническое течение и прогноз сарком костей тесно связаны с их гистологическим строением.

Таблица 2. Уровни галектинов 1, 3, 4, 7, 9 в сыворотке крови больных злокачественными опухолями костей с учетом морфологического типа опухоли

Table 2. Levels of galectins 1, 3, 4, 7, 9 in the blood serum of patients with malignant bone tumors, taking into account the morphological type of tumor

Обследованные группы The surveyed groups	Число наблюдений Number of observations	Медиана, нг/мл Median, ng/ml	Квартили Q25–Q75 Quartiles Q25–Q75	p
Галектин-1, нг/мл Galectin-1, ng/ml				
ОС Osteosarcoma (OS)	23	30,87	22,62–36,38	ns
СЮ Ewing's sarcoma (ES)	18	29,29	25,52–31,5	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	56,51*	—	
Галектин-3, нг/мл Galectin-3, ng/ml				
ОС OS	39	8,07	5,59–12,02	ns
СЮ ES	24	7,29	5,52–14,64	
Хондросаркома Chondrosarcoma	2	8,55	8,45–8,66	
Галектин-4, нг/мл Galectin-4, ng/ml				
ОС OS	23	0,21	0,12–0,38	ns
СЮ ES	18	0,22	0,097–0,35	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	0,11*	—	
Галектин-7, нг/мл Galectin-7, ng/ml				
ОС OS	23	9,80	5,92–14,94	ns
СЮ ES	18	7,60	5,41–10,14	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	3,76*	—	
Галектин-9, нг/мл Galectin-9, ng/ml				
ОС OS	23	6,05	3,89–6,95	ns
СЮ ES	18	5,53	4,55–7,42	
Хондросаркома Chondrosarcoma	1	5,83*	—	

Примечание. * — абсолютное значение.

Note. * — absolute value.

По результатам исследования представленной группы образцов крови не обнаружено различий концентраций галектинов-1, -3, -4, -7, -9 между пациентами с различными морфологическими типами опухолей костей.

Корреляционный анализ исследуемых белков показал, что в контрольной группе содержание галектина-9 обратно коррелирует с уровнем галектинов-1 и -7 ($r = -0,533$; $p = 0,019$ и $r = -0,473$; $p = 0,041$ соответственно). В группе пациентов с новообразованиями костей содержание галектина-1 прямо пропорционально уровню галектина-3 ($r = 0,360$; $p = 0,004$), а уровень галектина-7 — с галектином-9 ($r = 0,420$; $p = 0,001$). Данные результаты свидетельствуют об изменении баланса содержания данных белков при развитии опухолевой патологии костей.

Обсуждение

Разработка новых панелей маркеров неинвазивной диагностики онкологических заболеваний является актуальным направлением современных исследований. Данная работа посвящена оценке диагностического и прогностического потенциала галектинов-1, -3, -4, -7, -9 при различных типах опухолей костей у детей. Выявлено, что концентрации только 2 галектинов — галектинов-3 и -9 имеют достоверные различия в группах пациентов с опухолями костей и здоровых доноров. Важно отметить разнонаправленность этих изменений. Если уровень галектина-3 повышен у пациентов с новообразованиями, то содержание галектина-9, наоборот, снижено. Текущие результаты согласуются с опубликованными данными, полученными нами при изучении рас-

творимой формы галектина-3 у взрослых пациентов со злокачественными опухолями костей [13, 14].

Следует отметить, что содержание галектина-3 в сыворотке крови часто увеличивается при различных опухолевых патологиях [15, 16]. Для галектина-9 имеющиеся результаты исследований более противоречивы. На примере развития колоректального рака показано, что увеличение его концентрации ассоциировано с прогрессированием заболевания [17]. При изучении опухолей костей у детей нами получены противоположные результаты, указывающие на снижение его содержания.

Определенные посредством ROC-анализа показатели чувствительности и специфичности тестов показали, что использование данных белков для ранней лабораторной диагностики опухолей костей преждевременно. Аналогичные результаты опубликованы в литературе, но для других типов солидных опухолей [18, 19]. Данные подтверждают высокую чувствительность, но низкую специфичность данного биохимического метода диагностики.

По данным анализа доступных международных электронных библиотек научный интерес к исследованию растворимых форм галектинов ежегодно увеличивается. Однако опубликованных работ, посвященных галектинам при опухолях опорно-двигательного аппарата, недостаточно. Известно, что в онкологической практике галектин-9 является крайне интересной молекулой для исследований. Изменение экспрессии и локализации этого гликопротеина определяет его прогностическую значимость. Так, например, при хроническом лимфоцитарном лейкозе выявлено значительное повышение уровня галектина-9 в сыворотке крови пациентов в сравнении с контрольной группой, что пропорционально ассоциировано с недостаточным ответом на терапию [20].

Известно, что галектины-1 и -3 являются самыми изученными представителями данного семейства у онкологических пациентов, и повышение их сывороточного содержания наблюдается при многих новообразованиях, что свидетельствует об их низкой специфичности. По результатам нашего исследования выявлено достоверное увеличение содержания сывороточных форм галектинов-1 и -3. Определено, что концентрации этих типов галектинов характеризуются прямой корреляционной связью у пациентов с различными типами ЗНО костей.

Заключение

До недавнего времени считалось, что галектины не являются онкогенами, однако появляющиеся данные свидетельствуют о том, что они могут участвовать в канцерогенезе на достаточно раннем этапе развития новообразований. Экспрессия и локализация галектинов играют важную роль в развитии опухолевой прогрессии и устойчивости к терапии. Содержание и баланс растворимых форм данных белков изменяются при развитии онкологических и ряда других заболеваний. Несмотря на значительные и достоверные различия в уровнях галектинов-3 и -9 в сыворотке крови у пациентов с опухолями костей, их клиническое применение в диагностических целях на данном этапе исследований не является целесообразным. Ввиду их низкой специфичности индивидуальный анализ содержания данных белков диагностически неперспективен. С учетом данных, представленных в литературе, анализ сывороточных форм галектинов может служить основой для создания панелей вспомогательной лабораторной диагностики для дополнительного контроля за клиническим течением ряда онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Куликова Е.А., Прищеп П.Л., Кушлинский Н.Е. Галектины: характеристика, роль в патогенезе, клиническом течении и прогнозе заболеваний. Технологии живых систем. 2023;20(2):5–17. doi: 10.18127/j20700997-202302-01. [Zybina N.N., Tikhomirova O.V., Kulikova E.A., Prishchep P.L., Kushlinskii N.E. Galectins: characteristics, role in pathogenesis, clinical course and prognosis of diseases. Tekhnologii zhivyykh sistem = Technologies of Living Systems. 2023;20(2):5–17. (In Russ.)].
2. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression. J Exp Med. 2020;217(2):e20182041. doi: 10.1084/jem.20182041.
3. Souhak J., Mohammed N.B.B., Lau L.S., Dimitroff C.J. The role of galectins in mediating the adhesion of circulating cells to vascular endothelium. Front Immunol. 2024;15:1395714. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395714.
4. Iurisci I., Tinari N., Natoli C., Angelucci D., Cianchetti E., Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. Clin Cancer Res. 2000;6:1389–93. PMID: 10778968.
5. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e17. doi: 10.1017/S1462399408000719.
6. Kandel S., Adhikary P., Li G., Cheng K. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy. Cancer Lett. 2021;510:67–78. doi: 10.1016/j.canlet.2021.04.011.
7. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. Front Immunol. 2023;14:1145268. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145268.
8. Mariño K.V., Cagnoni A.J., Croci D.O., Rabinovich G.A. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(4):295–316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2.
9. Li C.H., Chang Y.C., Chan M.H., Yang Y.F., Liang S.M., Hsiao M. Galectins in Cancer and the Microenvironment: Functional Roles, Therapeutic Developments, and Perspectives. Biomedicines. 2021;9(9):1159. doi: 10.3390/biomedicines9091159.
10. Zhu J., Zheng Y., Zhang H., Liu Y., Sun H., Zhang P. Galectin-1 induces metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human ovarian cancer cells via activation of the MAPK JNK/p38 signalling pathway. Am J Transl Res. 2019;11(6):3862–78. PMID: 31312395.
11. Zheng L., Xu C., Guan Z., Su X., Xu Z., Cao J., Teng L. Galectin-1 mediates TGF- β -induced transformation from normal fibroblasts into carcinoma-associated fibroblasts and promotes tumor progression in gastric cancer. Am J Transl Res. 2016;8(4):1641–58. PMID: 27186290.
12. Chou F.C., Chen H.Y., Kuo C.C., Sytwu H.K. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. Int J Mol Sci. 2018;19(2):430. doi: 10.3390/ijms19020430.
13. 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. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-68-77. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Prishchep P.L., Zybina N.N., Yurishich V., Alferov A.A., Kuzmin Yu.B., Goryacheva I.O., Kuznetsov I.N., Bulychева 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. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2023;22(2):68–77. (In Russ.)].
14. Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Прищеп П.Л., Короткова Е.А., Ковалева О.В., Вашкетова О.И., Царапаев П.В., Кузнецов И.Н., Соколов Н.Ю., Булычева И.В., Герштейн Е.С., Варфоломеева С.Р., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Галектин-3 и контрольная точка иммунитета sVISTA в сыворотке крови больных опухолями костей. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(2):74–80. doi: 10.5162/0869-2084-2023-68-2-74-80. [Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Prishchep P.L., Korotkova E.A., Kovaleva O.V., Vashketova O.I., Tsarapaev P.V., Kuznetsov I.N., Sokolov N.Yu., Bulychева I.V., Gershtein E.S., Varfolomeeva S.R., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Galectin-3 and the immune checkpoint sVISTA in the serum of patients with bone tumors. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics. 2023;68(2):74–80. (In Russ.)].
15. Fortuna-Costa A., Gomes A.M., Kozłowski E.O., Stelling M.P., Pavao M.S.G. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. Front Oncol. 2014;4:138. doi: 10.3389/fonc.2014.00138.
16. Sanjuán X., Fernández P.L., Castells A., Castronovo V., van den Brule F., Liu F.T., Cardesa A., Campo E. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. Gastroenterology. 1997;113(6):1906–15. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70010-6.
17. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Зыбина Н.Н., Грачев А.Н., Мамедли З.З., Янушевич О.О., Стилиди И.И. Галектины в сыворотке крови больных колоректальным раком: ассоциация их содержания с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023;3:50–5. doi: 10.48612/cgma/dhk9-7x3t-9f24. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Zybina N.N., Grachev A.N., Mamedli Z.Z., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Galectins in the blood serum of patients with colorectal cancer: association of their content with clinical and morphological characteristics of the tumor and prognosis. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2023;3:50–5. (In Russ.)].
18. Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y., Yuan H. 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.
19. Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Басов А.Г., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Колпашиков А.В., Климанов И.А., Грачев А.Н., Зыбина Н.Н., Матвеев В.Б., Янушевич О.О., Стилиди И.С. Содержание растворимых форм галектинов-1, -3, -4, -7, -9 у больных почечно-клеточным раком различных морфологических типов. Альманах клинической медицины. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-005. [Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Basov A.G., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Kolpashchikov A.V., Klimanov I.A., Grachev A. N.N., Zybina N.N., Matveev V.B., Yanushevich O.O., Stilidi I.S. Content of soluble forms of galectins-1, -3, -4, -7, -9 in patients with renal cell cancer of various morphological types. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2024;52. (In Russ.)].
20. Wdowiak K., Gallego-Colon E., Francuz T., Czajka-Francuz P., Ruiz-Agamez N., Kubeczko M., Grochoła I., Wybraniec M.T., Chudek J., Wojnar J. Increased serum levels of Galectin-9 in patients with chronic lymphocytic leukemia. Oncol Lett. 2019;17(1):1019–29. doi: 10.3892/ol.2018.9656.

Статья поступила в редакцию: 02.09.2024. Принята в печать: 01.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 02.09.2024. Accepted for publication: 01.06.2025.