

СОДЕРЖАНИЕ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ 1-го ТИПА (sVCAM-1) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОСТЕЙ

И.В. Бабкина¹, Е.Ю. Руссо¹, Ю.Н. Соловьев², И.Н. Кузнецов¹, Е.А. Тен¹, Н.Е. Кушлинский²,
М.Д. Алиев²

¹ ФПДО ГБОУ ВПО Московский медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: sVCAM-1, остеосаркома, хондросаркома, сыворотка крови

Представлены результаты сравнительного анализа уровней sVCAM-1 в сыворотке крови практически здоровых людей (n=50), больных злокачественными (n=152) и пограничными (n=14) опухолями костей с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания. У пациентов с новообразованиями костей среднее содержание sVCAM-1 в сыворотке крови было достоверно выше, чем у практически здоровых людей. Не выявлено различий в содержании sVCAM-1 при пограничных и злокачественных опухолях костей. У пациентов с положительным эффектом от химиотерапевтического лечения, соответствующим 3–4-й степени лечебного патоморфоза опухоли, исходные уровни sVCAM-1 были ниже по сравнению с больными, у которых отметили резистентность к химиотерапии или 1–2-ю степень лечебного патоморфоза.

Введение

Саркомы костей до настоящего времени считаются одним из самых трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии. Эти заболевания объединяют группу различных морфологических вариантов опухолей, которые встречаются в основном в молодом возрасте, отличаются тяжестью клинического течения, низкой эффективностью лечебных мероприятий, ранним метастазированием и неблагоприятным прогнозом [1, 7].

Известно, что на опухолевый рост в костях оказывают влияние различные факторы и среди них и молекулы адгезии эндотелия сосудов (VCAM) [6].

VCAM-1 – молекула адгезии эндотелия сосудов 1-го типа – один из членов семейства иммуноглобулинов, который вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. VCAM-1 является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах. VCAM-1/VLA-4 взаимодействие опосредует прочную адгезию циркулирующих лейкоцитов (кроме нейтрофилов) к эндотелию. VCAM-1 участвует в адгезии лейкоцитов вне сосудов, являясь посредником во взаимодейс-

твии предшественников лимфоцитов со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфатических узлов. VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической. sVCAM-1 – это продукт протеолитического распада VCAM-1, известно, что он содержится как в крови практически здоровых людей, так и у пациентов с различными заболеваниями [2–4]. Показано, что уровень sVCAM-1 в сыворотке крови повышается при раке молочной железы, матки, раке почек, мочевого пузыря, раке предстательной железы, заболеваниях крови [3–5, 8].

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ содержания sVCAM-1 в сыворотке крови практически здоровых людей, больных злокачественными и пограничными опухолями кости с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 166 больных опухолями костей (112 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 14 до 68 лет (средний возраст 30,1±2,0 года). Злокачественные опухоли выявлены у 152 пациентов (остеосаркома – 68, хондросаркома – 46, саркома Юинга – 26,

Адрес для корреспонденции

Кушлинский Н.Е.
E-mail: biochimia@mtv-net.ru

злокачественная фиброзная гистиоцитома кости (ЗФГ) – 12), пограничные – гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) – у 14. У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли. До проведения настоящего исследования специфическое лечение пациенты не получали. В качестве контроля использованы сыворотки крови 50 практически здоровых людей (28 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 13 до 68 лет (средний возраст 28,1±3,1 года).

Концентрацию sVCAM-1 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия).

Результаты исследования

Значимые уровни sVCAM-1 выявлены во всех образцах сыворотки крови. При новообразованиях костей наиболее часто содержание sVCAM-1 в крови было в пределах от 400 до 500 пг/мл. В сыворотке крови практически здоровых людей все значения sVCAM-1 были ниже 500 пг/мл, а наиболее часто концентрация sVCAM-1 составляла 200–300 пг/мл, что совпадает с результатами других исследователей [2].

В группе больных новообразованиями костей среднее содержание sVCAM-1 в сыворотке крови составило 444,7±37,4 пг/мл и было почти в 2 раза выше по сравнению с показателями в контрольной группе – 242,5±23,2 пг/мл (p<0,001) (см. таблицу).

Достоверных различий в содержании sVCAM-1 при злокачественных и пограничных опухолях костей не выявили. Не было различий в уровнях sVCAM-1 в сыворотке крови с учетом возраста ни у больных злокачественными и пограничными опухолями костей, ни у практически здоровых людей.

У всех пациентов с ГКО опухоль была локализована в трубчатых костях. При злокачественных новообразованиях у 94 (62%) пациентов опухоль диагностировали в трубчатых костях, у 58 (38%) – в плоских. Более высокие значения sVCAM-1 были выявлены при поражении трубчатых костей по сравнению с плоскими (481,0±63,5 пг/мл, медиана 477,1 пг/мл и 369,6±37,1 пг/мл, медиана 374,8 пг/мл соответственно), однако различия были недостоверны (p>0,05).

С помощью статистических методов исследования нами было установлено, что у 75% практически здоровых людей значения sVCAM-1 в сыворотке крови были ниже 300 пг/мл, а у 75% больных новообразованиями костей – выше этого уровня, поэтому концентрация sVCAM-1 300 пг/мл была принята за пороговое значение при дальнейшем анализе полученных результатов. У больных остеосаркомой частота выявления sVCAM-1 выше 300 пг/мл составила 76,5%, саркомой Юинга – 69,3%, ЗФГ – 66,7%, хондросаркомой – 43,5%. При остеосаркоме среднее содержание и медиана sVCAM-1 были достоверно выше (537,3±81,2 пг/мл, медиана 491,3 пг/мл), чем при хондросаркоме (344,4±58,1 пг/мл, медиана 302,6 пг/мл) (p=0,03).

Корреляции между содержанием sVCAM-1 в сыворотке крови и размером опухоли ни у больных злокачественными, ни пограничными новообразованиями костей не выявили.

У 48 больных злокачественными опухолями костей, которым проводилось адьювантное химиотерапевтическое лечение, был проведен анализ содержания sVCAM-1 в сыворотке крови, который определяли до начала лечения со степенью лечебного патоморфоза в опухолевой ткани, исследованной после хирургического удаления опухоли. У 1 пациента лечебный патоморфоз в опухоли отсутствовал,

Таблица. Содержание sVCAM-1 в сыворотке крови практически здоровых людей и больных новообразованиями костей

Группы обследованных	Число наблюдений	sVCAM-1, пг/мл (M±m)	Пределы колебаний	Медиана
Контроль	50	242,5±23,2 ¹	86–423,6	237,5
Новообразования костей	166	444,7±37,4 ²	49,6–3052,7	435
Злокачественные новообразования костей	152	438,6±42,0	49,6–3052,7	423,4
Остеосаркома	68	537,3±81,2 ³	112–3053	491,3
Хондросаркома	46	344,4±58,1 ⁴	50–843	302,6
ЗФГ	12	312,4±77,7	73–539	377,4
Саркома Юинга	26	405,2±52,4	73–850	374,8
Пограничные опухоли костей (ГКО)	14	242,5±23,2	351–688	491,3

Примечание: ¹p<0,001; ²p<0,001; ³p<0,001; ⁴p<0,05.

у 23 диагностировали 2-ю степень патоморфоза, у 20 – 3-ю степень, у 4 – 4-ю степень. Достоверно более низкие значения sVCAM-1 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов, у которых были достигнуты 3- и 4-я степень лечебного патоморфоза ($412,6 \pm 45,5$ пг/мл, медиана 479,6 при 3-й степени и $498,1 \pm 53,4$ пг/мл, медиана 498,1 пг/мл – при 4-й). При отсутствии лечебного патоморфоза или его выраженности, соответствующей 2-й степени, значения показателя были выше и составили в среднем $527,3 \pm 60,9$ пг/мл (медиана 538,5 пг/мл).

Заключение

Таким образом, у пациентов с новообразованиями костей среднее содержание sVCAM-1 в сыворотке крови было достоверно выше, чем у практически здоровых людей. Не выявлено различий в содержании sVCAM-1 при пограничных и злокачественных опухолях костей. Достоверных различий в содержании sVCAM-1 в сыворотке крови больных с учетом возраста и типа пораженной кости не выявлено, взаимосвязи между размером опухоли и уровнем sVCAM-1 в крови не обнаружено. У пациентов с положительным эффектом от химиотерапевтического лечения, соответствующим 3–4-й степени лечебного патоморфоза опухоли, уровни sVCAM-1 в сыворотке крови при первичном обследовании были ниже, чем у пациентов, у которых отметили резистентность к химиотерапии или 2-ю степень лечебного патоморфоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corradi D., Wenger D.E., Bertoni F. et al. Multicentric osteosarcoma: clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, v. 136, No. 5. p. 799-807.
2. Deneva-Koycheva T.I., Vladimirova-Kitova L.G., Angelova E.A., Tsvetkova T.Z. Serum levels of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin in healthy Bulgarian people. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2011, v. 53, No. 2, p. 22-28.
3. Eggeman H., Stöblen F., Thill M. et al. Influence of a dose-dense adjuvant chemotherapy on sVCAM-1/sICAM-1 serum levels in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes. *Anticancer Res.* 2011, v. 31, No. 8, p. 2617-2622.
4. Landt S., Wehling M., Heidecke H. et al. Prognostic significance of angiogenic factors in uterine cervical cancer. *Anticancer Res.* 2011, v. 31, No. 8, p. 2589-2595.
5. Mantur M., Snarska J., Koper O. et al. Serum sICAM, sVCAM and sE-selectin levels in colorectal cancer patients. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009, v. 47, No. 4, p. 621-625.
6. Rutkowski P., Kaminska J., Kowalska M. et al. Cytokine and cytokine receptor serum levels in adult bone sarcoma patients: correlations with local tumor extent and prognosis. *J. Surg. Oncol.* 2003, v. 84, No. 3, p. 154-159.
7. Sampo M., Koivikko M., Taskinen M. et al. Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland – a nationwide population-based study. *Acta Oncol.* 2011, v. 50, No. 8, p. 1206-1214.
8. Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.J. et al. Association of preoperative plasma levels of VEGF and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 29, No. 9, p. 1655-1663.

Статья поступила 17.03.2012 г., принята к печати 20.04.2012 г.
Рекомендована к публикации Е.В. Степановой

CONTENT OF SOLUBLE FORM OF VASCULAR ENDOTHELIAL ADHESION MOLECULE TYPE 1 (sVCAM-1) IN THE SERUM OF PATIENTS WITH BONE TUMORS

Babkina I.V.¹, Russo E.Yu.¹, Soloviev Yu.N.², Kuznetsov I.N.¹, Ten E.A.¹, Kushlinsky N.E.², Aliev M.D.²

¹ Moscow University of Medicine and Dentistry, Russian Federation

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: sVCAM-1, osteosarcoma, chondrosarcoma, serum

A comparative analysis of levels of sVCAM-1 in the serum of healthy individuals (n=50), patients with malignant (n=152) and borderline (n=14) bone tumors, taking into account the main clinical and morphological characteristics of the disease. sVCAM-1 levels in patients with tumors of bone was significantly higher than in healthy people. There were no differences in the content of sVCAM-1 in borderline and malignant tumors of bone. No significant differences in the content of sVCAM-1 in the serum of patients with age and type of affected bone is not revealed, the relationship between the size of the tumor and whether the level of sVCAM-1 levels were not detected. In patients with a positive effect on chemotherapeutic treatment, appropriate medical pathomorphosis grade 3–4, levels of sVCAM-1 in the blood serum of the primary survey were lower than in patients who have resistance to chemotherapy treatment, or 2 degree pathomorphosis. The possible role of sVCAM-1 in the pathogenesis of malignant bone tumors is discussed.