

А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Т. Ю. Принькова, Л. М. Шишло

**ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ФАКТОРА АНГИОГЕНЕЗА – VEGF И ФАКТОРА
МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ – ICAM-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ
ТЕЛА МАТКИ**

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Иммуноферментным методом определено содержание фактора ангиогенеза – VEGF и фактора межклеточной адгезии – ICAM-1 в сыворотке крови 34 пациенток, страдающих раком тела матки, и 20 клинически здоровых лиц. Обнаружено, что концентрация изучаемых опухолеассоциированных белков в сыворотке больных раком тела матки была выше значений, наблюдаемых у клинически здоровых лиц. При распространенном опухолевом процессе уровень изучаемых белков повышался в большей степени по сравнению с нераспространенным заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о том, что оба этих фактора перспективны к дальнейшей разработке в качестве маркеров прогнозирования опухолевого роста.

Ключевые слова: рак тела матки, молекула межклеточной адгезии-1 – ICAM-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF, сыворотка крови.

A.D. Tahanovich, V.I. Prokhorova, T.Y. Prinkova, L.M. Shishlo

**THE CONCENTRATION OF FACTOR OF ANGIOGENESIS – VEGF AND FACTOR
OF INTERCELLULAR ADHESION – sICAM-1 IN SERUM OF PATIENTS WITH
ENDOMETRIAL CANCER**

The levels of factor of angiogenesis – VEGF and factor of intercellular adhesion – ICAM-1 were evaluated in serum in 34 patients with endometrial cancer and 20 practically healthy persons using the immunoenzyme assay. The level of studied tumor-associated proteins appeared to be sig-

nificantly higher in serum of patients with endometrial cancer than in healthy individuals. Concentration of VEGF and ICAM-1 was increased in serum of patients with advanced disease (stage III-IV) compared to those in patients with stage I-II. These findings suppose to be promising in terms of further research for prediction of tumor progression.

Key words: endometrial cancer, intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular endothelial growth factor – VEGF, serum.

Рак тела матки (РТМ) относится к распространенным злокачественным опухолям и занимает первое место в мире по частоте среди злокачественных новообразований женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется свыше 140 000 новых случаев. При этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости в большинстве стран. В Беларуси с 1972 по 2006 г. заболеваемость этим видом рака увеличилась в 5,2 раза и составляет 22,7 на 100 000 женщин [1].

Несмотря на успехи в диагностике РТМ и относительно благоприятный прогноз, отдаленные результаты лечения оставляют желать лучшего. В связи с этим актуальным является поиск новых подходов к прогнозированию течения болезни и индивидуализации послеоперационного лечения, которые бы дополнили клинико-морфологические исследования на тканевом уровне. Одним из таких подходов является изучение показателей биологической активности опухоли, выявляемых неинвазивными лабораторными методами.

В настоящее время большое внимание в онкологии уделяется проблемам ангиогенеза, поскольку опухоль не может расти без образования в ней разветвленной сети кровоснабжения, обеспечивающей поступление в клетки кислорода и питательных веществ. Самым мощным и доминирующим среди всех факторов опухолевого ангиогенеза является сигнальный белок – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Имеющиеся в литературе данные относительно связи этого фактора с распространенностью опухолевого процесса, неоднозначны. По некоторым

данным, экспрессия VEGF в злокачественных опухолях сочетается с усилением метастатической активности и укорочением выживаемости [9]. В других исследованиях показано снижение уровня VEGF в сыворотке крови больных РТМ на более поздних стадиях болезни [10].

Молекулы межклеточной адгезии, участвующие в межклеточных взаимодействиях, также вовлечены в прогрессирование опухоли и ее метастазирование [2]. Адгезия клеток к стенке сосуда регулируется путем экспрессии на эндотелиальных клетках различных адгезивных молекул. Одной из таких молекул является трансмембранный гликопротеин – ICAM-1, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. ICAM-1 в небольших количествах присутствует на поверхности многих типов клеток. Его экспрессия увеличивается при различных заболеваниях в ответ на действие цитокинов, таких как эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1. Показано, что высокий уровень растворимой формы sICAM-1 наблюдается в сыворотках крови пациентов с неопластическими заболеваниями [3].

Целью настоящей работы явилась оценка уровня фактора ангиогенеза – VEGF и фактора межклеточной адгезии – sICAM в сыворотке крови больных РТМ с различной степенью распространенности болезни.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила сыворотка крови 34 пациентов, страдающих РТМ и 20 клинических здоровых лиц. Диагноз заболевания был установлен на основании эндоскопических методов исследования с обязательной послеоперационной морфологической верификацией. Возраст больных колебался в пределах от 42 до 80 лет (медиана – 62 года), в контрольной группе – 27-68 лет (медиана – 52 года). У большинства включенных в исследование больных имелись сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца у 62% больных; варикозная болезнь – у 23,5%; ожирение – у 29,4%; гипертоническая болезнь и атеросклеротический кардиосклероз – у 16% больных РТМ. Распространенность опухолевого процесса определяли в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса больные РТМ были разделены на две группы. Первую группу составили 24 пациентки с нераспространенным опухолевым процессом (I-II стадии). Во вторую группу вошли 8 больных с распространенным заболеванием (III-IV стадии).

У всех пациенток в исходном состоянии определяли содержание VEGF и sICAM-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе открытого типа Alisei "Seac" (Италия).

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного пакета Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. Статистическая значимость полученных результатов была оценена при помощи U-теста Манна – Уитни для непараметрических выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований обнаружено достоверное увеличение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора межклеточной адгезии (sICAM-1) в крови больных РТМ по сравнению с группой клинически здоровых лиц на 59 и 45 % соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание VEGF и sICAM-1 в сыворотке крови больных РТМ

Исследуемый показатель	Группы сравнения		Уровень значимости (p)
	Контрольная группа	Больные РТМ	
VEGF, пг/мл	85,29 (55,5; 104,5)	136,35 (91,6; 185,7)	0,0007
sICAM-1, нг/мл	112,8 (84,6; 132,8)	163,66 (103,0; 216,35)	0,0018

Индивидуальный анализ полученных результатов показал, что величина концентрации VEGF у больных с распространенным опухолевым процессом колеблется в пределах 104,5-304,6 пг/мл, в то время как при нераспространенном заболевании диапазон колебаний составил 21,6-208,8 пг/мл. У исследуемых больных РТМ обеих групп наблюдалось достоверное

увеличение концентрации VEGF в сравнении с клинически здоровыми лицами (в 1,4 и 2,3 раза соответственно). Данные исследования также свидетельствуют о том, что концентрация VEGF достоверно выше у больных с прогрессированием заболевания, чем у больных без прогрессирования (рисунок 1).

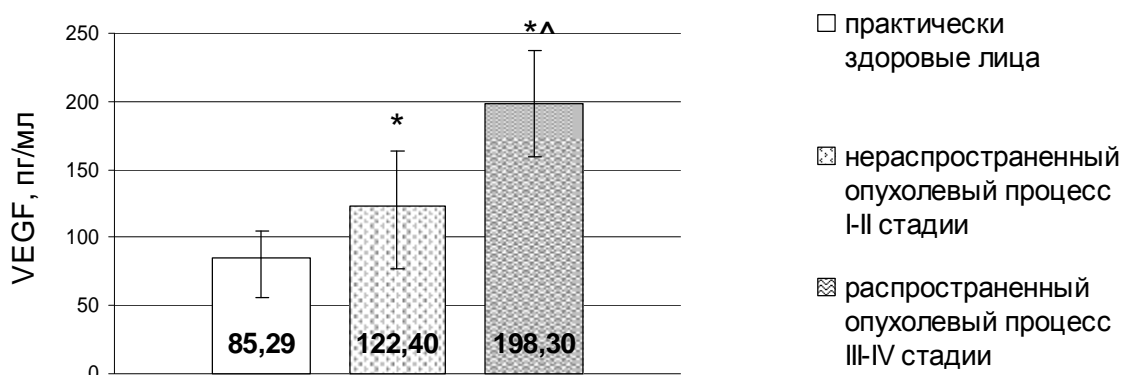


Рисунок 1. Значения VEGF сыворотки крови в исследуемых группах

Примечание – * – различия достоверны по отношению к контролю; ^ – различия достоверны по отношению к нераспространенному опухолевому процессу; $p < 0,05$.

Как известно, связывание VEGF с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток активирует внутриклеточную тирозинкиназу, что служит пусковым импульсом для каскада нисходящих сигналов, запускающих ангиогенез. О повышении уровня сывороточного VEGF при различных злокачественных новообразованиях сообщалось и ранее в других исследованиях [4, 6]. Известно, что VEGF и его рецепторы в высокой степени экспрессируются в опухолях тела матки [8], что свидетельствует о том, что данный сигнальный путь может играть важную роль в развитии этого вида рака.

Исследование фактора межклеточной адгезии sICAM-1 выявило достоверное увеличение его концентрации как в группе больных РТМ I-II стадии (на 36%), так и в группе больных III-IV стадии (на 46%) в сравнении с контрольной группой (рисунок 2). Однако между группами

больных с нераспространенным и распространенным опухолевым процессом статистически значимых различий получено не было из-за большой вариабельности данных в обеих группах.

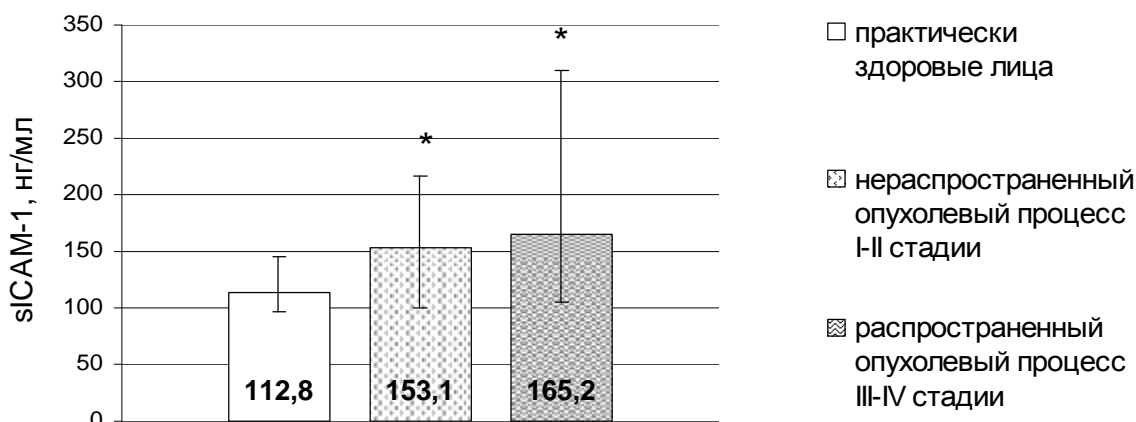


Рисунок 2. Значения sICAM-1 сыворотки крови в исследуемых группах

Примечание – * – различия достоверны по отношению к контролю; $p < 0,05$.

Хотя происхождение sICAM-1 в крови остается неясным, некоторыми авторами было обнаружено, что источником sICAM-1 могут являться раковые клетки наряду с периферическими фибробластами и эндотелиальными клетками [7]. Наиболее вероятным механизмом увеличения sICAM-1 в сыворотке крови является протеолитическое расщепление мембраносвязанного ICAM-1 на поверхности опухолевых клеток. По данным литературы, показано, что у пациентов с неопластическим заболеваниями увеличение титров sICAM-1 в сыворотке крови было связано с опухолевым ростом, наличием отдаленных метастазов и худшим прогнозом [5, 7]. ICAM-1 на поверхности раковых клеток является костимулирующим фактором, который стабилизирует рецепторное взаимодействие между клетками опухоли и Т-лимфоцитами [12]. sICAM-1 может функционировать как иммуносупрессорный агент, блокируя интегрин LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов, подавляя тем самым их связывание с ICAM-1 на поверхности клеток опухоли [11]. Таким образом, вследствие потери иммунного контроля, высокие концентрации sICAM-1 в сыворотке крови могут ускорить метастатический процесс.

Выводы

1. Выявлено достоверное увеличение уровня опухолеассоциированных белков VEGF и sICAM-1 в сыворотке крови больных раком тела матки по сравнению с клинически здоровыми лицами.
2. Концентрация VEGF и sICAM-1 была выше в сыворотке крови больных раком тела матки III-IV стадии по сравнению с больными I-II стадии.
3. Повышенная концентрация VEGF и sICAM-1 в сыворотке крови больных раком тела матки свидетельствует о том, что оба этих фактора перспективны к дальнейшей разработке в качестве маркеров прогнозирования опухолевого роста.

Литература

1. *Здравоохранение* в Республике Беларусь: официальный стат. сб. за 2003 г. Минск, 2004.
2. Albelda, S. M. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis / S. M. Albelda // *Lab. Invest.* 1993. № 68. P. 4–17.
3. *Circulating* intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies / A. D. Banks [et al.] // *Br. J. Cancer.* 1993. № 68. P. 122–124.
4. *Circulating* level of VEGF family and their receptors in hepatocellular carcinoma / O. Kemic [et al.] // *Bratisl. Lec. Listy.* 2010. № 111. P. 485–488.
5. *Clinical* significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer / B. Nakata [et al.] // *Int. J. Oncol.* 2006. № 6. P. 1175–1179.
6. *Correlation* of serum VEGF levels with clinical stage, therapy efficacy, tumor metastasis and patient survival in ovarian cancer / L. Li [et al.] // *Anticancer Res.* 2004. № 24. P. 1973–1979.
7. *Expression* and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients / M. Santarosa [et al.] // *Int. J. Cancer.* 1995. № 62. P. 271–275.

8. *Expression* of the VEGF and angiopoietin genes in endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer / C. M. Holland [et al.] // British Journal of Cancer. 2003. № 89. P. 891–898.

9. *Prognostic* significance of VEGF and its receptors in endometrial cancer / D. Bożena [et al.] // Ginekol Pol. 2010. № 81. P. 422–425.

10. *Reliability* of tumor markers, chemokines, and metastasis-related molecules in serum / F. Linkov [et al.] // Eur. Cytokine Netw. 2009. № 20. P. 21–26.

11. *Soluble* intercellular adhesion molecule-1 inhibits MHC-restricted specific T cell/tumor interaction / J.C. Becker [et al.] // J. Immunol. 1993. № 151. P. 7224–7232.

12. *Synchronous* elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlates with gastric cancer progression / N. C. Yoo [et al.] // Yonsei Med. J. 1998. № 39. P. 27–36.