

УДК 616.33-006.6:577.112

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-165-172

Для цитирования: Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Новицкий В.В., Уразова О.И. Галектин-1-опосредованная экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла и ростовых факторов при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 165–172.

Галектин-1-опосредованная экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла и ростовых факторов при раке желудка

Колобовникова Ю.В.¹, Дмитриева А.И.^{1,2}, Янкович К.И.^{1,2}, Васильева О.А.¹, Пурлик И.Л.^{1,2}, Новицкий В.В.¹, Уразова О.И.¹, Хардикова С.А.

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ТООД)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – проанализировать экспрессию белков-регуляторов клеточного цикла (p53 и p21) и рецепторов к эндотелиальному и эпидермальному факторам роста (VEGFR и EGFR) в зависимости от экспрессии галектина-1 в опухолевых клетках при раке желудка.

Материал и методы. Обследованы 52 пациента с диагнозом рака желудка. Материалом исследования служили образцы тканей злокачественных новообразований желудка, полученные при оперативном вмешательстве. Методом иммуногистохимии в опухолевой ткани оценивали экспрессию галектина-1, белков p53 и p21, рецепторов VEGF и EGF. Полученные результаты анализировались статистическими методами.

Результаты. Показано, что у больных раком желудка, сопровождающимся гиперэкспрессией галектина-1, достоверно чаще регистрируется высокая экспрессия мутантного белка p53 и EGFR в опухолевой ткани. У всех пациентов с раком желудка независимо от уровня экспрессии галектина-1 опухолевыми клетками зарегистрирована низкая экспрессия VEGFR. Установлена ассоциация экспрессии галектина-1 опухолевыми клетками с экспрессией в них белка p53 и рецептора EGF.

Заключение. Взаимосвязь гиперэкспрессии галектина-1 с высоким уровнем экспрессии мутантного белка p53 (не проявляющим антионкогенных свойств) и рецептора к эпидермальному фактору роста EGFR опухолевыми клетками желудка, является негативным прогностическим критерием опухолевого процесса при раке желудка.

Ключевые слова: галектины, клеточный цикл, ангиогенез, рак желудка.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ранней диагностики и своевременного лечения рака желудка актуализирует необходимость детального изучения молекулярных механизмов трансформации опухолевых клеток

и факторов прогрессии опухоли. Взаимодействие клеток опухоли с элементами микроокружения опосредовано функционированием многих регуляторных молекул, в том числе галектинов. Гликан-связывающие протеины экспрессируются многими клетками и участвуют в регуляции

✉ Колобовникова Юлия Владимировна, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

процессов пролиферации, апоптоза, неоваскуляризации и др. [1]. Одним из механизмов действия галектинов на клетки является их взаимодействие с белками-регуляторами клеточного цикла. Негативным регулятором клеточного цикла является белок p53, который выступает в роли транскрипционного фактора для генов P21 и P27 [2]. По данным литературы, галектин-1-опосредованное накопление ингибиторов клеточного цикла p21 и p27 вызывает остановку пролиферации клеток [3].

Вместе с тем галектин-1 способен регулировать неоангиогенез в опухолях. По сведениям J. Folkman (2006), опухоли с интенсивно развитой в них сетью неопластических сосудов характеризуются быстрым ростом и склонны к гематогенному метастазированию [4, 5]. Ключевым фактором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), реализующий свои функции через рецептор VEGFR [6]. Примечательно, что VEGFR экспрессируется не только эндотелиальными клетками, но и клетками опухолей [7], что обуславливает способность VEGF непосредственно влиять на гомеостаз опухолевых клеток. Еще один фактор, способный активировать пролиферацию онкотрансформированных клеток, – эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF). Взаимодействие данного фактора с рецептором EGFR может инициировать синтез ДНК в клетках и образование онкогенных белков [8]. Дисбаланс галектин-зависимой экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла и факторов роста может быть ключевым молекулярным изменением в патогенезе злокачественных новообразований различной локализации.

Цель настоящего исследования – определить взаимосвязь экспрессии галектина-1 опухолевыми клетками при раке желудка с экспрессией в них белков-регуляторов клеточного цикла (p53, p21) и рецепторов к эндотелиальному и эпидермальному факторам роста (VEGFR и EGFR).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В программу исследования включены 52 пациента с раком желудка, находившиеся на лечении и состоящие на диспансерном учете в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД»). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от экспрессии галектина-1 опухолевыми клетками. Группу больных раком желудка с высокой экспрессией галектина-1 в опухолевой ткани составили 27 человек (средний возраст $(67,3 \pm 4,5)$ лет), а с низкой экспрес-

сией галектина-1 в опухолевой ткани – 25 человек (средний возраст $(61,9 \pm 5,8)$ лет). Критерии исключения пациентов из исследования: наличие хронических воспалительных процессов, психических, аутоиммунных и (или) наследственных заболеваний, аллергии и паразитарных инвазий, а также опухолей других локализаций.

Материалом для исследования служили архивные образцы тканей злокачественных новообразований желудка, полученные при оперативном вмешательстве до начала проведения цитостатической и лучевой терапии. Образцы опухолевой ткани заключались в парафин. Исследование экспрессии галектина-1, белков p53 и p21, а также VEGFR и EGFR в опухолевой ткани проводили методом иммуногистохимии на парафиновых срезах с последующим докрасиванием гематоксилином с применением автоматического иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия). В исследовании использовали антитела фирмы GeneTex к галектину-1 (поликлональные, рабочее разведение 1 : 500, кроличьи), моноклональные антитела к p53 (клон DO-7, RTU, мышинные) и p21 (клон 4D10, рабочее разведение 1 : 40, мышинные), а также антитела к VEGFR (клон KLT9, рабочее разведение 1 : 100, мышинные) и EGFR (клон EGFR.25, RTU, мышинные) фирмы Leica Biosystems (Германия). Оценку экспрессии исследуемых белков в опухолевой ткани осуществляли полуколичественным способом в участках максимальной экспрессии белка («горячих точках»), что более воспроизводимо, чем в случайных полях зрения.

При оценке результатов экспрессии галектина-1 в опухолевых клетках учитывали цитоплазматическую и ядерную реакции окрашивания. Экспрессию галектина-1 считали низкой при отсутствии окрашивания, выявлении окрашивания любой интенсивности (менее 25% опухолевых клеток) или слабого окрашивания (до 50% опухолевых клеток). Обнаружение интенсивной положительной реакции более 25% клеток и положительного окрашивания любой интенсивности более чем 50% опухолевых клеток расценивали как высокую экспрессию галектина-1 [9].

При исследовании экспрессии белка p53 оценивали долю клеток с позитивно окрашенными ядрами. Экспрессию белка p53 считали высокой, если количество окрашенных клеток превышало 75% (сильное окрашивание) или варьировало в диапазоне 26–75% (умеренное окрашивание). В случае, когда количество окрашенных клеток было менее 25%, либо ядерная реакция в ткани отсутствовала, уровень экспрессии мутантного

белка p53 расценивали как низкий [2]. Анализ экспрессии белка p21 осуществляли также по количеству опухолевых клеток с положительно окрашенными ядрами. Низкой считали экспрессию белка p21, если количество окрашенных клеток было менее 10%, либо ядерная реакция в ткани отсутствовала. Позитивное умеренное (10–50%) и сильное (более 50%) окрашивание расценивали как высокую экспрессию фактора [10].

При анализе экспрессии VEGFR в опухолевых клетках учитывали мембранную и цитоплазматическую реакции окрашивания. Отсутствие окрашивания или выявление слабого по интенсивности окрашивания менее чем в 25% опухолевых клеток оценивали как низкую экспрессию VEGFR, при обнаружении сильного окрашивания менее 25% клеток и позитивной реакции любой интенсивности в более чем 25% опухолевых клетках – как высокую экспрессию рецептора [11]. Экспрессию EGFR оценивали только на мембране опухолевых клеток и считали низкой при выявлении продукта реакции менее чем на 10% клеток опухоли или незначительном количестве маркера на части мембраны более чем 10% опухолевых клеток. Умеренное количество продукта реакции на более чем 10% клеток опухоли, а также наличие ярко выраженного окрашивания по всей мембране более чем 10% опухолевых клеток интерпретировали как высокий уровень экспрессии EGFR [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы SPSS. Для расчета достоверности различий между исследуемыми группами проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемая частота принимала значение от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йетса. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения силы связи между переменными вычисляли коэффициент ϕ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам иммуногистохимического исследования установлено, что у пациентов с раком желудка с высокой экспрессией галектина-1 достоверно чаще регистрируется высокий уровень экспрессии мутантного белка p53 опухолевыми клетками (табл. 1). Одновременно с этим выявлена связь средней силы между экспрессией галектина-1 и белком p53 в опухолевой ткани ($\phi = 0,321$). Гиперэкспрессия белка p53 при раке

желудка обусловлена накоплением его мутантной формы, не проявляющей антионкогенных свойств. При исследовании экспрессии опухолевыми клетками белка p21 нами был зарегистрирован высокий ее уровень у пациентов с раком желудка в сочетании с низкой экспрессией галектина-1, однако различия между исследуемыми группами не достигали статистически значимого уровня (см. табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла p53 и p21 в опухолевой ткани у пациентов с раком желудка				
Группа пациентов	Экспрессия белка p53		Экспрессия белка p21	
	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая
С отсутствием или низкой экспрессией галектина-1, абс. (%)	19 (76,0)	6 (24,0)	5 (20,0)	20 (80,0)
С высокой экспрессией галектина-1, абс. (%)	12 (44,4)	15 (55,6)	11 (40,7)	16 (59,3)
	$\chi^2 = 5,369$; $p < 0,05$; $\phi = 0,321$		$\chi^{2*} = 1,738$; $p > 0,05$	

* с поправкой Йетса.

В результате проведенного анализа ассоциаций экспрессии галектина-1 с экспрессией рецепторов эндотелиального и эпидермального факторов роста опухолевыми клетками при раке желудка статистически значимая взаимосвязь выявлена только в отношении экспрессии галектина-1 и рецептора к EGF. Установлено, что в опухолях желудка с высокой экспрессией галектина-1 достоверно чаще регистрировалась высокая экспрессия EGFR (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Экспрессия рецепторов факторов роста EGFR и VEGFR в опухолевой ткани у пациентов с раком желудка				
Группа пациентов	Экспрессия EGFR		Экспрессия VEGFR	
	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая
С отсутствием или низкой экспрессией галектина-1, абс. (%)	16 (64,0)	9 (36,0)	21 (84,0)	4 (16,0)
С высокой экспрессией галектина-1, абс. (%)	8 (29,6)	19 (70,4)	20 (74,1)	7 (25,9)
	$\chi^2 = 6,170$; $p < 0,05$; $\phi = 0,344$		$\chi^{2*} = 0,287$; $p > 0,05$	

* с поправкой Йетса.

Выявлена связь средней силы между экспрессией галектина-1 и EGFR ($\phi = 0,321$). Взаимосвязи между экспрессией галектина-1 и VEGFR в опухолевой ткани у больных раком желудка не зарегистрировано (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие опухолевые заболевания характеризуются дисбалансом экспрессии галектинов, что ассоциируется с высокой степенью злокачественности новообразований [3, 9]. Высокая экспрессия галектина-1 в опухолевой ткани обнаруживается при раке толстой кишки, мочевого пузыря и щитовидной железы, что коррелирует с появлением очагов метастазирования и негативным прогнозом заболевания [3]. Гиперэкспрессия галектина-1 в клетках меланомы и клетках Риды – Березовского – Штернберга сопровождается снижением основных параметров противоопухолевого иммунитета [14–16]. Последнее связывают со способностью галектина-1 селективно ингибировать Т-хелпер (Th)-зависимые (сопряженные с Th1 и Th17) реакции иммунного ответа, а также активировать функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов с иммуносупрессорной активностью (Treg) [15–17].

В то же время галектин-1 способен действовать на клетки через факторы сигнальной трансдукции и белки-регуляторы клеточного цикла [1, 4]. Главный регулятор клеточного цикла белок p53, выступающий в роли транскрипционного фактора гена P21, вызывает остановку клеточного цикла в G1- и G2-фазах и запускает программу апоптоза [2]. По данным R. Fischer et al. (2005), в клетках галектин-1 угнетает Ras-MEK-ERK-сигнальный путь с последующей индукцией экспрессии генов P21 и P27, усиливая при этом стабильность белка p21 [3]. В опухолевых клетках часто наблюдается снижение экспрессии белков p53 и p21, вследствие чего их функции не реализуются. Кроме этого, в клетках опухолей могут происходить мутации гена P53, обуславливающие изменение его структуры и накопление мутантной формы белка [10].

В результате проведенного нами исследования у пациентов с раком желудка, сочетающимся с высокой экспрессией галектина-1, достоверно чаще регистрировалась высокая экспрессия мутантного белка p53. При исследовании другого белка-регулятора клеточного цикла выявлена иная тенденция – высокий уровень экспрессии белка p21 в опухолевой ткани регистрировался при раке желудка с низкой экспрессией галектина-1.

Установленная взаимосвязь экспрессии галектина-1 с белком p53 в опухолевой ткани желудка является скорее неблагоприятным показателем, поскольку мутантный тип p53 не способен проявлять антионкогенные свойства, а его высокая экспрессия часто ассоциируется с негативными морфологическими и клиническими показателями болезни [2].

Неблагоприятным условием развития опухоли является также формирование в ткани новообразования разветвленной сети кровеносных сосудов. Неопластические сосуды не только обеспечивают адекватное поступление в опухолевые клетки необходимых для их роста веществ, но и повышают вероятность гематогенного метастазирования [5]. К факторам ангиогенеза относится VEGF, который секретируется как клетками опухоли, так и элементами внутри- и околоопухолевого микроокружения [6]. По данным зарубежных авторов, галектин-1 может изменять экспрессию рецептора к VEGF на клетках [19]. Гладкомышечные клетки сосудов и эндотелиоциты экспрессируют галектин-1, участвующий в модуляции компонентов внеклеточного матрикса [4]. Рецептор к VEGF присутствует не только на клетках сосудистого эндотелия, но и обнаруживается на мембране клеток опухолей [7]. Предполагается, что VEGF, секретируемый опухолевыми клетками, может выступать в роли фактора паракриной и аутокринной стимуляции для эндотелиоцитов и самих опухолевых клеток [6].

По результатам, полученным в данном исследовании, у большинства пациентов с раком желудка регистрировалась низкая экспрессия VEGFR. По-видимому, экспрессия опухолевыми клетками рецептора сосудисто-эндотелиального фактора при раке желудка в меньшей степени зависит от экспрессии галектина-1, несмотря на потенциальную возможность данного белка участвовать в регуляции опухолевого неоангиогенеза.

К группе ростовых факторов, опосредующих механизмы неоваскуляризации и пролиферации опухолей, относится EGF [19]. Рецептор к данному фактору обладает тирозинкиназной активностью и опосредует многие внутриклеточные процессы. Нарушение функционирования системы EGF – EGFR приводит к тому, что EGFR приобретает свойства онкобелка, инициирующего неконтролируемый рост опухолевых клеток [13]. В настоящее время EGF рассматривают в качестве потенциального молекулярного маркера онкогенеза [19].

По результатам проведенного иммуногистохимического исследования установлена высокая

экспрессия EGFR в опухолевой ткани при раке желудка с гиперэкспрессией галектина-1. По сведениям P. Lajoie et al. (2009), галектин-1 способен повышать чувствительность экстрацеллюлярного участка EGFR к соответствующему лиганду [20]. Высокая экспрессия EGFR характерна для многих карцином, в том числе карциномы желудка. Повышенная экспрессия EGFR у таких пациентов коррелирует с низким уровнем дифференцированности клеток и ранним метастазированием [19].

Таким образом, у больных раком желудка высокая экспрессия галектина-1 в опухолевых клетках сочетается с гиперэкспрессией мутантного белка p53 и рецептора к фактору, активирующему рост эпителиальных клеток желудка. Выявленные нами изменения имеют скорее отрицательное значение в контексте развития и прогрессии опухоли при раке желудка. Дальнейшее исследование галектин-зависимых механизмов канцерогенеза позволит существенно дополнить современные представления о роли гликан-связывающих протеинов в патогенезе опухолевого процесса ввиду перспективности их использования в качестве новых диагностических маркеров.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Янкович К.И., Пурлик И.А., Васильева О.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Новицкий В.В., Уразова О.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ Российской Федерации: соглашение № 14.W01.17.842-МД «Роль галектинов в патогенезе рака желудка и толстой кишки с опухолеассоциированной эозинофилией» (руководитель – д-р мед. наук Ю.В. Колобовникова); соглашение № 14.W02.16.7906-НШ «Роль галектинов в патогенезе опухолевых заболеваний крови и других

локализаций» (руководитель – академик РАН В.В. Новицкий).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (рег. № 5309 от 22.05.2017).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camby I., Le Mercier M., Lefranc F., Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions // *Glycobiology*. 2006; 16(11): 137R–157R. DOI: 10.1093/glycob/cwl025.
2. Колесник А.П. Прогностическое значение экспрессии p53 у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого // *Онкология*. 2013; 15 (1): 20–23.
3. Kolesnik A.P. Prognosticheskoe znachenie jekspressii r53 u bol'nyh s rannimi stadijami nemelkokletochnogo raka legkogo [Prognostic value of p53 expression in patients with early non-small cell lung cancer] // *Onkologija – Oncology*. 2013; 15 (1): 20–23 (in Russian).
3. Fischer C., Sanchez-Ruderich H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T., Andre S., Gabius H.-J., Khachigian L., Detjen K.M., Rosewicz S. Galectin-1 Interacts with the $\alpha 5 \beta 1$ Fibronectin Receptor to Restrict Carcinoma Cell Growth via Induction of p21 and p27 // *The Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280 (44): 37266–37277. DOI:10.1074/jbc.m411580200.
4. Thijssen V.L., Griffioen A.W. Galectin-1 and -9 in angiogenesis: A sweet couple // *Glycobiology*. 2014; 24 (10): 915–920. DOI: 10.1093/glycob/cwu048.
5. Folkman J. Angiogenesis // *Annual Review of Medicine*. 2006; 57: 1–18. DOI:10.1146/annurev.med.57.121304.131306.
6. Pallares J., Rojo F., Iriarte J., Morote J., Armadans L.I., de Torres I. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues // *Histol. Histopathol*. 2006; 21(8): 857–865. DOI: 10.14670/HH-21.857.
7. Rodriguez-Antona C., Pallares J., Montero-Conde C., Inglada-Perez L., Castelblanco E., Landa I., Leskela S., Leandro-Garcia L.J., Lopez-Jimenez E., Leton R., Cascon A., Lerma E., Martin M.C., Carralero M.C., Mauricio D., Cigudosa J.C., Matias-Guiu X., Robledo M. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis // *Endocrine Related Cancer*. 2010; 17(1): 7–16. DOI: 10.1677/erc-08-0304.
8. Lieto E., Ferraraccio F., Orditura M., Castellano P., Mura A.L., Pinto M., Zamboli A., De Vita F., Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15(1): 69–79. DOI: 10.1245/s10434-007-9596-0.
9. He X.J., Tao H.Q., Hu Z.M., Ma Y.Y., Xu J., Wang H.J., Xia Y.J., Li L., Fei B.Y., Li Y.Q., Chen J.Z. Expression of

- galectin-1 in carcinoma-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion through upregulation of integrin $\beta 1$ // *Cancer Science*. 2014; 105 (11): 1402–1410. DOI: 10.1111/cas.12539.
10. Prall F., Ostwald C., Nizze H., Barten M. Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27, and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2004; 12(2): 111–121. DOI: 10.1097/00129039-200406000-00003.
11. Niyaz M., Anwer J., Liu H., Zhang L., Shayhedin I., Awut I. Characterization of the expression and clinical features of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in esophageal carcinoma // *Oncology Letters*. 2015; 10 (6): 3696–3704. DOI: 10.3892/ol.2015.3747.
12. Туманский В.А., Евсеев А.В. Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы // *Патология*. 2014; 3 (32): 55–59.
- Tumanskij V.A., Evseev A.V. Sravnitel'naja ocenka jekspressii rostovyh receptorov semejstva ErbB, Ki-67 i E-kadgerina kletkami protokovoj adenokarcinomy podzheludochnoj zhelezy [Comparative evaluation of expression of growth receptors of the family ErbB, Ki-67 and E-cadherin by cells of ductal pancreatic adenocarcinoma] // *Patologija – Patology*. 2014; 3(32): 55–59 (in Russian).
13. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // *Экология человека*. 2008; 6: 58–68.
- Grzhibovskij A.M. Analiz nominal'nyh dannyh (nezavisimye nabljudenija) [Analysis of nominal data (independent observations)] // *Jekologija cheloveka – Human Ecology*. 2008; 6: 58–68 (in Russian).
14. Якушина В.Д., Васильева О.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Савельева О.Е., Прохоренко Т.С., Старикова Е.Г., Зима А.П. Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета // *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (1–2): 21–32.
- Jakushina V.D., Vasil'eva O.A., Rjazanceva N.V., Novickij V.V., Savel'eva O.E., Prohorenko T.S., Starikova E.G., Zima A.P. Galektin-1: rol' v formirovanii osobennostej vrozhdennogo i priobretnennogo immuniteta [Galectin-1: a role in the formation of features of congenital and acquired immunity] // *Medicinskaja immunologija – Medical Immunology*. 2012; 14 (1–2): 21–32 (in Russian).
15. Якушина В.Д., Васильева О.А., Новицкий В.В., Андреева Н.В., Старикова Е.Г., Таширева Л.А., Прохоренко Т.С., Зима А.П., Рязанцева Н.В. Влияние галектина-1 на апоптоз CD4+-лимфоцитов, дифференцированных *in vitro* в направлении регуляторных Т-клеток // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(11): 616–619.
- Jakushina V.D., Vasil'eva O.A., Novickij V.V., Andreeva N.V., Starikova E.G., Tashireva L.A., Prohorenko T.S., Zima A.P., Rjazanceva N.V. Vlijanie galektina-1 na apoptoz CD4+-limfocitov, differencirovannyh *in vitro* v napravlenii reguljatornyh T-kletok [The effect of galectin-1 on apoptosis of CD4 + lymphocytes differentiated *in vitro* in the direction of regulatory T cells] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin Experimentai of Biology and Medicine*. 2013; 156 (11): 616–619 (in Russian).
16. Gandhi M.K., Moll G., Smith C., Dua U., Lambley E., Ramuz O., Gill D., Marlton P., Seymour J.F., Khanna R. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma // *Blood*. 2007; 110 (4): 1326–1329. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066100.
17. Ito K., Ralph S.J. Inhibiting galectin-1 reduces murine lung metastasis with increased CD4(+) and CD8 (+) T cells and reduced cancer cell adherence // *Clinical & Experimental Metastasis*. 2012; 29 (6): 561–572. DOI: 10.1007/s10585-012-9471-7.
18. Haene N.D., Sauvage S., Maris C., Adanja I., Mercier M., Decaestecker C., Baum L., Salmon I. VEGFR1 and VEGFR2 involvement in extracellular galectin-1- and galectin-3-induced angiogenesis // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e67029. DOI: 10.1371/journal.pone.0067029
19. Пивень Н.В., Бураковский А.И., Прохорова В.И., Красный С.А., Шишло Л.М. Эпидермальный фактор роста и его рецепторы как перспективные клинко-диагностические и прогностические маркеры онко-патологии // *Онкологический журнал*. 2014; 8, 1 (29): 82–92.
- Piven' N.V., Burakovskij A.I., Prohorova V.I., Krasnyj S.A., Shishlo L.M. Jepidermal'nyj faktor rosta i ego receptory kak perspektivnye kliniko-diagnosticheskie i prognosticheskie markery onkopatologii [Epidermal growth factor and its receptors as promising clinico-diagnostic and prognostic markers of oncopathology] // *Onkologicheskij zbornal – Oncological Journal*. 2014; 8, 1 (29): 82–92 (in Russian).
20. Lajoie P., Goetz J.G., Dennis J.W., Nabi I.R. Lattices, rafts, and scaffolds: domain regulation of receptor signaling at the plasma membrane // *Journal of Cell Biology*. 2009; 185 (3): 381–385. DOI: 10.1083/jcb.200811059.

Поступила в редакцию 24.09.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Колобовникова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.
Дмитриева Алла Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ; зав. клинко-диагностической лабораторией, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск.

Янкович Кристина Игоревна, аспирант, кафедра патофизиологии, СибГМУ; врач клинко-диагностической лаборатории, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск.

Васильева Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии; ассистент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск.

Пурлик Игорь Леонидович, д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии, СибГМУ; зав. патолого-анатомическим отделением, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Колобовникова Юлия Владимировна, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

УДК 616.33-006.6:577.112

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-165-172

For citation: Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I., Jankovic K.I., Vasilyeva O.A., Purlik I.L., Novitskiy V.V., Urazova O.I. Galectin-1-mediated expression of proteins-regulators of cell cycle and growth factors in gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 165–172.

Galectin-1-mediated expression of proteins-regulators of cell cycle and growth factors in gastric cancer

Kolobovnikova Yu.V.¹, Dmitrieva A.I.^{1,2}, Jankovic K.I.^{1,2}, Vasilyeva O.A.¹, Purlik I.L.^{1,2}, Novitskiy V.V.¹, Urazova O.I.¹

¹ *Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

² *Tomsk Regional Oncologic Dispensary
115, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The purpose of the study was to analyze the expression of proteins-regulators of the cell cycle (p53 and p21) and receptors for endothelial (VEGFR) and epidermal (EGFR) growth factors depending on the expression of galectin-1 in tumor cells in gastric cancer.

Materials and methods. 52 patients with diagnosis of gastric cancer were examined. We used the tissue samples of malignant neoplasms of the stomach, which were obtained during surgical intervention. In tumor tissue the expression of galectin-1, p53 and p21 proteins, and receptors of VEGF and EGF were evaluated by immunohistochemistry. The obtained results were analyzed by statistical methods.

Results. It is shown that in patients with gastric cancer accompanied by overexpression of galectin-1, high expression of mutant protein p53 and EGFR in tumor tissue was recorded significantly more frequently. Low expression of VEGFR was observed in all patients with gastric cancer regardless of the level of expression of galectin-1 by tumor cells. Association of galectin-1 expression with expression of protein p53 and EGF receptor by stomach tumor cells was set.

Conclusion. The relationship between overexpression of galectin-1 and overexpression of mutant p53 protein (not showing antioncogenic properties) and receptor for epidermal growth factor (EGFR) by stomach tumor cells is a negative prognostic criterion of the neoplastic process in gastric cancer.

Key words: galectins, cell cycle, angiogenesis, stomach cancer.

Received September 24.2017

Accepted November 08.2017

Kolobovnikova Yuliya V., DM, Professor, Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Dmitrieva Alla I., DM, Professor, Professor, Department of Pathophysiology, SSMU; Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Tomsk Regional Oncological Dispansery, Tomsk, Russian Federation.

Jankovich Kristina I., Postgraduate Student, Department of Pathophysiology, SSMU; Doctor, Clinical and Diagnostic Laboratory, Tomsk Regional Oncological Dispansery, Tomsk, Russian Federation.

Vasilyeva Olga A., PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology; Assistant, Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Purlic Igor L., DM, Professor, Department of Pathological Anatomy, SSMU; Head of the Anatomical Department, Tomsk Regional Oncological Dispansery, Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Kolobovnikova Yuliya V.**, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.