

Для цитирования: Мнихович М.В., Шехтер М.А., Безуглова Т.В., Скафи К.Х., Артемьева К.А., Мишина Е.С. Гликоделин – потенциальный биомаркер злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(6): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-156-163

For citation: Mnikhovich M.V., Shekhter M.A., Bezuglova T.V., Skafi K.Kh., Artemyeva K.A., Mishina E.S. Glycodelin is a potential biomarker for malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(6): 156–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-156-163

ГЛИКОДЕЛИН – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.В. Мнихович¹, М.А. Шехтер², Т.В. Безуглова¹, К.Х. Скафи³,
К.А. Артемьева¹, Е.С. Мишина⁴

Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Россия¹

Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3. E-mail: mnichmaxim@yandex.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1²

Медицинский центр «Клалит», г. Иерусалим, Израиль³

Израиль, г. Иерусалим, Шаарей Тора, 20³

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия⁴

Россия, 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3⁴

Аннотация

Цель исследования – анализ и обобщение имеющихся данных о роли гликоделина в канцерогенезе и его экспрессии при различных видах рака. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Medline, PubMed Central, NCBI по ключевым словам glycodelin и cancer. Ввиду ограниченного количества публикаций по исследуемой теме анализировали все данные, опубликованные с января 1983 г. по октябрь 2019 г. Из найденных на эту тему 104 публикаций 21 была включена в обзор. **Результаты.** В работе представлены результаты современных исследований, посвященных изучению свойств основного липокалина репродуктивной системы человека – гликоделина. Известно, что некоторые липокалины играют ключевую роль в развитии рака, а также влияют на сигнальные пути регуляции клеточной подвижности, дифференцировки и процессов неоваскуляризации. Предположительно, их можно использовать в качестве онкомаркеров. Гликоделин А определяется в сыворотке и благодаря своим особым иммунорегуляторным свойствам может служить полезным прогностическим маркером и перспективной мишенью для будущих терапевтических вмешательств. Известно, что при раке молочной железы наличие гликоделина А характеризует высокую степень дифференцировки клеток опухоли и является биомаркером более благоприятного прогноза. В то же время он играет существенную роль в неонгиогенезе. Гликоделин является биомаркером агрессивной злокачественной мезотелиомы плевры, а также вспомогательным прогностическим биомаркером метастатического немелкоклеточного рака легких на поздних стадиях. Гиперэкспрессия гликоделина ассоциирована с метастазированием в мозг при аденокарциноме легких, и ее определение может быть использовано как дополнительный прогностический показатель. **Заключение.** В обзоре отражены фундаментальные научные данные и результаты клинических исследований, а также определены дальнейшие перспективы, позволяющие разработать новые методы диагностики и терапии опухолей. Следует отметить, что гликоделин играет важную роль в развитии, прогрессировании опухоли, ангиогенезе и формировании отдаленных метастазов и, следовательно, может служить полезным диагностическим и прогностическим маркером. Необходимы дальнейшие углубленные исследования функциональных свойств гликоделина для разработки перспективных стратегических направлений в онкотерапии.

Ключевые слова: гликоделин, рак, ранняя диагностика, биомаркер, прогноз.

GLYCODELIN IS A POTENTIAL BIOMARKER FOR MALIGNANT TUMORS

M.V. Mnikhovich¹, M.A. Shekhter², T.V. Bezuglova¹, K.Kh. Skafi³,
K.A. Artemyeva¹, E.S. Mishina⁴

A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia¹

3, Tsyurupy St., 117418, Moscow, Russia. E-mail: mnichmaxim@yandex.ru¹

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia²

1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia²

Clalit Medical Center, Jerusalem, Israel³

20, Shaare Torah, Jerusalem, Israel³

Kursk State Medical State University of the Ministry of Health of the Russia, Kursk, Russia⁴

3, Karl Marx St., 305000, Kursk, Russia⁴

Abstract

Objective of the study to analyze and summarize the available data on the role of glycodelin in carcinogenesis and its expression in various cancers. **Material and Methods.** A literature search was conducted in Medline, PubMed Central, NCBI databases in the time interval from January 1983 to October 2019 using the key words glycodelin and cancer. Of the 104 publications found, 21 were used to write the review. **Results.** This paper presents the overview of the findings in current research focusing on the properties of glycodelin, the major lipocalin protein of the human reproductive system. Some lipocalins are known to play a key role in cancer development as well as influence signaling pathways in the regulation of cell motility, differentiation and neovascularization. Most likely they can be used as cancer markers. Glycodelin A is determined in serum and, due to its special immunoregulatory properties, can serve as a useful prognostic marker and a promising target for future anti-cancer therapies. The presence of glycodelin A in breast cancer tissue is known to be mostly linked to a better prognosis than is attributed to glycodelin-negative tissue, as glycodelin is a protein typical of differentiated tissue. On the other hand, glycodelin might play a role in neovascularisation, thereby promoting tumor growth. Glycodelin is a biomarker of aggressive malignant pleural mesothelioma and a prognostic biomarker of metastatic non-small cell lung cancer at late stages. Glycodelin hyperexpression is associated with brain metastasis in lung adenocarcinoma, and its determination can be used as an additional prognostic factor. **Conclusion.** The review reflects basic scientific data and results of clinical trials, as well as identifies future prospects that allow the development of new methods for cancer detection and treatment. It should be noted that glycodelin plays an important role in tumor development, progression, angiogenesis, and the formation of distant metastases, and therefore can serve as a useful diagnostic and prognostic marker. Further studies of the functional properties of glycodelin are needed to develop promising strategies in cancer therapy.

Key words: glycodelin; cancer; early diagnosis; biomarker; prognosis.

Гликоделин (Gd) – основной липокалин репродуктивной системы. Липокалины имеют уникальную трехмерную структуру и выполняют целый ряд функций: являются переносчиками низкомолекулярных гидрофобных лигандов, связывают мембранные рецепторы, участвуют в образовании иммунных комплексов, осуществляют транспорт одорантов и феромонов, синтез простагландинов, регуляцию клеточного гомеостаза и формирование иммунного ответа. Многие липокалины играют ключевую роль в развитии рака, влияют на сигнальные пути регуляции клеточной подвижности, дифференцировки и процессов неоваскуляризации. Таким образом, их можно использовать в качестве биомаркеров рака для улучшения прогнозирования заболевания. Gd – это липокалин, существует в четырех различно гликозилированных изоформах (GdA, GdF, GdC и GdS) и выполняет при этом

различные функции. Наиболее изученной изоформой является GdA. Gd был впервые выделен и идентифицирован в 1976 г. Д.Д. Петруниным и Ю.С. Татариновым с коллегами как новый антиген плаценты, который был назван хорионическим $\alpha 2$ -микроглобулином [1].

Gd представляет собой димерный гликопротеин, состоящий из 180 аминокислотных остатков (из которых 18 являются N-концевым сигнальным пептидом), молекулярная масса которого варьируется от 42 до 56 кДа, в зависимости от источника и метода выделения [2, 3]. Гликоделин синтезируется железистыми эпителиальными клетками секреторного эндометрия, в фаллопиевых трубах, семенниках и ампулах семявыносящего протока, в здоровых тканях и опухолях яичников и молочной железы, в костном мозге. Также его можно обнаружить в эпителиальных клетках пупочной вены.

GdA обладает выраженной иммуносупрессорной активностью. Его роль в регуляции иммунной системы состоит в ингибировании пролиферации лимфоцитов, Т-клеток и снижении цитокинового ответа Th1, подавлении продукции интерлейкина-1 и интерлейкина-2, индукции апоптоза Т-клеток, а также регуляции В-клеточного иммунного ответа путем связывания В-клеточного рецептора CD22 [3]. Более того, GdA *in vitro* блокирует E-селектин-опосредованную клеточную адгезию в 1000 раз эффективнее по сравнению с сialiрированным Lewis-X [4].

В исследованиях Индийского научного института установлено, что GdA снижает цитотоксичность периферических NK путем снижения экспрессии перфорина, гранзима В и интерферона (IF)- γ . Он также индуцирует каспаза-зависимый апоптоз только в активированных периферических NK, и этот эффект опосредован связыванием GdA с поверхностными NK-клеточными рецепторами. В период постменопаузы определяются лишь очень небольшие концентрации Gd [3].

Гликоделин и рак

По данным ряда исследований, экспрессия Gd характерна для некоторых злокачественных новообразований, включающих опухоли женской репродуктивной системы (рак тела матки, рак яичников и рак молочной железы), а также рак легких, толстой кишки [5], двухфазную синовиальную саркому [3], меланому [6]. Экспрессия Gd коррелирует с диагнозом и прогнозом заболевания [5]. Экспрессия Gd в злокачественных опухолях обычно свидетельствует о более благоприятном прогнозе относительно опухолей, не синтезирующих Gd, так как его относят к типичному для дифференцированных тканей протеину. *In vitro* и в моделях онкогенеза *in vivo* обнаружили, что Gd активирует экспрессию генов онкосупрессоров и в то же время снижает экспрессию онкогенов. Таким образом, можно предположить, что Gd является опухолевым супрессором. Более того, экспрессия Gd отрицательно коррелирует со степенью злокачественности, т.е. снижается в GIII–IV опухолях (FIGO). С другой стороны, Gd обладает способностью регулировать пролиферацию раковых клеток, процессы их дифференцировки и инвазии, стимулирует неоангиогенез в опухоли и таким образом способствует ее росту. Известно, что в раке молочной железы уровень экспрессии GdA отражает более дифференцированное состояние опухолевых клеток и является биомаркером более благоприятного прогноза, в то же время он играет важную роль в ангиогенезе. GdA определяется в сыворотке и благодаря своим особым иммунорегуляторным свойствам может служить надежным прогностическим маркером и перспективной мишенью для будущих терапевтических вмешательств [3, 5].

Гликоделин – потенциальный биомаркер при злокачественной мезотелиоме плевры

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – редкая и агрессивная опухоль, развивающаяся из клеток плевры. Растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), остеопонтин (сиалопротеин I) или EFEMP1 (Fibulin-3) – это хорошо изученные биомаркеры ЗМП с умеренной чувствительностью и специфичностью. М.А. Schneider et al. определяли экспрессию Gd в тканях ЗМП и изучали его потенциал в качестве биомаркера. Они установили наличие Gd в сыворотке больных ЗМП, уровень которого был значительно выше, чем в сыворотке пациентов с доброкачественными заболеваниями легких. Концентрация Gd в сыворотке отрицательно коррелирует с ответом опухоли на лечение, а также с продолжительностью жизни пациентов с ЗМП. Эти результаты не обязательно противоречат прогностическим результатам измерений сыворотки. Высокая концентрация в сыворотке, очевидно, указывала на высокую опухолевую нагрузку. Авторы считают, что оценка уровня Gd и SMRP в сыворотке может способствовать повышению достоверности диагностики ЗМП. Высокий уровень экспрессии Gd также выявлен в тканях ЗМП. В анализах тканевых микропанелей ЗМП отметили положительную корреляцию экспрессии иммуномодулирующего GdA с общей выживаемостью пациентов. Таким образом, Gd может служить надежным биомаркером агрессивной формы ЗМП [7].

Гликоделин при немелкоклеточном раке легкого

В настоящее время достоверно подтверждена экспрессия Gd в тканях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Предположительно, Gd, секретруемый клетками НМРЛ, может способствовать преодолению клетками опухоли иммунного надзора. Очевидно, непосредственное воздействие на секрецию Gd может стать новым подходом в онкотерапии. В этом контексте важно понять пути регуляции экспрессии Gd, которые до сих пор недостаточно изучены. R. Weber et al. (2019) проанализировали влияние некоторых индукторов и протеинкиназных сигнальных путей на экспрессию Gd в клеточных линиях аденокарциномы (АДК) и плоскоклеточного рака легких (ПРЛ). Экспрессия Gd была значительно усилена трансформирующим фактором роста (ТФР) β -1 -2 и -3 в ПРЛ, но не в АДК, а активация протеинкиназа С сигнального каскада – в обеих клеточных линиях. В целом, результаты исследования свидетельствуют о том, что ингибирование протеинкиназных сигнальных путей влияет на экспрессию Gd и его иммуносупрессивное действие в НМРЛ. Более того, понимание регуляции экспрессии Gd может привести к разработке новых терапевтических подходов, с помощью которых можно будет

ослабить защиту опухоли со стороны иммунной системы [8].

Гликоделин – тканевой и сывороточный биомаркер НМРЛ на поздней стадии опухолевого процесса при наличии метастазов

Несмотря на большое количество ранее изученных биомаркеров, необходимость в надежном биомаркере НМРЛ все еще существует. В исследовании 2018 г. был изучен потенциал гликоделина как биомаркера НМРЛ на поздней стадии опухолевого процесса при наличии метастазов. Экспрессию мРНК и белка Gd определяли с помощью методов количественной ПЦР и иммуногистохимического анализа в 28 образцах резецированных опухолей, метастазировавших в головной мозг (n=16) и надпочечники (n=12) у пациентов, не получавших медикаментозную терапию. Более того, сопоставили экспрессию гена Gd в криоконсервированных биоптатах ранее не подвергавшихся терапии пациентов (n=55) с поздней стадией НМРЛ с концентрацией гликоделина в сыворотке и выживаемостью пациентов. Используя контрольные образцы, исследователи регистрировали концентрацию Gd во время терапии. Экспрессия Gd была сравнима в первичных опухолях и в отдаленных метастазах у одних и тех же пациентов. Экспрессия гена Gd в тканях пациентов в отсутствие терапии также положительно коррелировала с сывороточными концентрациями Gd у этих пациентов ($r=0,6$). У больных с более высоким уровнем сывороточного Gd проявлялась тенденция к снижению общей выживаемости ($p=0,088$). По увеличению уровня Gd прогрессирование заболевания выявлялось раньше, чем при обычной клинической диагностике. Очевидно, Gd является надежным прогностическим и дополнительным биомаркером поздних стадий метастатического НМРЛ [9].

Метастазы в мозг являются серьезным осложнением АДК легких, являясь значимым фактором, приводящим к высокой летальности. В исследовании 2019 г. авторы анализировали экспрессию Gd в тканях прогрессирующей АДК легких, чувствительной к ингибитору тирозинкиназы мутантного эпидермального фактора роста (ЭФР). По результатам исследования, пациенты с прогрессирующей АДК легких и гиперэкспрессией Gd проявляли предрасположенность к метастазированию опухоли в головной мозг ($p<0,05$) и демонстрировали значительно меньшую продолжительность общей выживаемости (11,8 vs 20,4 мес, $p<0,05$) по сравнению с пациентами без гиперэкспрессии Gd. При мультифакторном регрессионном анализе было показано, что гиперэкспрессия Gd и метастазы опухоли в мозг независимо влияют на прогноз при прогрессирующей АДК легких ($p<0,05$). Сверхэкспрессия Gd, в свою очередь, связана с наличием метастазов в мозг при АДК легких и

может быть использована как вспомогательный прогностический показатель прогрессирующей АДК легких [10].

Гликоделин при раке молочной железы

Интенсивно изучаются экспрессия Gd в тканях рака молочной железы (РМЖ) и ее корреляция с клиническими показателями. Когда стало известно, что GdA экспрессируется тканями за пределами репродуктивной системы, в том числе в нормальном и опухолевом железистом эпителии молочных желез, началось изучение его функций в этих тканях. После того как GdA был обнаружен в высокодифференцированном ацинозном эпителии, предположили, что он играет определенную роль в организации эпителиальных тканей. Сделано заключение, что экспрессия Gd сопровождается приобретением клетками фенотипа организованного железистого эпителия: он индуцирует дифференцировку, снижает экспрессию онкогенов и увеличивает экспрессию генов опухолевой супрессии, что вносит вклад в более благоприятный прогноз [3, 5, 11].

GdA был обнаружен в эндотелиальных клетках пуповины и в кровеносных сосудах опухоли. M. Song et al., исследуя миграцию эндотелиальных клеток вены пуповины человека HUVECs и образование тубулярных структур, определяли, могут ли амниотическая жидкость, богатая Gd, и синтетический пептид гликоделина (Gr) способствовать ангиогенному ответу тубулярных структур *in vitro*. Амниотическая жидкость и Gr усиливали клеточную миграцию и формирование тубулярных структур, что служит признаком стимуляции ангиогенеза. Этот эффект был заблокирован антителами против синтетического пептида Gr или фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). Можно предположить, что эффект Gd опосредуется ФРСЭ, так как он увеличивает экспрессию как мРНК и белка ФРСЭ, так и рецепторов к ФРСЭ. Таким образом, GdA играет важную роль в неоваскуляризации опухолей [12].

Экспрессия Gd может быть индуцирована лизофосфатидиловой кислотой (ЛФК) и носит дозозависимый характер. ЛФК имеет сходство с фоболмиристатацетатом (ФМА), концентрация которого увеличивается в крови пациентов со злокачественными опухолями. Контроль концентрации ЛФК/ФМА может помочь предотвратить усиление экспрессии гликоделина и уменьшить или замедлить неоангиогенез [13].

При сравнительном иммуногистохимическом анализе экспрессии Gd при доброкачественных и злокачественных опухолях молочной железы выявлено его присутствие в опухолевых клетках у всех пациенток с РМЖ. Однако в доброкачественных образованиях молочной железы Gd обнаружили только в фиброаденомах (15 % случаев). При исследовании тканей молочной железы с внутри-

протоковой папилломой и фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) Gd не обнаружен. При определении Gd в образцах жидкости, полученных при пункции кист молочной железы у 186 женщин с доброкачественным и осложненным течением ФКМ, выяснилось, что при доброкачественном течении гликоделин выявляется в 10 % случаев. Позднее у 10 из 186 обследованных женщин диагностировали РМЖ, Gd был обнаружен в аспиратах в 8 (80 %) случаях. Таким образом, наличие Gd в содержимом кист больных ФКМ можно рассматривать в качестве неблагоприятного признака, ассоциированного с высокой вероятностью малигнизации тканей, а сам белок – как потенциальный маркер для формирования группы риска среди больных с доброкачественными образованиями молочной железы [14].

В эксперименте по анализу экспрессии генов на микропанели показано, что экспрессия Gd, связанная с низким уровнем пролиферации и высококодифференцированной формой опухоли, зарегистрирована в случаях спорадического РМЖ. Для сравнения, при наследственном не BRCA 1/2-зависимом РМЖ экспрессия Gd ассоциировалась с худшим прогнозом, регионарными метастазами в лимфоузлы, экспрессией HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека) и высоким риском отдаленных метастазов. Вероятно, это обусловлено различными профилями генной экспрессии в семейном и спорадическом РМЖ, в результате чего болезнь развивается по разным сценариям, что нужно принимать в расчет при оценке экспрессии Gd и ее значения для пациента [3].

В 2005 г. было показано, что инвазивная карцинома без метастазов в подмышечные лимфатические узлы (лучший прогноз), вероятнее всего, будет экспрессировать Gd. Напротив, в случаях с метастазами в лимфатические узлы экспрессии Gd либо не было, либо она была очень слабой (худший прогноз). На основании этих результатов можно сделать предположение, что экспрессия Gd потенциально может использоваться как прогностический маркер РМЖ. Эти результаты требуют дальнейшего подтверждения в более масштабных исследованиях [15].

С учетом роли Gd и сурвивина как ключевых регуляторов клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, а также принимая во внимание противоречивые мнения об их функциях в опухолевой ткани, в 2006 г. был изучен уровень транскрипционных факторов этих белков в локализованном РМЖ. При использовании метода количественной ПЦР результаты были рассчитаны с помощью ГЗФДГ (глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы), референсного гена RPL37A и соотнесены с клинико-морфологическими и молекулярными параметрами опухоли и продолжительностью жизни пациентов. В исследование были включены 272 пациента. Исходя из полученных результатов сделан вывод,

что транскрипционная активность Gd и сурвивина связана с относительно молодым возрастом, пременопаузой, экспрессией HER2 рецепторов, неблагоприятными клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками первичного РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы. При этом результаты не дают возможности прогнозировать исход заболевания. Необходимы дополнительные исследования для определения функциональной роли Gd и сурвивина в онкогенезе [5, 16].

В 2008 г. впервые продемонстрировали, что Gd замедляет рост РМЖ *in vivo*. Клетки линии MCF-7, трансфицированные Gd, переносили в жировую строму молочных желез мышей. В результате сформировались опухоли меньших размеров и с более высококодифференцированным фенотипом по сравнению с имплантацией нетрансфицированных клеток в контрольной группе. Gd-индуцированная дифференцировка была связана со снижением экспрессии онкогенов и увеличением экспрессии генов опухолевой супрессии. Эти результаты позволили предположить, что Gd ведет себя как опухолевый супрессор в отношении РМЖ. Это может объяснить его связь с благоприятным прогнозом для некоторых опухолей [3, 17].

Экспрессию Gd регистрировали как в нормальных тканях, так и в тканях карциномы молочной железы человека. С. Scholz et al. проанализировали 121 образец ткани карциномы молочной железы для оценки экспрессии Gd. Ни в одном случае не обнаружена карцинома *in situ*. Gd экспрессировался в дольковой и протоковой карциномах молочной железы независимо от степени злокачественности опухоли. Значимой разницы в экспрессии Gd в опухолевых тканях у пациенток с метастазами в подмышечные лимфоузлы или без метастазов не было. Однако наблюдали увеличение экспрессии Gd при положительной иммуногистохимической реакции на наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону А. Эти результаты дают основания полагать, что Gd можно использовать как дополнительный маркер дифференцировки опухолевых клеток при РМЖ. Увеличение экспрессии Gd может также являться дополнительным индикатором выживаемости при РМЖ [18]. В 2010 г. было обнаружено увеличение экспрессии GdA в образцах опухоли с эстрогеновыми и прогестероновыми рецепторами с вовлечением лимфоузлов, т. е. в дополнение к роли маркера дифференцировки GdA может играть некую роль в метастазировании в регионарные лимфоузлы. Помимо этого, экспрессия Gd может считаться прогностическим маркером, так как его экспрессия значительно снижается по мере озлокачествления опухоли, но находится на высоком уровне в тканях пациентов с благоприятным прогнозом [19]. Стоит принять во внимание, что определяющим прогностическим фактором является наличие продукции белка, а не

мРНК Gd, количество которой не снижается по мере озлокачествления опухоли. Не обнаружено прогностической ценности экспрессии мРНК гликоделина для оценки общей выживаемости и продолжительности жизни без рецидивов [3].

Для исследования связи Gd с клинико-морфологическими особенностями РМЖ и исходом заболевания L.C. Nautala et al. определяли экспрессию Gd в образцах опухолей. Иммуногистохимический анализ использовали для оценки экспрессии Gd в 399 спорадических и 436 семейных BRCA1/2-несвязанных РМЖ с сильно отягощенным анамнезом. Анализ экспрессии генов использовался для определения других генов, экспрессируемых вместе с Gd в вышеупомянутых типах опухолей. При исследовании тканей спорадических случаев заболевания экспрессия Gd была ассоциирована с низким уровнем пролиферации ($p < 0,001$), тенденцией к высокодифференцированному фенотипу опухолей (степень дифференцировки 1 и 2, $p = 0,012$) и высокой экспрессией циклина D1. Однако в случае семейного рака с сильно отягощенным анамнезом экспрессия Gd ассоциирована с менее благоприятным течением, т.е. с наличием регионарных метастазов ($p = 0,003$) и HER2-положительными опухолями ($p = 0,009$). Более того, пациентки с Gd-положительными опухолями, не связанными с BRCA1/2, имели повышенный риск отдаленных метастазов ($p = 0,001$), и в мультифакторных анализах экспрессия Gd являлась независимым предвестником метастазирования (OR=2,22, 95 % ДИ 1,22–4,03, $p = 0,009$) [20]. Дальнейший анализ выявил различные генные профили, коррелирующие с экспрессией Gd, в исследуемых типах РМЖ. Эти результаты наводят на мысль о разных путях прогрессирования при спорадическом и семейном РМЖ и возможном потенциале Gd в прогнозировании повышенного риска летального исхода у этих пациенток.

В 2011 г. S.A. Bidgoli et al. сравнили взаимодействие между Gd и генами арил-гидрокарбонных

рецепторов (AgP), и другими наиболее важными генами (p53, K-Ras, ER, PgR, AR), у пациенток из Ирана с РМЖ в пре- и постменопаузе. РМЖ поражает иранок примерно на 10 лет раньше, чем их сверстниц из других стран, а лежащие в основе этого факторы риска не до конца исследованы. AgP опосредуют эффекты множества факторов окружающей среды, разрушающих эндокринную систему, и участвуют в работе многих других генов. Синтез Gd может индуцироваться AgP лигандами в эндометрии. Для иммуногистохимического исследования с соответствующими моноклональными антителами изучили 25 образцов инвазивных протоковых карцином у пациенток в пременопаузе и 29 образцов в постменопаузе. Высокий уровень AgP в нормальных эпителиальных клетках пациенток в пременопаузе и в клетках фиброаденомы молочных желез характеризует склонность этих клеток к развитию опухолей, индуцированных факторами внешней среды. Настоящее исследование продемонстрировало значительную зависимость между уровнями Gd и AgP в опухоли ($p = 0,002$) при РМЖ [21]. Показан двойственный характер Gd как прогностического маркера в тканях РМЖ у женщин в пременопаузе, у которых его синтез может быть индуцирован сверхэкспрессией AgP. Необходимы дальнейшие исследования для определения прямой роли канцерогенов и химических факторов, разрушающих эндокринную систему, в различном уровне Gd в опухолях молочных желез.

Заключение

Следует отметить, что Gd играет важную роль в развитии, прогрессировании опухоли, ангиогенезе и формировании отдаленных метастазов и, следовательно, может служить надежным диагностическим и прогностическим маркером. Необходимы дальнейшие исследования функциональных свойств Gd для разработки перспективных стратегических направлений в онкотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петрунин Д.Д., Грязнова И.М., Петрунина Ю.А., Татаринев Ю.С. Иммунохимическая идентификация органоспецифического α 2-глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 1976; (7): 803–4. [Petrunin D.D., Gryaznova I.M., Petrunina Yu.A., Tatarinov Yu.S. Immunochemical identification of organ-specific α 2-globulin of human placenta and its content in amniotic fluid. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1976; (7): 803–4. (in Russian)].
2. Seppälä M., Taylor R.N., Koistinen H., Koistinen R., Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev.* 2002; 23(4): 401–30. doi: 10.1210/er.2001-0026.
3. Kölbl A.C., Jeschke U., Dian D., Friese K., Andergassen U. Glycodelin A – a famous lipocalin and its role in breast cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34(3): 1079–85.
4. Jeschke U., Wang X., Briese V., Friese K., Stahn R. Glycodelin and amniotic fluid transferrin as inhibitors of E-selectin-mediated cell adhesion. *Histochem Cell Biol.* 2003; 119(5): 345–54. doi: 10.1007/s00418-003-0529-0.
5. Cui J., Liu Y., Wang X. The Roles of Glycodelin in Cancer Development and Progression. *Front Immunol.* 2017; 8: 1685. doi:10.3389/fimmu.2017.01685.
6. Ren S., Liu S., Howell P.M. Jr, Zhang G., Pannell L., Samant R., Shevde-Samant L., Tucker J.A., Fodstad O., Riker A.I. Functional characterization of the progesterone-associated endometrial protein gene in human melanoma. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(6B): 1432–42. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00922.x.
7. Schneider M.A., Muley T., Kahn N.C., Warth A., Thomas M., Herth F.J., Dienemann H., Meister M. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget.* 2016; 7(44): 71285–97. doi:10.18632/oncotarget.12474.
8. Weber R., Meister M., Muley T., Thomas M., Siltmann H., Warth A., Winter H., Herth F.J.F., Schneider M.A. Pathways regulating the expression of the immunomodulatory protein glycodelin in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol.* 2019; 54(2): 515–26. doi: 10.3892/ijo.2018.4654.
9. Schneider M.A., Muley T., Weber R., Wessels S., Thomas M., Herth F.J.F., Kahn N.C., Eberhardt R., Winter H., Heussel G., Warth A., Herold-Mende C., Meister M. Glycodelin as a Serum and Tissue Biomarker for Metastatic and Advanced NSCLC. *Cancers (Basel).* 2018; 10(12): 486. doi: 10.3390/cancers10120486.
10. Ni Z., Zhang L., Zheng J., Su X., Zhang S. Glycodelin As A Biomarker Of Advanced Lung Adenocarcinoma Brain Metastases In Patients Treated With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 9421–5. doi:10.2147/CMAR.S216971.

11. Kämäräinen M., Seppälä M., Virtanen I., Andersson L.C. Expression of glycodefin in MCF-7 breast cancer cells induces differentiation into organized acinar epithelium. *Lab Invest.* 1997; 77(6): 565–73.
12. Song M., Ramaswamy S., Ramachandran S., Flowers L.C., Horowitz I.R., Rock J.A., Parthasarathy S. Angiogenic role for glycodefin in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(16): 9265–70. doi: 10.1073/pnas.151151198.
13. Ramachandran S., Ramaswamy S., Cho Ch., Parthasarathy S. Lysophosphatidic acid induces glycodefin gene expression in cancer cells. *Cancer Lett.* 2002; 177(2): 197–202. doi: 10.1016/s0304-3835-(01)00807-2.
14. Болтовская М.Н., Старовская Н.А. Гликодефин как потенциальный маркер опухолей женской половой системы. *Архив патологии*, 2008; 4: 51–55. [Boltovskaya M.N., Starovskaya N.A. Glycodefin as a potential marker of tumors of the female reproductive system. *Archives of Pathology.* 2008; 4: 51–55. (in Russian)].
15. Shabani N., Mylonas I., Kunert-Keil C., Briese V., Janni W., Gerber B., Friese K., Jeschke U. Expression of glycodefin in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ, invasive carcinomas and their lymph node metastases. *Anticancer Res.* 2005; 25(3A): 1761–4.
16. Kostadima L., Penteroudakis G., Fountzilias G., Dimopoulos M., Pectasides D., Gogas H., Stropp U., Christodoulou C., Samantas E., Wirtz R., Hennig G., Bafaloukos D., Arapantoni P., Kalofonos H., Papakostas P., Economopoulos T., Bamias A., Pavlidis N. Survivin and glycodefin transcriptional activity in node-positive early breast cancer: mRNA expression of two key regulators of cell survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 100(2): 161–7. doi: 10.1007/s10549-006-9240-x.
17. Hautala L.C., Koistinen R., Seppälä M., Bützow R., Stenman U.H., Laakkonen P., Koistinen H. Glycodefin reduces breast cancer xenograft growth in vivo. *Int J Cancer.* 2008; 123(10): 2279–84. doi: 10.1002/ijc.23773.
18. Scholz C., Toth B., Barthell E., Mylonas I., Weissenbacher T., Friese K., Jeschke U. Immunohistochemical expression of glycodefin in breast cancer correlates with estrogen-receptor alpha and progesterone-receptor A positivity. *Histol Histopathol.* 2009; 24(4): 467–71. doi: 10.14670/HH-24.467.
19. Scholz C., Toth B., Barthell E., Mylonas I., Weissenbacher T., Friese K., Jeschke U. Glycodefin expression in correlation to grading, nodal involvement and steroid receptor expression in human breast cancer patients. *Anticancer Res.* 2010; 30(5): 1599–603.
20. Hautala L.C., Greco D., Koistinen R., Heikkinen T., Heikkilä P., Aittomäki K., Blomqvist C., Koistinen H., Nevanlinna H. Glycodefin expression associates with differential tumour phenotype and outcome in sporadic and familial non-BRCA1/2 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 128(1): 85–95. doi: 10.1007/s10549-010-1065-y.
21. Bidgoli S.A., Korani M., Bozorgi N., Zavarhei M.D., Ziarati P., Akbarzadeh S. Association between glycodefin and aryl hydrocarbon receptor in Iranian breast cancer patients: impact of environmental endocrine disrupting chemicals. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(9): 2431–5.

Поступила/Received 10.09.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 15.04.2022

Принята к публикации/Accepted 06.05.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Мнихович Максим Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). E-mail: mnichmaxim@yandex.ru. SPIN-код: 6975-6677. Researcher ID (WOS): ABB-4914-2020. ORCID: 0000-0001-7147-7912.
- Шехтер Мария Александровна**, студентка, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7226-9466. Researcher ID (WOS): AAQ-6784-2021. ORCID: 0000-0002-4409-2459.
- Безуглова Татьяна Васильевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3943-4400. Researcher ID (WOS): AAG-8153-2019. ORCID: 0000-0001-7792-1594.
- Скафи Камаль Халави**, специалист, Медицинский центр «Клалит» (Иерусалим, Израиль). SPIN-код: 3408-5350. Researcher ID (WOS): AAU-5144-2021. ORCID: 0000-0002-5216-9401.
- Артемьева Ксения Александровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2057-7745. Researcher ID (WOS): AAG-6800-2019. Author ID (Scopus): 56431037100. ORCID: 0000-0002-1014-752X.
- Мишина Екатерина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 5694-2294. Researcher ID (WOS): ABB-4914-2020. ORCID: 0000-0003-3835-0594.

ВКЛАД АВТОРОВ

- Мнихович Максим Валерьевич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, написание черновика статьи.
- Шехтер Мария Александровна**: поиск и обработка литературных данных, написание черновика статьи.
- Безуглова Татьяна Васильевна**: разработка концепции научной работы.
- Скафи Камаль Халави**: поиск и обработка литературных данных
- Артемьева Ксения Александровна**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных.
- Мишина Екатерина Сергеевна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maksim V. Mnichovich, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Central Anatomical Pathology Laboratory, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery (Moscow, Russia). E-mail: mnichmaxim@yandex.ru. Researcher ID (WOS): ABB-4914-2020. ORCID: 0000-0001-7147-7912.

Maria A. Schechter, student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAQ-6784-2021. ORCID: 0000-0002-4409-2459.

Tatyana V. Bezuglova, PhD, Senior Researcher of the Central Pathological Laboratory, Deputy Director for Research, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8153-2019. ORCID: 0000-0001-7792-1594.

Kamal H. Skafi, Specialist, Clalit Medical Center (Jerusalem, Israel). Researcher ID (WOS): AAU-5144-2021. ORCID: 0000-0002-5216-9401.

Ksenia A. Artemieva, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Reproduction Pathology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-6800-2019. Author ID (Scopus): 56431037100. ORCID: 0000-0002-1014-752X.

Ekaterina S. Mishina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical State University of the Ministry of Health of the Russia (Kursk, Russia). Researcher ID (WOS): ABB-4914-2020. ORCID: 0000-0003-3835-0594.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maksim V. Mnichovich: study conception and design, data analysis, data collection and processing, drafting of the manuscript.

Maria A. Schechter: search and processing of literary data, compilation of a draft manuscript.

Tatyana V. Bezuglova: study conception and design.

Kamal H. Skafi: data collection and analysis.

Ksenia A. Artemieva: study conception, analysis of study results, search and processing of literary data.

Ekaterina S. Mishina: data analysis, supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.