

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-100-107



Содержание sEMMPRIN/CD147 в сыворотке крови больных с опухолью костей и его связь с клинико-морфологическими характеристиками заболевания

Н.Е. Кушлинский, О.В. Ковалева, Ю.Б. Кузьмин, Е.В. Самойлова, П.Л. Прищеп, Е.С. Герштейн, С.Р. Варфоломеева, Д.В. Рогожин, Н.Ю. Соколов, К.А. Борзов, Е.А. Сушенцов, А.К. Валиев, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Кушлинский Николай Евгеньевич biochimia@yandex.ru

Введение. Иммуноферментный анализ биохимических маркеров является одним из важнейших методов диагностики опухолей. В число таких маркеров входит индуктор экспрессии матриксных металлопротеаз EMMPRIN/CD147. Изменение его экспрессии связано с прогрессией некоторых опухолей. Настоящее исследование является первой работой, посвященной изучению содержания растворимой формы трансмембранного гликопротеина EMMPRIN (sEMMPRIN) в сыворотке крови пациентов с различными опухолями костей.

Цель исследования – изучить содержание sEMMPRIN в сыворотке крови больных со злокачественными опухолями костей, его связь с клинико-морфологическими характеристиками новообразований и прогнозом.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов со злокачественными опухолями (остеосаркома – 37 случаев, хондросаркома – 39, хордома – 5, саркома Юинга – 7) и пограничными новообразованиями костей (11 случаев), из которых 14 больных – в возрасте до 18 лет. Группу контроля составили 29 здоровых доноров, 8 из которых были в возрасте до 18 лет. Концентрацию sEMMPRIN определяли в сыворотке больных и доноров с помощью реактивов для прямого иммуноферментного анализа “Human EMMPRIN” (R&D, США) в соответствии с инструкциями производителя и выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 9.4. Для сравнения показателей и оценки их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана–Майера.

Результаты. Проведенный нами анализ содержания sEMMPRIN в сыворотке крови пациентов с опухолями костей не выявил статистически значимых различий между контрольной группой и пациентами с пограничными и злокачественными опухолями как у взрослых, так и у детей. Вместе с тем обнаружена тенденция к снижению уровня sEMMPRIN в сыворотке крови при наличии злокачественного новообразования кости по сравнению с соответствующей контрольной группой. Дополнительно нами выявлено, что содержание sEMMPRIN ассоциировано с возрастом и выше в группе обследуемых в возрасте до 18 лет (как здоровых доноров, так и онкологических пациентов). Анализ ассоциации содержания sEMMPRIN с клинико-морфологическими характеристиками не выявил статистически значимых закономерностей, однако наблюдалась тенденция к повышению уровня маркера при прогрессировании заболевания в обеих исследованных возрастных группах, что согласуется с другими исследованиями, в которых анализировались иные солидные опухоли.

Заключение. С помощью иммуноферментного анализа sEMMPRIN выявлен в сыворотке крови у всех обследованных детей и взрослых пациентов с пограничными, злокачественными опухолями костей и у здоровых доноров. Уровни этого маркера в вышеуказанных группах не различались, однако отмечена тенденция к снижению его концентрации у больных саркомами костей по сравнению с контрольной группой независимо от возраста.

Ключевые слова: опухоли костей, sEMMPRIN/CD147, сыворотка крови

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б. и др. Содержание sEMMPRIN/CD147 в сыворотке крови больных с опухолью костей и его связь с клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):100–7. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-100-107

The content of sEMMPRIN/CD147 in the blood serum of patients with bone tumors and its relationship with the clinical and morphological characteristics of the disease

N.E. Kushlinskii, O.V. Kovaleva, Yu.B. Kuzmin, E.V. Samoilo, P.L. Prishchep, E.S. Gershtein, S.R. Varfolomeeva, D.V. Rogozhin, N.Yu. Sokolov, K.A. Borzov, E.A. Sushentsov, A.K. Valiev, I.S. Stilidy

N.N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Nikolai Evgenievich Kushlinskii biochimia@yandex.ru

Introduction. Enzyme-linked immunosorbent assay of biochemical markers is one of the most important methods for diagnosing tumors. One of these markers is an inducer of expression of matrix metalloproteases EMMPRIN/CD147. Changes in its expression are associated with the progression of some tumors. This study is the first work devoted to the study of the content of the soluble form of the transmembrane glycoprotein EMMPRIN (sEMMPRIN) in the blood serum of patients with various bone tumors.

Aim. To study the content of sEMMPRIN in the blood serum of patients with malignant bone tumors, its relationship with the clinical and morphological characteristics of neoplasms and prognosis.

Materials and methods. The study included 88 patients with malignant tumors (osteosarcoma – 37 cases, chondrosarcoma – 39, chordoma – 5, Ewing's sarcoma – 7) and borderline (11 cases) bone neoplasms, of which 14 patients were under the age of 18 years. The control group consisted of 29 healthy donors, 8 of which were under the age of 18 years. The concentration of EMMPRIN was determined in the serum of patients and donors with reagents for direct enzyme immunoassay "Human EMMPRIN" (R&D, USA) in accordance with the manufacturer's instructions and expressed in nanograms (ng) per 1 ml of blood serum. The obtained data were processed using the GraphPad Prizm 9.4 program. When comparing indicators and analyzing their relationships, we used the nonparametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. Overall survival was analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results. Our analysis of the sEMMPRIN content in the blood serum of patients with bone tumors did not reveal statistically significant differences between the control group and patients with borderline and malignant tumors, both in adults and in children. At the same time, a trend towards a decrease in the level of sEMMPRIN in the blood serum was noted in the presence of a malignant neoplasm of the bone compared with the corresponding control group. Additionally, we found that the content of sEMMPRIN is associated with age and higher in the group of patients under 18 years of age, both among healthy donors and oncological patients. An analysis of the association of sEMMPRIN content with clinical and morphological characteristics did not reveal statistically significant patterns, however, a trend towards an increase in the level of the marker with disease progression in both studied age groups was observed, which is consistent with other studies conducted on other solid tumors.

Conclusion. ELISA revealed the marker sEMMPRIN in the blood serum of all examined children and adults with borderline malignant bone tumors and healthy donors. At the same time, the levels of sEMMPRIN did not differ between the above groups, however, there was a tendency for a decrease in the concentration of the marker in patients with bone sarcomas compared with the control group, regardless of age.

Keywords: bone tumors, sEMMPRIN/CD147, blood serum

For citation: Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu. et al. The content of sEMMPRIN / CD147 in the blood serum of patients with bone tumors and its relationship with the clinical and morphological characteristics of the disease. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(2):100–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-100-107

ВВЕДЕНИЕ

Индуктор экспрессии матричных металлопротеаз (matrix metalloproteinases, MMP) EMMPRIN/CD147 является трансмембранным белком семейства иммуноглобулинов, который широко экспрессируется в различных тканях и клетках человека (гемопоэтических, эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах). В норме данный белок принимает участие в процессах эмбриогенеза и ангиогенеза, а также клеточной миграции и инвазии при заживлении ран. Помимо участия в нормальных физиологических процессах EMMPRIN вовлечен в развитие различных заболеваний, например, он является рецептором для инвазии малярийного плазмодия в эритроциты [1] и связан с прогрессированием злокачественных новообразований [2–4]. В контексте канцерогенеза EMMPRIN/CD147 выпол-

няет следующие функции: 1) способствует секреции MMP-1, -9 и MT1-MMP опухолевыми и стромальными клетками, что приводит к деградации базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ), а также к инвазии и метастазированию опухоли [5]; 2) стимулирует опухолевый ангиогенез за счет увеличения содержания фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в опухоли [6]; 3) регулирует экспрессию и активность монокарбоксилатных транспортеров-1 (MCT-1, MCT-4), которые способствуют переносу молочной кислоты, образующейся при анаэробном гликолизе [7]; 4) принимает участие в пролиферации посредством активации фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) и MAPK-киназных каскадов [8]; 5) регулирует адгезию путем взаимодействия с интегринами $\alpha\beta1$ и $\alpha\beta1$ [9].

В дополнение к локализации в плазматической мембране EMMPRIN также идентифицирован во внеклеточной среде. Исследования убедительно доказали, что образование растворимой формы данного белка происходит благодаря активности MT1-MMP (MMP-14), которая осуществляет отрезание растворимой формы EMMPRIN (sEMMPRIN) от мембраносвязанного белка [10]. Высвобожденный протеолитический фрагмент способен взаимодействовать с мембранным EMMPRIN, тем самым осуществляя положительную обратную связь. Некоторые исследования показали, что полноразмерный EMMPRIN может высвобождаться с поверхности клетки в растворимой форме как в составе экзосом [10], так и без участия микровезикул [11].

Для большинства солидных новообразований повышенная тканевая экспрессия EMMPRIN ассоциирована с более злокачественным фенотипом опухоли и считается фактором неблагоприятного прогноза [8]. Исследований, посвященных изучению растворимой формы данного белка, немного, и в большинстве своем они нацелены на определение его функциональной значимости на моделях *in vitro*. Таким образом, клиническая и прогностическая роль sEMMPRIN для различных типов опухолей на данном этапе исследований неизвестна.

Цель исследования — изучение содержания sEMMPRIN в сыворотке крови больных злокачественными опухолями костей, его связи с клинико-морфологическими характеристиками новообразований и прогнозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 99 пациентов с пограничными ($n = 11$) и злокачественными ($n = 88$; 50 мужчин и 38 женщин) новообразованиями костей (остеосаркома — 37 случаев, хондросаркома — 39, саркома Юинга — 7, хордома — 5), из которых 14 больных — в возрасте до 18 лет. Группу контроля составили 29 здоровых доноров (мужчин и женщин), 8 из которых были в возрасте до 18 лет. Медиана возраста пациентов старше 18 лет составила 41,1 года (33–57 лет), в то время как медиана возраста пациентов до 18 лет — 13,5 года (11,7–15,0 лет).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием пациентов и здоровых доноров, соответствуют стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Все больные проходили обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Клинико-рентгенологический диагноз новообразования кости подтвержден данными морфологического исследования опухоли в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей костей Всемирной организации здравоохранения (2020). Характеристика участников исследования представлена в табл. 1–3.

Концентрацию EMMPRIN определяли в сыворотке здоровых доноров и пациентов с пограничными

Таблица 1. Характеристика всех участников исследования

Table 1. Characteristics of all study participants

Группа Group	Число наблюдений, n (%) Number of patients, n (%)	
	до 18 лет age under 18 years	старше 18 лет age over 18 years
Контроль Control	8 (27,6)	21 (72,4)
Пограничные опухоли костей Borderline bone tumors	—	11 (100)
Злокачественные опухоли костей Malignant bone tumors	14 (15,9)	74 (84,0)

и злокачественными опухолями костей с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа “Human EMMPRIN” (R&D, США) в соответствии с инструкциями производителя. Содержание маркеров выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.4. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили с помощью логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования оценили уровень sEMMPRIN в контрольной группе и у пациентов с различными морфологическими вариантами опухолей костей. Медиана содержания sEMMPRIN в сыворотке крови здоровых доноров в возрасте 18 лет и старше составила 5,3 (4,1–5,9) нг/мл и не отличалась от группы больных со злокачественными опухолями костей соответствующего возраста — 4,7 (4,1–5,5) нг/мл. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Согласно данным, представленным в табл. 4, концентрация sEMMPRIN в сыворотке крови больных в возрасте 18 лет и старше с пограничными опухолями костей (5,24 нг/мл (3,6–5,9 нг/мл)) не отличалась от этого показателя в группах злокачественных новообразований и контроля (5,29 нг/мл (4,1–5,9 нг/мл)). Однако следует отметить слабую тенденцию к снижению медиан содержания данного белка в сыворотке крови при развитии новообразований костей у пациентов всех возрастов. Также выявлено, что концентрация sEMMPRIN в сыворотке крови у детей в целом выше, чем у взрослых, как в группе здоровых доноров,

Таблица 2. Характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями костей старше 18 лет

Table 2. Characteristics of patients with malignant bone neoplasms over the age of 18 years

Показатель Parameter	Число наблюдений, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	42 (56,8)
женский female	32 (43,2)
Гистологический тип: Histological type:	
остеосаркома osteosarcoma	26 (35,2)
хондросаркома chondrosarcoma	39 (52,6)
хордома chordoma	5 (6,8)
саркома Юинга Ewing's sarcoma	4 (5,4)
Стадия: Stage:	
I	17 (23,0)
II	48 (64,9)
III–IV	9 (12,1)
Степень дифференцировки опухоли: Grade:	
G ₁₋₂	36 (48,7)
G ₃	34 (46,0)
NA	4 (5,3)
Размер опухоли: Tumor size:	
T1	12 (16,3)
T2	57 (77,1)
T3–4	5 (6,6)
Наличие регионарных метастазов: Nodal status:	
N0	71 (95,9)
N1	3 (4,1)
Наличие отдаленных метастазов: Metastasis:	
M0	71 (95,9)
M1	3 (4,1)
Тип кости: Type of the bone:	
губчатая/плоская spongy/flat	37 (50,0)
трубчатая tubular	37 (50,0)
Локализация опухоли: Tumor location:	
верхняя конечность upper limb	12 (17,2)
грудная клетка/позвоночник thoracic cage/vertebral column	9 (11,1)
таз pelvis	28 (37,9)
нижняя конечность lower limb	25 (33,8)

Таблица 3. Характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями костей в возрасте до 18 лет

Table 3. Characteristics of patients with malignant neoplasms of bones under the age of 18 years

Показатель Parameter	Число наблюдений, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	8 (57,2)
женский female	6 (42,8)
Гистологический тип: Histological type:	
остеосаркома osteosarcoma	11 (78,6)
саркома Юинга Ewing's sarcoma	3 (21,4)
Стадия: Stage:	
II	11 (78,6)
III–IV	3 (21,4)
Степень дифференцировки опухоли: Grade:	
G ₃	11 (78,6)
NA	3 (21,4)
Наличие отдаленных метастазов: Metastasis:	
M0	11 (78,6)
M1	3 (21,4)
Тип кости: Type of the bone:	
губчатая/плоская spongy/flat	1 (7,1)
трубчатая tubular	13 (92,5)
Локализация опухоли: Tumor location:	
таз pelvis	1 (7,1)
нижняя конечность lower limb	13 (92,5)

так и в группе больных со злокачественными опухолями костей ($p \leq 0,05$).

Результаты анализа содержания sEMMPRIN в сыворотке крови с учетом основных клинико-морфологических характеристик пациентов в возрасте 18 лет и старше представлены в табл. 5.

Проведенный анализ показал отсутствие ассоциации уровней sEMMPRIN в сыворотке крови с полом и возрастом пациентов, а также со стадией заболевания, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Однако наблюдалась значимая связь содержания sEMMPRIN с максимальным размером первичной опухоли: при новообразованиях большего размера выявлена более высокая концентрация сывороточного

Таблица 4. Содержание sEMMPRIN у пациентов с новообразованиями костей, нг/мл

Table 4. Levels of sEMMPRIN in patients with bone neoplasms, ng/ml

Группа Groups	Возраст ≥18 лет Age ≥18 years			Возраст <18 лет Age <18 years		
	Медиана Median	Квартили (25–75 %) Quartiles	p	Медиана Median	Квартили (25–75 %) Quartiles	p
Контроль Control	5,3	4,1–5,9	–	6,4	4,8–10,2	–
Пограничные опухоли костей Borderline bone tumors	5,2	3,6–5,9	Ns	–	–	–
Злокачественные опухоли костей Malignant bone tumors	4,7	4,1–5,5	Ns	5,9	5,0–8,1	Ns

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: Ns – различия статистически незначимы.

Note. Here and in Tables 5–7: Ns – not significant differences.

Таблица 5. Содержание sEMMPRIN у больных со злокачественными опухолями костей в возрасте ≥18 лет с учетом клинико-морфологических характеристик, нг/мл

Table 5. The content of sEMMPRIN in patients with malignant bone tumors aged ≥18 years, taking into account the clinical and morphological characteristics, ng/ml

Показатель Parameter	Ме- диана Median	Квартили (25–75 %) Quartiles	p
Возраст, лет: Age, years:			
≤41	4,6	4,1–5,9	Ns
>41	4,7	4,2–5,2	
Пол: Gender:			
мужской male	4,7	4,1–5,2	Ns
женский female	4,7	4,1–6,3	
Гистологический тип: Histological type:			
остеосаркома osteosarcoma	4,9	4,2–6,6	Ns
хондросаркома chondrosarcoma	4,6	3,9–5,0	
хордома chordoma	5,3	5,2–7,0	
саркома Юинга Ewing's sarcoma	4,7	4,0–7,4	
Стадия: Stage:			
I	5,0	4,1–6,5	Ns
II	4,6	4,0–5,1	
III–IV	5,4	4,6–7,1	
Степень дифференци- ровки опухоли: Grade:			
G ₁₋₂	4,5	3,9–5,0	Ns
G ₃	4,8	4,4–6,5	

Размер опухоли: Tumor size:			
T1	5,1	4,6–6,4	p ≤ 0,05*
T2	4,6	3,9–5,1	
T3–4	5,7	5,1–7,6	
Наличие регионарных метастазов: Nodal status:			
N0	4,7	4,1–5,4	Ns
N1	4,9	4,4–5,7	
Наличие отдаленных метастазов: Metastasis:			
M0	4,7	4,1–5,4	Ns
M1	6,5	4,4–17,2	
Тип кости: Type of the bone:			
губчатая/плоская spongy/flat	4,7	4,1–6,1	Ns
трубчатая tubular	4,6	4,2–5,4	
Локализация опухоли: Location:			
верхняя конечность upper limb	4,6	3,8–5,7	Ns
грудная клетка/ позвоночник thoracic cage/vertebral column	5,2	4,8–8,2	
кости таза pelvis	4,7	3,9–5,0	
нижняя конечность lower limb	4,6	4,2–5,4	

*Различия между группами T2 и T3–4.

Примечание. При p ≤ 0,05 различия статистически значимы.

*Differences between the T2 and T3–4 groups.

Note. Differences are statistically significant at p ≤ 0.05.

sEMMPRIN. Также отмечена тенденция к повышению уровня исследуемого маркера в сыворотке крови пациентов со злокачественными опухолями костей с низкой дифференцировкой.

Результаты анализа уровня sEMMPRIN в сыворотке крови пациентов с саркомами костей в возрасте до 18 лет в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик заболевания представлены в табл. 6.

В группе пациентов в возрасте до 18 лет не выявлено значимых ассоциаций с клиническо-морфологическими характеристиками заболевания.

Таблица 6. Содержание sEMMPRIN у пациентов со злокачественными опухолями костей в возрасте до 18 лет с учетом клинико-морфологических характеристик, нг/мл

Table 6. The content of sEMMPRIN in patients with malignant bone tumors under the age of 18 years, taking into account the clinical and morphological characteristics, ng/ml

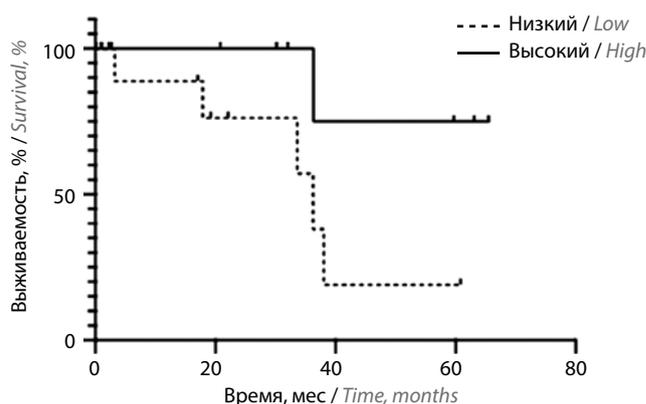
Показатель Parameter	Медиана Median	Квартили (25–75 %) Quartiles (25–75 %)	p
Возраст, лет: Age, years:			
≤13	6,6	5,1–9,6	Ns
>13	5,7	4,6–7,9	
Пол: Gender:			
мужской male	6,3	4,9–8,5	Ns
женский female	5,7	4,9–7,4	
Гистологический тип: Histological type:			
остеосаркома osteosarcoma	5,8	5,1–8,7	Ns
саркома Юинга Ewing's sarcoma	6,6	4,2–6,7	
Стадия: Stage:			
II	5,7	4,6–6,7	Ns
III–IV	7,9	6,6–8,9	
Наличие отдаленных метастазов: Metastasis:			
M0	5,7	4,6–6,7	Ns
M1	7,9	6,6–8,9	
Тип кости: Type of the bone:			
губчатая/плоская spongy/flat	6,6	–	–
трубчатая tubular	5,8	4,9–8,3	
Локализация: Location:			
кости таза pelvis	6,6	–	–
нижняя конечность lower limb	5,8	4,9–8,3	

На втором этапе исследования оценили прогностическую значимость sEMMPRIN в группе взрослых пациентов. Проведенный анализ показал, что высокая продукция sEMMPRIN может служить фактором благоприятного прогноза при опухолях костей (отношение рисков 0,166; $p \leq 0,05$). Результаты прогностической значимости данного маркера представлены на рисунке.

Данное исследование является первой работой, посвященной изучению содержания растворимой формы трансмембранного гликопротеина EMMPRIN в сыворотке крови пациентов с различными опухолями костей. В него включены больные с пограничными и злокачественными опухолями костей различных гистологических вариантов: остеосаркомой, хондросаркомой, хордомой и саркомой Юинга. Согласно данным литературы, тканевая экспрессия EMMPRIN повышена в большинстве солидных новообразований, в том числе в остеосаркомах [12].

Также следует отметить, что иммуногистохимически экспрессию этого белка наблюдали в опухолевых, а не стромальных клетках новообразований, и уровень его экспрессии коррелирует с более распространенной стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом [13]. Исследований экспрессии EMMPRIN при других типах опухолей костей не проводили. Растворимая форма данного белка и ее содержание в биологических жидкостях человека изучены в значительно меньшей степени, чем тканевая экспрессия. Так, показано, что sEMMPRIN может быть более эффективным диагностическим маркером гепатоцеллюлярного рака по сравнению с α -фетопротеином [14]. На моделях рака молочной железы, эпителиоидной саркомы и ларингофарингеальной карциномы показано, что растворимая форма EMMPRIN индуцирует экспрессию MMP-2 фибробластами [15–17].

Проведенный нами анализ содержания sEMMPRIN в сыворотке крови пациентов с опухолями костей



Прогностическая значимость sEMMPRIN в сыворотке крови у пациентов со злокачественными опухолями костей старше 18 лет относительно медианы содержания исследуемого белка
Prognostic significance of blood serum sEMMPRIN in patients with malignant bone tumors over the age of 18 relative to the median content of the studied protein

не выявил статистически значимых различий между контрольной группой и группой пациентов с пограничными и злокачественными опухолями как у взрослых, так и у детей. Вместе с тем отмечена тенденция к снижению уровня этого маркера в сыворотке крови при наличии злокачественного новообразования кости по сравнению с соответствующей контрольной группой. Дополнительно нами выявлено, что содержание sEMMPRIN ассоциировано с возрастом и выше в группе пациентов в возрасте до 18 лет как у здоровых доноров, так и у онкологических пациентов. Анализ ассоциации содержания sEMMPRIN с клинико-морфологическими характеристиками не выявил статистически значимых закономерностей, однако наблюдалась тенденция к повышению уровня этого маркера с прогрессией заболевания в обеих исследованных возрастных группах, что согласуется с другими исследованиями, проведенными на различных солидных опухолях [8, 18].

На заключительном этапе исследования проведен анализ прогностической значимости sEMMPRIN. Нами впервые показано, что высокое содержание этого

маркера в сыворотке крови пациентов в случае обнаружения опухоли в кости является фактором благоприятного прогноза. В целом для большинства солидных новообразований показана неблагоприятная прогностическая роль данного белка, однако для немелкоклеточного рака легкого и рака шейки матки не выявлено прогностической значимости этого маркера [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы большое внимание исследователей привлекает возможность использования экзосом в клинической практике для проведения различных диагностических процедур, а также прогностического мониторинга. Показано, что изучение экспрессии растворимой формы EMMPRIN в составе экзосом при злокачественных новообразованиях может не только иметь в перспективе диагностическую и прогностическую значимость, но и служить эффективным маркером в мониторинге ответа опухоли на терапию, например при колоректальном раке [20] и немелкоклеточном раке легкого [21].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crosnier C., Bustamante L.Y., Bartholdson S.J. et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2011;480(7378):534–7. DOI: 10.1038/nature10606
- Zeng W., Su J., Wu L. et al. CD147 promotes melanoma progression through hypoxia-induced MMP2 activation. *Curr Mol Med* 2014;14(1):163–73. DOI: 10.2174/15665240113136660077
- Kong L.M., Liao C.G., Zhang Y. et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 2014;74(14):3764–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3555
- Kong L.M., Yao L., Lu N. et al. Interaction of KLF6 and Sp1 regulates basigin-2 expression mediated proliferation, invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7(19):27975–87. DOI: 10.18632/oncotarget.8564
- Grass G.D., Toole B.P. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep* 2015;36(1):e00283. DOI: 10.1042/BSR20150256
- Pinheiro C., Garcia E.A., Morais-Santos F. et al. Reprogramming energy metabolism and inducing angiogenesis: co-expression of monocarboxylate transporters with VEGF family members in cervical adenocarcinomas. *BMC Cancer* 2015;15:835. DOI: 10.1186/s12885-015-1842-4
- Li S., Nguyen T.T., Bonanno J.A. CD147 required for corneal endothelial lactate transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4673–81. DOI: 10.1167/iovs.14-14386
- Xin X., Zeng X., Gu H. et al. CD147/EMMPRIN overexpression and prognosis in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32804. DOI: 10.1038/srep32804
- Berdichevski F., Chang S., Bodorova J., Hemler M.E. Generation of monoclonal antibodies to integrin-associated proteins. Evidence that alpha3beta1 complexes with EMMPRIN/basigin/OX47/M6. *J Biol Chem* 1997;272(46):29174–80. DOI: 10.1074/jbc.272.46.29174
- Egawa N., Koshikawa N., Tomari T. et al. *J Biol Chem* 2006;281(49):37576–85. DOI: 10.1074/jbc.M606993200
- Sidhu S.S., Mengistab A.T., Tauscher A.N. et al. The microvesicle as a vehicle for EMMPRIN in tumor-stromal interactions. *Oncogene* 2004;23(4):956–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1207070
- Kim H.-S., Kim H.J., Lee M.R., Han I. EMMPRIN expression is associated with metastatic progression in osteosarcoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):1059. DOI: 10.1186/s12885-021-08774-9
- Lu Q., Lv G., Kim A. et al. Expression and clinical significance of extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN/CD147, in human osteosarcoma. *Oncol Lett* 2013;5(1):201–7. DOI: 10.3892/ol.2012.981
- Wu J., Hao Z.W., Zhao Y.X. et al. Full-length soluble CD147 promotes MMP-2 expression and is a potential serological marker in detection of hepatocellular carcinoma. *J Transl Med* 2014;12:190. DOI: 10.1186/1479-5876-12-190
- Taylor P.M., Woodfield R.J., Hodgkin M.N. et al. Breast cancer cell-derived EMMPRIN stimulates fibroblast MMP2 release through a phospholipase A(2) and 5-lipoxygenase catalyzed pathway. *Oncogene* 2002;21(37):5765–72. DOI: 10.1038/sj.onc.1205702
- Hanata K., Yamaguchi N., Yoshikawa K. et al. Soluble EMMPRIN (extra-cellular matrix metalloproteinase inducer) stimulates the migration of HEp-2 human laryngeal carcinoma cells, accompanied by increased MMP-2 production in fibroblasts. *Arch Histol Cytol* 2007;70(5):267–77. DOI: 10.1679/aohc.70.267
- Koga K., Nabeshima K., Aoki M. et al. Emmprin in epithelioid sarcoma: expression in tumor cell membrane and stimulation of MMP-2 production in tumor-associated fibroblasts. *Int J Cancer* 2007;120(4):761–8. DOI: 10.1002/ijc.22412
- Kong L.M., Liao C.G., Chen L. et al. Promoter hypomethylation up-regulates CD147 expression through increasing Sp1 binding and associates with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2011;15(6):1415–28. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01124.x

19. Hakuma N., Betsuyaku T., Kinoshita I. et al. High incidence of extracellular matrix metalloproteinase inducer expression in non-small cell lung cancers. Association with clinicopathological parameters. *Oncology* 2007;72(3–4):197–204. DOI: 10.1159/000112826
20. Yoshioka Y., Kosaka N., Konishi Y. et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun* 2014;5:3591. DOI: 10.1038/ncomms4591
21. Qiao X., Gu Y., Yu J. et al. The combination of CD147 and MMP-9 Serum levels is identified as novel chemotherapy response markers of advanced non-small-cell lung cancer. *Dis Markers* 2020;2020:8085053. DOI: 10.1155/2020/8085053

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский, О.В. Ковалева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Ю.Б. Кузьмин, Е.В. Самойлова, П.Л. Прищеп: получение данных для анализа;
Е.С. Герштейн, С.Р. Варфоломеева, Д.В. Рогожин, Н.Ю. Соколов: анализ полученных данных;
К.А. Борзов, Е.А. Сушенцов, А.К. Валиев: планирование исследования, обсуждение результатов, редактирование;
И.С. Стилиди: обсуждение дизайна исследования и результатов.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii, O.V. Kovaleva: development of the design of the study, article writing;
Yu.B. Kuzmin, E.V. Samoilova, P.L. Prishchep: obtaining data for analysis;
E.S. Gershtein, S.R. Varfolomeeva, D.V. Rogozhin, N.Yu. Sokolov: analysis of the obtained data;
K.A. Borzov, E.A. Sushentsov, A.K. Valiev: planning the study, discussing the results, editing;
I.S. Stilidi: discussion of study design and results.

ORCID авторов / ORCID authors

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
Ю.Б. Кузьмин / Yu.B. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>
Е.В. Самойлова / E.V. Samoilova: <https://orcid.org/0000-0003-3178-8331>
П.Л. Прищеп / P.L. Prishchep: <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>
Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Д.В. Рогожин / D.V. Rogozhin: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>
Н.Ю. Соколов / N.Yu. Sokolov: <http://orcid.org/0000-0002-0706-9575>
К.А. Борзов / K.A. Borzov: <https://orcid.org/0000-0002-3512-0390>
Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>
А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.