

УДК: 616.071:612.398.145.3:616-006.34.04:616-053.3 (575.2) (04)

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО
β-1-ГЛИКОПРОТЕИНА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОСТЕЙ И РАЗЛИЧНЫМИ
ФОРМАМИ ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ**

А.В. Богданов – аспирант

З.П. Камарли – докт. мед. наук, проф.

Э.К. Макимбетов – докт. мед. наук

In article the data by definition of pregnancy-specific 1-glycoprotein (PSG) at patients with malignant tumors of bones and an acute hematogenous osteomyelitis are resulted. It is shown, that level PSG in Serum of a blood of sick children with malignant oncologic diseases of an osteal tissue considerably exceeds level PSG at patients with an acute and chronic osteomyelitis. It gives the establishment to offer the test of definition of the maintenance of level PSG as diagnostic criterion at statement of the diagnosis an osteal tumors. In article the data by definition of pregnancy-specific 1-glycoprotein (PSG) at patients with malignant tumors of bones and an acute hematogenous osteomyelitis are resulted.

В настоящее время проблема онкологических новообразований является одной из самых актуальных и ставится в один ряд с проблемами СПИДа и сердечно-сосудистой патологии. Практически нет семьи, которая не столкнулась бы с той или иной формой этого заболевания и особенно значимой эта проблема становится, когда опухоль поражает детский организм.

Изучение физиологии опухолей костей, несмотря на относительно низкий процент встречаемости (6,1–6,3 на 100 тысяч населения) требует пристального внимания, ибо трехгодичная выживаемость при данной нозологической форме не превышает 10% [1]. Основной причиной является поздняя диагностика злокачественных опухолей костей, что обусловлено рядом причин: отсутствием онкологической настороженности у врачей общей практики; частым сочетанием появления первых жалоб с травмой; поздним обращением больных за медицинской помощью; недостаточно широким

использованием морфологического и цитологического исследований; неправильной трактовкой рентгенологических снимков врачами общей лечебной сети и др. Таким образом, время от начала появления первых симптомов заболевания до окончательной верификации диагноза в 55% случаев составляет от двух до четырех месяцев, а общее время болезни до принятия радикальных целенаправленных лечебных мероприятий в 40,8% случаев варьирует от четырех до шести месяцев, что в итоге приводит к запоздалому началу проведения специфического лечения [2]. Следует также отметить, что наиболее часто (15,5%) начало манифестации костного злокачественного процесса принимается за течение острого гематогенного остеомиелита, так как классические симптомы, такие, как припухлость, боли, нарушение функции конечности, зачастую повышение температуры тела, изменения общего состояния больного, являются практически идентичными для этих заболеваний в начальных стадиях.

В экспериментальных исследованиях последних десятилетий установлено, что одним из путей ухода опухолевых клеток из-под рострегулирующего контроля организма может служить продуцирование ими или окружающими стромальными клетками полипептидов, в частности гликопротеидов, одним из действий которых является стимуляция пролиферации так называемых факторов роста. Для справки, к числу наиболее известных и экспериментально изученных ауто/паракринных регуляторов опухолевого роста относятся эпидермальный (ЭФР) и трансформирующий (а-ТФР) факторы [3, 4]. Высокоаффинные РЭФР были найдены на поверхности клеток культуры остеогенной саркомы OST-1-PF, при этом ЭФР и а-ТФР стимулировали пролиферацию этих клеток [5]. Известно, что стимуляция РЭФР остеобластов возможна как аутокринным путем – ЭФР, продуцируемые самими остеобластами, так и паракринным – взаимодействуя с ЭФР, синтезируемыми клетками окружения, в частности эозинофилами костного мозга [6]. Кроме того, ЭФР влияет на дифференцировку остеобластов, подавляя активность щелочной фосфатазы – важного индикатора дифференцировки [7].

Однако опухолевая клетка благодаря продукции ей полипептидов не только способна стимулировать свой рост и развитие, но и может подавлять агрессию иммунной системы организма, направленную на уничтожение этой клетки. О иммунодепрессивном действии гликопротеинов известно достаточно давно. Еще в 1958 г. Kamrin сообщил о способности больших доз α -глобулинов угнетать отторжение трансплантата, а Mowbray в 1959 г. установил, что иммунодепрессивная активность α -глобулинов связана с α -гликопротеидами [8]. Дальнейшее изучение этого вопроса позволило выделить ряд полипептидов, обладающих иммуносупрессивной активностью. Одним из них является трофобластический бета₁-гликопротеин.

Материалы и методы. Обследовано 56 больных с различными поражениями костной ткани, которые условно разделены на три группы. В первую группу вошли 17 больных с костной онкологической патологией (9 больных с

остеогенной саркомой, 4 – с саркомой Юинга, 2 – с фибросаркомой, 2 – с хондросаркомой). Вторую группу составляли больные с острым гематогенным остеомиелитом различной локализации (20 детей). Возраст больных детей варьировал от 8 до 17 лет (средний возраст $12,6 \pm 1,3$). Третья группа 19 детей состояла из больных хроническим остеомиелитом. Возраст больных детей варьировал от 8 до 17 лет (средний возраст $12,6 \pm 1,3$). В контрольной группе (40 детей в возрасте от 8 до 16 лет) были практически здоровые дети с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта, трактуемыми в практике как дискинезия толстого кишечника I–II стадии.

Количественное определение ТБГ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства компании “Вектор-Бест” (Россия). Результаты анализа регистрировали фотометрически при длине волны 450 нм. Концентрацию вещества определяли, нанося полученные значения оптической плотности на калибровочный график. Если образцы были предварительно разбавлены, полученные значения концентрации умножали на коэффициент разведения. Специфичность анализа по данным ЗАО “Вектор-Бест” составляет 100%, чувствительность анализа – 3 нг/мл ТБГ.

Статистическую обработку результатов проводили методом параметрической и описательной статистики. Достоверность данных оценивали с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследований. Установлено, что уровень содержания трофобластического β -1-гликопротеина у больных со злокачественными поражениями костной ткани достоверно превосходит (более чем в 25 раз) таковые показатели у группы больных с острыми и хроническими остеомиелитами костей скелета ($P < 0,001$). Соответственно также, существенная разница показателей отмечалась и в контрольной группой (см. таблицу).

Если у больных со злокачественными опухолями костей уровень содержания ТБГ равен $25,34 \pm 6,69$ нг/мл, то у больных с острым гематогенным остеомиелитом – $1,45 \pm 0,3$ нг/мл.

Содержание трофобластического β -1-гликопротеина у больных разных групп

Заболевание	ТБГ, нг/мл
Злокачественные опухоли костей	25,34±6,69 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001
Острый гематогенный остеомиелит	1,45±0,3 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
Хронический остеомиелит	0,79±0,19 P ₁ > 0,05
Контрольная группа	0,012±0,0008

У больных с хроническим остеомиелитическим воспалением костей значения трофобластического β-1-гликопротеина составляли 0,79±0,19. Значительной разницы при определении ТБГ между группой больных с острым гематогенным остеомиелитом и больными с хроническими формами остеомиелитического процесса выявлено не было (P>0,05).

Таким образом, уровень ТБГ у больных злокачественными поражениями костей значительно выше у больных с воспалительными процессами в костной ткани. Следует отметить, что определение трофобластического β-1-гликопротеина является ценным диагностическим критерием при дифференциальной диагностики между воспалительным и опухолевым процессами в костной ткани.

Обсуждение. Впервые ТБГ был очищен и из него приготовлена соответствующая моноспецифическая сыворотка Ю.С. Татариновым в 1970 г. Однако до сих пор не утверждено единого термина и аббревиатуры для трофобластического β-1-гликопротеина. В английских и немецких журналах можно встретить следующие названия: pregnancy-specific beta₁-glycoprotein (PSBG, PSG, PSB₁G); schwangerschafts-specifische beta₁-glykoprotein (Sp-1); trophoblast-specific beta₁-glycoprotein (TSG) [9].

ТБГ является гликопротеином, содержащим 28% углеводов, включая гексозу, фруктозу, ацетилгексозамин, ацетилнейраминовою кислоту [10]. Это гликопротеин, мигрирующий в зоне β-глобулинов и состоящий из двух единиц – α и β, однако в сыворотке крови α-форма встречается крайне редко, хотя не исключено, что она генетически детерминирована. Физиологическое действие ТБГ полностью не изучено. Белок не обладает гормональной и

ферментативной активностью, но известно, что ТБГ прочно связывает 17-бета-эстрадиол и тестостерон [11].

Главной особенностью ТБГ является его иммуносупрессивное действие. Установлено, что белок угнетает пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенными и аллогенными клетками, взаимодействующими со специфическими рецепторами на Т-лимфоцитах. Кроме того, ТБГ усиливает действие конканавалина А при индукции клеток-супрессоров в культуре, снижает количество Е- и ЕАС-розеткообразующих клеток [12, 13]. Однако механизм, контролирующий образование ТБГ, до сих пор не установлен.

Основным применением ТБГ-теста в лабораторной диагностике является определение беременности, состояний, связанных с угрозой прерывания беременности и патологией трофобласта. В сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности уровень ТБГ равномерно увеличивается с развитием беременности и резко падает после родов [14]. Кроме того, уровень ТБГ в сыворотке крови резко возрастает при трофобластических опухолях (пузырный занос, хорионэпителиома) [15]. В последнее время повышенный уровень ТБГ отмечен и при других злокачественных заболеваниях [16–18], что подтверждают и наши исследования.

Таким образом, онкологические заболевания и беременность тесно связаны с иммунной системой организма [9]. В обоих случаях функция ТБГ заключается в подавлении активности лимфоцитов организма и защите в одном случае опухоли, в другом – зародыша от иммунологической атаки и отторжения.

Следовательно, при развитии онкологического процесса функционирует механизм аутокринной и паракринной регуляции опухолевого роста, который в отличие от центрального эндокринного механизма может в принципе обеспечить быстрое и относительно независимое от остального организма развитие опухолевого процесса.

Таким образом, определение трофобластического β -1-гликопротеина является ценным диагностическим критерием при проведении дифференциальной диагностики между воспалительным и опухолевым процессами в костной ткани, что можно будет использовать в практике наряду с общепризнанными диагностическими приемами.

Литература

1. Макимбетов Э.К., Камарли З.П., Мень Т.Х., Дурнов Л.А., Заридзе Д.Г. Эпидемиология злокачественных опухолей у детей в Кыргызстане. – Бишкек: КРСУ. – 2001. – 136 с.
2. Камарли З.П., Макимбетов Э.К., Омурбеков Т.О., Богданов А.В. Анализ проблем диагностики злокачественных новообразований костей в Кыргызской Республике на современном этапе // Актуальные проблемы ранней диагностики, профилактики и лечения опухолей репродуктивной системы женщин. – Бишкек, 2002. – С. 145–153.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Дворова Е.К. и др. Рецепторы эпидермального фактора роста и их лиганды как молекулярные маркеры прогноза и гормоночувствительности рака молочной железы. // Клин. лаб. диагностика. – 1988. – №2. – С. 9–13.
4. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Клинические перспективы исследования рецепторов эпидермального фактора роста в опухолях человека. // Клин. лаб. диагностика. – 1996. – №1. – С. 9–12.
5. Yamada K., Yoshikate Y., Norimatsu H., Nishikawa K. // Cell. Struct. Funct. – 1992. – Vol. 17. – №1. – P. 9–17.
6. Chou M.K., Chou M.C., McBride J. et al. // Lymphokine Cytokine Res. – 1991. – Vol. 10. – №5. – P. 385–390.
7. Bernier S.M., Goltynan.D. // J.Cell.Physiol. – 1992. – Vol. 152. – №2. – P. 317–327.
8. Ионов И.Д. Иммунодепрессивное действие гликопротеидов // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 1976. – №7. – С. 6–12.
9. Татаринцов Ю.С. Трофобластический β -1-гликопротеин // Успехи соврем. биол. – 1983. – Т. 95. – Вып. 1. – С. 57–64.
10. Bohn H., Kranz T. // Arch. Gynakol. – 1974. – V. 216. – P. 347.
11. Посисеева Л.В. Специфический трофобластический β -гликопротеин в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1986. – №10. – С. 6–8.
12. Сотникова Н.Ю., Бабакова Л.А., Петров Р.В. Рецепторы лимфоцитов к трофобластическому β -1-гликопротеиду // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – Т. 99. – №3. – С. 326–327.
13. Кривоносов С.К., Зорин Н.А., Ионова Н.К., Решетова Т.И., Ефремов А.Д. Иммунохимическое изучение гетерогенности трофобластического β -1-гликопротеина // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1987. – Т. 103. – №4. – С. 442–443.
14. Богданович Р.Н., Берестовая Т.А. Клиническое значение иммуноферментного определения трофобластического β -1-гликопротеина // Лабор. дело. – 1990. – №9. – С. 43–45.
15. Xiong Y.Y., Zeng J., Tang Z.J. Expression of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen and pregnancy-specific 1-glycoprotein in malignant trophoblastic neoplasms // Chung-Hua-Fu-Chan-Ko-Tsa-Chih. – 1994, Oct. – V. 29(10). – P. 610–638.
16. Boucher L.D., Yoneda K. The expression of trophoblastic cell markers by lung carcinomas // Hum. Pathol. – 1995. – Nov. – V. 26(11). – P. 1201–1207.
17. Allard W.J., Neaman I.E., Elting J.J. et al. Non-specific cross-reacting antigen 50/90 is elevated in patients with breast, lung, and colon cancer // Cancer-Res. – 1994. – Mar 1. – V. 54(5). – P. 1227–1261.
18. Одинцова Н.А., Мороз С.В., Ермак А.В., Павленко А.Ф. Влияние трофобластического β -1-гликопротеина и онкопреципитина А на рост и морфологию опухолевых клеток линии HeLa-M // Цитология, 1997. – Т. 39. – №4–5. – С. 273–280.