

Н.Е. Кушлинский

РЕГУЛЯТОРЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, НИИ клинической онкологии

SUMMARY

The paper analyses results of many year research in androgen exchange, basement serum sex steroid hormone and tumor sex hormone receptor levels, blood testosterone-estradiol-binding globulin and pituitary hormone concentrations, arachidonic acid metabolism, epidermal growth factor (EGF) and EGF ligand expression, serum and tumor calmodulin, cAMP, angiogenesis factors - VEGF, interleukin-6 (IL-6) and IL-6 soluble receptor in osteosarcoma. The analysis identifies several promising fields for further study, development and practical application of novel pathogenetic therapies for osteosarcoma involving androgen exchange regulation, correction of cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism, expression of EGF receptor and ligand, tumor angiogenic factors.

Key words: *osteosarcoma, calmodulin, arachidonic acid metabolism, VEGF receptor, tumor angiogenic factors.*

Представлен анализ данных многолетних исследований обмена андрогенов, базальных уровней секреции половых стероидных гормонов в сыворотке крови и их рецепторов в опухоли, концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и гормонов гипофиза в крови, особенностей метаболизма арахидоновой кислоты, экспрессии эпидермального фактора роста и его лигандов, а также содержания кальмодулина, цАМФ, факторов ангиогенеза — VEGF, интерлейкина-6 и его растворимого рецептора — в сыворотке крови и опухоли больных остеосаркомой. Анализ полученных результатов позволил выделить ряд перспективных направлений по дальнейшему исследованию, разработке и внедрению в практическую онкологию новых патогенетических методов терапии остеосаркомы, направленных на регуляцию обмена андрогенов, коррекцию циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста и его лигандов, ангиогенных факторов в опухоли.

Ключевые слова: *остеосаркома, кальмодулин, обмен арахидоновой кислоты, рецептор эпидермального роста, ангиогенные факторы.*

Остеосаркома относится к числу чрезвычайно злокачественных новообразований, встречающихся преимущественно у детей и лиц молодого возраста. Опухоль отличается быстрым и агрессивным течением, ранним

гематогенным метастазированием, от которого без лечения в первые месяцы от начала заболевания погибает более 80% больных [23]. Следовательно, изучение биологических особенностей остеосаркомы является актуальной проблемой современной онкологии, цель которой — разработка эффективных методов лечения опухоли.

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН с 1980 г. под руководством академика РАН Н.Н. Трапезникова и академика РАМН Ю.Н. Соловьева начало развиваться новое направление по изучению биологических особенностей остеосаркомы, которое привело к пониманию некоторых механизмов ее blastomagenеза и послужило основанием для разработки патогенетических методов лечения опухоли.

Проведенные исследования установили, что остеосаркома встречается в 2 раза чаще у лиц мужского пола, чем женского, с максимальным пиком заболеваемости в пубертатном периоде (возраст 16–18 лет), когда начинают активно функционировать половые железы [17; 23].

Экспериментальные исследования доказали, что тестостерон, в отличие от эстрадиола-17 β , стимулирует рост штамма остеосаркомы человека (HOS), трансплантированного бестимусным крысам [2]. Гистологическое исследование экспериментальных опухолей выявило увеличение массы саркоматозных клеток в препаратах при введении тестостерона, тогда как при введении эстрадиола-17 β в препаратах преобладали участки некроза и дистрофически измененные саркоматозные клетки, относительная масса которых в опухоли была снижена по сравнению с контролем.

Результаты гормональных исследований обнаружили у преобладающего большинства больных остеосаркомой гиперандрогенемию, которая характеризовалась увеличением в сыворотке крови больных фракции свободного тестостерона, снижением концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и повышением индекса свободных андрогенов [7; 8]. При этом концентрации общего тестостерона в сыворотке крови больных и здоровых не отличались, но были выявлены более высокие концентрации 5 α -дигидротестостерона в сыворотке крови женщин, больных остеосаркомой, по сравнению с контролем [15; 16]. Детектированная гиперандрогения у больных остеосаркомой не зависела от пола и возраста, фазы менструального цикла и стадии пубертата, степени полового и физического развития пациента.

Анализ репродуктивной функции, а также данные клинического обследования лиц женского пола, больных остеосаркомой, позволили выявить гиперандрогенемию у 54,4% пациенток [7; 8]. Клинически гиперандрогения у этих больных характеризовалась: олигоменореей (10,0%), олигоменореей и гирсутизмом I степени (18,0%), гирсутизмом II степени (27,0%). Привычные выкидыши и бесплодие обнаружено у 6,0% больных. При этом фракция свободного тестостерона и индекс свободных андрогенов были наиболее высоки у больных остеосаркомой с признаками гирсутизма и не отличались от таких же показателей, определенных у больных, страдавших только гирсутизмом III степени с чертами вирилизации. Значи-

тельное увеличение фракции свободного тестостерона, индекса свободных андрогенов и снижение концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина выявлены у больных в период диссеминации опухолевого процесса.

Гормональные исследования и клинические наблюдения обнаружили у 22,3% больных остеосаркомой гиперпролактинемия в лютеиновую фазу менструального цикла. Последняя сочеталась у этих пациенток с клинической картиной отежной формы предменструального синдрома. Вместе с тем, несмотря на гиперандрогенемия, у больных остеосаркомой не обнаружено повышения базальной секреции ЛГ в сыворотке крови, что характерно для больных гирсутизмом различной степени выраженности [7]. Анализируя результаты исследования гонадотропной функции гипофиза и гонад у лиц женского пола, больных остеосаркомой, можно предположить нарушение координационной деятельности центральных и периферических механизмов гормональной регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – гонады. Одним из подтверждений этого факта является отсутствие пиков базальной секреции ЛГ в ответ на увеличение свободной фракции тестостерона в сыворотке крови больных остеосаркомой.

Этиология гиперандрогенемии у больных остеосаркомой остается неизученной. Однако к настоящему времени установлены два факта, которые позволяют исключить первичную опухоль и кору надпочечников у этих больных, как источники основных андрогенов в организме взрослого человека. Хирургическое удаление первичной опухоли не приводило к достоверному снижению концентрации общего тестостерона и его свободной фракции в сыворотке крови больных, а изучение основных андрогенов коры надпочечников — андростендиона и дигидроэпиандростерон-сульфата — не продемонстрировало различий в этих показателях между больными остеосаркомой и здоровыми [7; 8].

Выявлено, что нормальная кость относится к группе тканей с низкой активностью ключевого фермента метаболизма тестостерона — 5α -стероид-NAD(P) Δ^4 -оксидоредуктазы [22]. Однако обнаружено существенное повышение активности фермента в опухоли больных остеосаркомой, что может привести к накоплению в опухолях костей 5α -дигидротестостерона, обладающего более высокой андрогенной активностью, чем тестостерон [5; 6; 15].

Известно, что связывание половых стероидных гормонов со специфическими белками-рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней — один из основных этапов в механизме их действия. Обнаружено специфическое связывание 5α -дигидротестостерона (56%) и эстрадиола- 17β в цитозольной фракции остеосарком [8]. В доброкачественных новообразованиях и опухолеподобных поражениях костей уровни рецепторов андрогенов (РА) и эстрогенов (РЭ) были наиболее низкие, а РЭ выявлялись почти в 2 раза реже по сравнению с остеосаркомой. Показано, что частота выявления и уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли зависят от гистологического варианта строения остеосаркомы.

Опухоли отличаются не только чувствительностью к противоопухолевым препаратам, но и прогнозом заболевания. Различные виды предоперационной (неoadьювантной) терапии неоднозначно влияют на частоту выявления и уровни исследуемых рецепторов, которые зависят не только от степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли, но и от вида проводимой неoadьювантной терапии. Так, рецепторы стероидных гормонов при III–IV степени лечебного патоморфоза остеосаркомы выявлялись реже, чем при I–II степени. Это относится и к уровням изучаемых рецепторов. По данным проведенного морфометрического изучения удаленных опухолей это, вероятно, связано с количеством оставшихся клеток опухоли, способных синтезировать данные белки после неoadьювантной химиотерапии.

На основании анализа рецепторов стероидных гормонов в опухоли и отдаленных результатов показано, что наличие в остеосаркоме РА считается неблагоприятным прогностическим фактором [7; 17]. Обнаружено, что остеосаркомы, содержащие один вид РА, в 79% метастазировали в первый год наблюдения, в то время как опухоли, содержащие один вид РЭ, метастазировали за этот период времени только в 15% наблюдений независимо от вида проводимой адьювантной химиотерапии. Полученные данные могут иметь значение для поиска новых подходов к антиандрогенному лечению остеосаркомы на уровне тканей-мишеней.

Представленные данные по исследованию базальных уровней половых стероидных гормонов, особенностей их транспорта белками крови (альбумином и тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином), высокий уровень активности ключевого фермента метаболизма тестостерона — 5α -стероид-NAD(P) Δ^4 -оксидоредуктазы, наличие РА в цитозольной фракции остеосаркомы, а также стимулирующий эффект тестостерона на рост штамма НОS в эксперименте указывают на роль андрогенов в патогенетических механизмах роста данной опухоли. Следует отметить, что гиперандрогенемия была выявлена только у больных остеосаркомой и не наблюдалась среди пациентов, страдавших хондросаркомой, злокачественной фиброзной гистиоцитомой, фибросаркомой кости. Несмотря на то, что остается неизученной этиология гиперандрогенемии у этой категории больных, использование антиандрогенных препаратов в схемах комбинированной терапии остеосаркомы является актуальным и перспективным направлением исследований в клинической практике.

В настоящее время определены два основных внутриклеточных медиатора действия гормонов, непосредственно участвующих в проведении и усилении гормонального сигнала:

- 1) аденилатциклазная система, генерирующая гормональный посредник — цАМФ;
- 2) «медленные» кальциевые каналы — трансмембранные белки, определяющие усиленное вхождение в клетку Ca^{2+} .

Структура «медленных» кальциевых каналов плазматических мембран и их взаимодействие с гормонорецепторными комплексами пока не охарактеризованы в полной мере и в последние годы интенсивно изучаются. При этом выявлено, что триггерным механизмом действия Ca^{2+} является его связывание особым кальцийсвязывающим белком — кальмодулином. Этот полифункциональный белок выполняет роль универсального посредника эффектов Ca^{2+} .

Выявлена связь между содержанием в остеосаркоме кальмодулина и длительностью безметастатического периода [13]. Так, у больных остеосаркомой с содержанием в опухоли кальмодулина более 6000 нг/мг белка значительно реже возникали метастазы в первые 5 лет от начала лечения, а неоадьювантная химиотерапия приводила к уменьшению числа больных, у которых метастазы появлялись в первые годы от начала лечения. Определение кальмодулина в остеосаркоме используется в настоящее время как показатель «метастатической способности» опухоли, а, следовательно, и как фактор прогноза болезни [13].

В последние годы большое число исследований посвящено роли метаболитов арахидоновой кислоты (АК) и, в частности, простаноидов в процессах роста и метастазирования опухолей. Оценка уровней простагландинов серии Е (ПГЕ), $\text{ПГF}_{2\alpha}$, $\text{ПГF}_{1\alpha}$ и тромбоксана B_2 (TxB_2) позволило выявить их повышенную продукцию, особенно ПГЕ и $\text{ПГF}_{2\alpha}$ в остеосаркомах по сравнению с доброкачественными новообразованиями и опухолеподобными поражениями костей. Обнаружено, что содержание ПГЕ и $\text{ПГF}_{2\alpha}$ было достоверно выше в низкодифференцированных вариантах остеосаркомы (остеобластическом, анаплазированном, телеангиоэктатическом и периостальном) по сравнению с высокодифференцированными (паростальным, хондробластическим, высокодифференцированным) [9]. Уровни ПГЕ и $\text{ПГF}_{2\alpha}$ были выше в остеосаркомах больных второго десятилетия жизни, по сравнению с третьим и четвертым, что указывает на связь синтеза ПГЕ и $\text{ПГF}_{2\alpha}$ клетками опухоли и эндокринными изменениями в организме больных в пубертатном периоде. Анализ клинического течения остеосаркомы с учетом содержания в ней ПГЕ указывает на то, что более агрессивно протекают опухоли с исходно высокими значениями ПГЕ, независимо от вида химиотерапии в послеоперационном периоде. Неоадьювантная химиотерапия изменяет содержание ПГЕ в опухоли, которое находится в обратной корреляционной зависимости со степенью выраженности лечебного патоморфоза опухоли [10]. Среди всех метаболитов АК только уровни ПГЕ имели достоверную корреляционную связь с длительностью безметастатического периода. Математический анализ полученных данных показал, что уровни ПГЕ более 9,0 нг/г ткани в остеосаркомах следует принимать во внимание как фактор неблагоприятного прогноза заболевания. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что контакт эффекторных клеток (НК, макрофагов) с клетками опухоли приводит к сбросу ПГЕ с мембран последних в окружающую среду, и это подавляет эффекторную активность иммунокомпетентных клеток [4].

Основываясь на результатах проведенных нами ранее экспериментальных и клинических исследований, а также на данных литературы [10; 14] по участию ПГЕ в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и метастазирования злокачественных новообразований, полагаем: с целью снижения синтеза ПГЕ клетками остеосаркомы следует использовать в схемах комбинированного лечения этих больных препараты, влияющие на обмен арахидоновой кислоты наряду с уже известными лекарственными методами терапии остеосаркомы.

Исследование некоторых пептидных гормонов (гормона роста, С-пептида, инсулина, соматостатина), а также инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-I) в плазме крови больных остеосаркомой выявило наиболее высокие уровни гормона роста и ИФР-I, особенно в период генерализации опухолевого процесса, когда их концентрации наряду с инсулином резко возрастали. При этом ни у одного из обследованных больных не было отмечено клинических признаков синдрома гипогликемии. Следует отметить, что соматостатин (антагонист полипептидных факторов роста) был значительно снижен у больных остеосаркомой, особенно в период диссеминации опухоли [7].

Изучение путей аутокринной и паракринной регуляции роста клеток сарком костей стало активно развиваться в последние годы [12]. Было обнаружено, что клетки опухолей синтезируют локальные регуляторы роста, которые индуцируют их пролиферацию и дифференцировку, взаимодействуя со специфическими рецепторами мембран — как окружающих опухолевых клеток, так и стромальных компонентов. Так, по-видимому, функционирует механизм аутокринно-паракринной регуляции опухолевого роста, который является одним из звеньев в обеспечении автономного развития опухоли:

Доказана роль рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) и их лигандов (ЭФР-подобных пептидов) в патогенезе остеосаркомы, что послужило основанием для разработки и использования принципиально новых методов противоопухолевого воздействия. При этом было показано, что РЭФР и ЭФР-подобные пептиды выявлены в мембранной фракции опухолей (в 68,1% и 66,7% соответственно) у больных остеосаркомой. В результате исследований параметров связывания ЭФР-подобных пептидов в остеосаркоме обнаружен один тип рецепторов: низкоаффинные РЭФР ($K_d = 1,40 \text{ нМ}$) [11; 19].

Обнаружено, что у больных, в остеосаркомах которых выявлены ЭФР-подобные пептиды и рецепторы глюкокортикоидов (РГ), показатели пятилетней выживаемости достоверно выше [11]. При анализе показателей безрецидивной выживаемости больных остеосаркомой удалось установить наиболее неблагоприятный прогноз при наличии в опухоли РЭФР в концентрации от 10 до 150 фмоль/мг белка и отсутствии РГ. Таким образом, обнаружение РЭФР, его лигандов и РГ в остеосаркомах, а также результаты оценки клинического течения опухоли позволяют рассматривать РЭФР, ЭФР-подобные пептиды и РГ как дополнительные прогностические факторы и подходить к лечению больных остеосаркомой с учетом фенотипа опухоли.

Обнаружено, что для остеосаркомы наиболее характерными являются фенотипы РЭФР+РЭ- и РЭФР+РА-, которые отражают преимущественно аутокринный характер регуляции этих опухолей. Для доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений кости более характерна экспрессия РА и РЭ в отсутствии РЭФР, что указывает на эндокринный характер регуляции этих новообразований [12].

Для остеосаркомы как опухоли с высоким метастатическим потенциалом характерно частое (75%) наличие РЭФР. При этом в 62% наблюдений при обнаружении РЭФР в опухоли отмечено отсутствие РЭ, что имело плохой прогноз и в большинстве наблюдений (82%) указывало на неэффективность проводимой адъювантной химиотерапии [11].

Предложено несколько биохимических критериев благоприятного прогноза пятилетней выживаемости у большинства больных остеосаркомой: отсутствие в первичной опухоли РА и РЭФР; наличие РЭ и РГ; содержание тестостерона более 1,0 нмоль/мг общего белка в цитозольной фракции, а уровень кальмодулина более 6000 нг/мг белка гомогената опухоли.

На основании анализа полученных результатов комплексная оценка чувствительности опухоли к эстрогенам, андрогенам, глюкокортикоидам и ауто-паракринной регуляции на уровне соответствующих рецепторов (РА, РЭ, РГ, РЭФР) может быть использована в клинике как один из важных факторов индивидуального прогноза остеосаркомы и выбора адекватных и эффективных методов лечения. В последние годы РЭФР рассматривается как потенциальная мишень для новых схем противоопухолевой терапии с использованием нескольких групп препаратов:

- 1) неспецифических блокаторов взаимодействия ЭФР с РЭФР;
- 2) препаратов, блокирующих лиганд-связывающие участки с РЭФР с помощью специфических антител;
- 3) препаратов, влияющих на функциональную активность РЭФР, в частности ингибиторов его тирозинкиназной активности;
- 4) гибридных белков, содержащих комбинации РЭФР и бактериальных токсинов или других цитотоксических агентов [12].

В настоящее время ряд препаратов этих групп проходят фазу лабораторных, а некоторые — предклинических и I фазу клинических испытаний. Однако для выделения остеосарком, чувствительных к новым схемам противоопухолевой терапии, а также для целенаправленного отбора больных, опухоли которых чувствительны к подобным видам лечения, необходимым условием является определение содержания РА, РЭ, РГ, РЭФР и их лигандов в саркоме.

Опухолевый рост — результат дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптоза. Активное участие в процессах апоптоза, как в нормальных, так и в измененных биологических тканях, принимает ряд

факторов, среди которых особое место занимает ключевой рецептор апоптоза Fas/Apo-1/CD95 — гликопротеин из семейства рецепторов фактора некроза опухоли и его лиганд — FasL [1]. В условиях патологии, в том числе при развитии злокачественных опухолей, экспрессируется растворимый Fas (sFas), продукт альтернативного сплайсинга, ингибирующий Fas-зависимый апоптоз. Нами показано, что снижение экспрессии sFas — один из биохимических маркеров диссеминации остеосаркомы и ее резистентности к химиотерапии [20].

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме неоангиогенеза в злокачественных опухолях, так как уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Стало известно, что в регуляции ангиогенеза, в том числе в опухолях костей, участвуют многие известные факторы роста, такие, как основные и кислые факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, α - и β -трансформирующие факторы роста, тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток/тимидинфосфорилаза, фактор некроза опухолей, интерлейкины и др.

Однако важнейшим положительным регулятором ангиогенеза бесспорно является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), называемый также фактором проницаемости сосудов. Уникальность этого фактора заключается в том, что, в отличие от всех других факторов роста, он митогенен только по отношению к эндотелиальным клеткам. Исследования первичных остеосарком показали, что VEGF локализован в цитоплазме и/или мембране клеток остеосаркомы. Количество сосудов в VEGF-позитивных опухолях и их общий периметр значительно выше, чем в VEGF-негативных. Калибр сосудов меньше в VEGF-позитивных опухолях. Уровень метастазирования у пациентов с VEGF-позитивными опухолями значительно выше, чем для пациентов с VEGF-негативными опухолями. Кроме того, максимальные уровни VEGF обнаружены в сыворотке крови больных остеосаркомой и опухолью Юинга по сравнению с практически здоровыми людьми.

Эти результаты свидетельствуют о том, что VEGF-экспрессия может быть использована в качестве маркера, предсказывающего метастазирование у пациентов с остеосаркомой [18]. Пациенты с высокой экспрессией VEGF показывают худшую выживаемость, чем пациенты с низкой экспрессией этого показателя. Таким образом, VEGF играет при остеосаркоме важную и многообразную роль, стимулируя рост и распространение опухоли посредством комплексных паракринных и аутокринных воздействий как непосредственно на эндотелий кровеносных сосудов, так и на клетки опухолей и опухолевой стромы, инфильтрирующие опухоль макрофаги и клетки лимфатических сосудов. Все это позволяет рассматривать VEGF как весьма перспективный биологический маркер для прогноза остеосаркомы и одну из главных мишеней антиангиогенной противоопухолевой терапии.

Известно, что на опухолевый рост в костях оказывают влияние цитокины и один из представителей этого се-

мейства — интерлейкин 6 (ИЛ-6). Экспрессия ИЛ-6 выявлена как в нормальных, так и в опухолевых клетках различной гистологической природы, а функции его многочисленны и разнообразны. ИЛ-6 воздействует на клетки-мишени после связывания с высокоактивным рецепторным комплексом — ИЛ-6Р, состоящим из двух мембранных гликопротеинов: ИЛ-6-специфической α -цепи (ИЛ-6Р- α) и сигнальной β -цепи (ИЛ-6Р- β) — мембранного гликопротеина gp130. Растворимый рецептор интерлейкина 6 (ИЛ-6sP) является продуктом протеолиза, связанного с мембраной рецептора ИЛ-6.

Роль ИЛ-6sP до конца не изучена, однако высказываются предположения об увеличении его экспрессии в ответ на повышенную продукцию ИЛ-6 при некоторых патологических состояниях. Нами обнаружено, что концентрация ИЛ-6 в крови больных остеосаркомой была в 14 раз достоверно выше, по сравнению со здоровыми и больными доброкачественными и опухолеподобными поражениями костей, тогда как уровни ИЛ-6sP не различались между больными и группой контроля [21]. Максимальные значения ИЛ-6 выявлены при генерализации опухолевого процесса у больных остеосаркомой.

Следует также обратить внимание на тот факт, что при локализации новообразований, в плоских костях отмечено снижение уровня ИЛ-6 и достоверное повышение ИЛ-6sP в сыворотке крови, по сравнению с больными, у которых были поражены трубчатые кости. Не исключено, что это связано с особенностями метаболических процессов в плоских и трубчатых костях. Остеосаркома, хондросаркома и опухоли костей нейроэктодермальной природы характеризовались повышением уровней ИЛ-6 в крови мужчин, и снижением уровней ИЛ-6sP по сравнению с женщинами, тогда как при злокачественной фиброзной гистиоцитоме и гигантоклеточной опухоли кости обнаружена обратная зависимость между этими показателями. Следовательно, проведенный нами анализ взаимосвязи экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-6sP у больных новообразованиями костей свидетельствует о том, что наличие патологического очага в кости сопровождается повышенной продукцией ИЛ-6 в крови. Показатели ИЛ-6sP в значительно меньшей степени были связаны с уровнем продукции ИЛ-6 и развитием патологического процесса в кости. Однако при некоторых опухолях костей выявлена определенная взаимосвязь в продукции цитокина и ИЛ-6sP, что, вероятно, связано с особенностями гистогенеза этих новообразований. Эти вопросы в настоящее время нами изучаются.

Изучение механизмов канцерогенеза и метастазирования опухолевых клеток за последнее время привело к открытию ряда биологически активных веществ, которые играют важную роль в этих процессах. Среди них сложный каскад протеолитических ферментов, «растворяющих» строму и базальные мембраны, что способствует инвазии и метастазированию клеток опухоли: активаторы плазминогена урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов, некоторые матриксные металлопротеазы, такие, как коллагеназа и стромелизины [3].

Проведенные нами исследования впервые показали повышенное содержание uPA при метастазирующих остеосаркомах по сравнению с неметастазирующими, а также повышенный уровень его ингибитора (PAI-1) в цитозольной фракции опухолей у больных с ранним гематогенным метастазированием, их связь со степенью злокачественности и прогнозом остеосаркомы. Эти исследования могут служить основанием для создания новых групп препаратов, влияющих на экспрессию активаторов и ингибиторов плазминогена, синтетических ингибиторов и антител против плазминогена (плазмина) и других литических ферментов, выделяемых опухолью, — препаратов, которые будут влиять на распространение опухоли, а именно на процессы инвазии и метастазирования.

Представленные данные многолетних экспериментальных и клинических исследований у больных остеосаркомой, проводимые в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, доказали, что рост, дифференцировка и метастазирование этой опухоли зависят от целого ряда эндокринных, аутокринных и паракринных факторов. Анализ полученных результатов позволил выделить ряд направлений по исследованию и разработке новых патогенетических методов лечения остеосаркомы, направленных на регуляцию обмена андрогенов, коррекцию метаболизма арахидоновой кислоты, экспрессию вторичных мессенджеров, рецепторов эпидермального фактора роста и его лигандов в опухоли, что может быть использовано в практической онкологии.

Использование современных биохимических, эндокринологических и молекулярно-биологических критериев в оценке прогноза и чувствительности остеосаркомы к проводимой химиотерапии позволило увеличить показатели пятилетней выживаемости больных с 7–13% (60-е гг. XX в.) до 60–70% в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасова С.Г., Кушлинский Н.Е., Липкин В.М., Трапезников Н.Н. Факты и перспективы изучения Fas-FasL-системы в норме и при патологии // Успехи совр. биол. 2000. Т. 120. № 3. С. 303–18.
2. Бассальк Л.С., Кушлинский Н.Е., Ревазова Е.С., Дегтярь В.Г. Стимуляция тестостероном роста штамма остеогенной саркомы человека, трансплантированного бестимусным крысам // Экспер. онкология. 1988. Т. 10. № 6. С. 29–31.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека // БЭБМ. 2001. Т. 131. № 1. С. 81–87.
4. Deichman G.I., Kluchareva T.E., Matveeva V.A., Kushlinsky N.E. Clustering of discrete cell properties essential for tumorigenicity and metastasis. 1 Studies of syrian hamster embryo fibroblasts spontaneously transformed *in vitro* // Int. J. Cancer. 1989. V. 44. P. 904–7.
5. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Восстановление 5 α -дигидротестостерона в клетках-мишенях половых стероидов — катаболизм или направленная биотрансформация в гормоны // Известия РАН. Сер. биологическая. 1998. № 6. С. 664–669.
6. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. 3 α -гидроксистероиддегидро-

- геназа в тканях животных и человека // Биохимия. 2001. Вып. 3. Т. 66. С. 318–31.
7. Кушлинский Н.Е., Бассалык Ю.Н., Соловьев Ю.Н. и др. Секрция половых и гипофизарных гормонов у норморослых и высокорослых подростков, больных первичной остеогенной саркомой // Вопр. онкологии. 1992. № 3. С. 279–90.
 8. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Амирасланов А.Т. и др. Половые стероидные гормоны и остеогенная саркома. Чувствительность остеогенной саркомы к андрогенам и эстрогенам // Вестник ОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. 1993. № 2. С. 31–36.
 9. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н. Простагландины серии Е в различных морфологических вариантах остеогенной саркомы и оценке степени лечебного патоморфоза опухоли // Архив патол. 1995. № 5. С. 25–30.
 10. Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н. и др. Неоадьювантная химиотерапия и особенности циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты в остеогенной саркоме // БЭБМ. 1996. Т. 122. № 11. С. 551–6.
 11. Кушлинский Н.Е., Костылева О.И., Радченко А.А. и др. Рецепторы эпидермального фактора роста, эстрогенов и глюкокортикоидов в первичных опухолях костей // Вестник ОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. 1996. № 1. С. 20–26.
 12. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Новые подходы к противоопухолевой терапии: использование препаратов воздействующих на процессы, регулируемые эпидермальным и/или α -трансформирующим факторами роста // Экспер. клин. фармакол. 1996. № 1. С. 74–8.
 13. Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н., Сергеев П.В. и др. Кальмодулин в остеогенной саркоме // БЭБМ. 1997. Т. 123. № 6. С. 690–692.
 14. Кушлинский Н.Е. Новые подходы к противоопухолевой терапии в современной остеологии // Вестник ОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. 1998. № 1. С. 22–23.
 15. Kushlinsky N.E., Degtiar W.G., Babkina T.V., Trapeznikov N.N. Androgen metabolism in human osteogenic sarcoma // Abstract of X-th Int. Congress on Hormonal Steroids. Quebec. 1998. 78 p.
 16. Кушлинский Н.Е., Дегтярь В.Г., Бабкина Т.В. и др. Опухоли костей и метаболизм андрогенов // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. 1999. № 3. С. 3–12.
 17. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н. Новые подходы к противоопухолевой терапии различных морфологических вариантов первичных сарком костей // Архив патологии. 1999. Т. 61. № 1. С. 9–15.
 18. Кушлинский Н.Е., Бабкина И.В., Соловьев Ю.Н., Трапезников Н.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и ангиогенин в сыворотке крови больных остеосаркомой и опухолью Юинга // БЭБМ. 2000. Т. 130. № 7. С. 92–94.
 19. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Соловьев Ю.Н. и др. Рецепторы эпидермального фактора роста в злокачественных и доброкачественных опухолях у детей // Вестник РАМН. 2000. № 6. С. 31–33.
 20. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Бабкина И.В. и др. Экспрессия ингибитора апоптоза – растворимого Fas-антигена у больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями костей // Вестник РАМН. 2001. № 3. С. 3–8.
 21. Кушлинский Н.Е., Тарасова Т.А., Соловьев Ю.Н. Интерлейкин-6 и его растворимый рецептор при опухолях костей // Вопр. онкол. 2002. Т. 48. № 4–5. С. 588–592.
 22. Сергеев П.В., Чукаев С.А., Горбатенко Е.А., Кушлинский Н.Е. Содержание тестостерона и активность фермента 5 β -стероид-NAD(P) Δ 4-оксидоредуктазы в нормальной костной ткани и злокачественных опухолях костей // БЭБМ. 1997. № 9. Т. 124. С. 305–307.
 23. Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Прогресс и перспективы развития методов лечения сарком костей – Российский онкологический журнал // 1998. № 5. С. 21–4.