

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-67-75>

Клинико-лабораторное значение растворимой формы клаудина-5 и VEGF при раке яичников

Н.Е. Кушлинский^{1,2}, С.Е. Куликова^{2,3}, Ф.А. Гугнин^{2,3}, С.Ю. Нежданова², А.Н. Грачев¹, Д.О. Уткин³,
Д.А. Цекатунов⁴, И.Б. Рыжавская⁴, Д.Н. Кушлинский⁴, Е.С. Герштейн^{1,2}, И.С. Стилиди¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская обл., п. Истра, 27;

⁴КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680035 Хабаровск, ул. Воронежская, 164

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский biochimia@yandex.ru

Введение. Клаудин-5 относится к семейству трансмембранных белков, участвующих в формировании плотных межклеточных контактов, поддержании полярности клеток в эпителиальных и эндотелиальных слоях, регуляции проницаемости клеточных мембран и контроле передачи сигналов внутри клетки. Результаты немногочисленных исследований показывают, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) также влияет на формирование плотных контактов, в частности регулируя экспрессию клаудина-5. Помимо физиологических функций клаудин-5 и VEGF имеют большое значение в патогенезе различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований.

Цель исследования – изучить содержание клаудина-5 и VEGF в сыворотке крови больных раком яичников (РЯ) и провести анализ их клинической значимости.

Материалы и методы. Обследованы 123 больных РЯ (медиана возраста – 54 года) и 32 здоровые женщины группы контроля (медиана возраста – 54 года). Концентрацию клаудина-5 и VEGF в сыворотке крови определяли до начала лечения с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human CLDN5 (Claudin 5) ELISA Kit (Elabscience, Китай) и Human VEGF Immunoassay (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителей. Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием GraphPad Prism v. 10. Для сравнения показателей и оценки их взаимосвязей применяли непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера.

Результаты. Клаудин-5 выявлен в сыворотке крови 97 % больных РЯ и 94 % женщин группы контроля. Медиана (1-й квартиль (Q_1) – 3-й квартиль (Q_3)) содержания клаудина-5 в сыворотке крови здоровых женщин составила 0,77 (0,48–1,17) нг/мл, пациенток с РЯ – 0,95 (0,43–1,77) нг/мл. ROC-анализ информативности клаудина-5 при РЯ показал неудовлетворительную диагностическую точность модели (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,613 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,513–0,713); $p = 0,049$): при медианном пороговом уровне 0,95 нг/мл тест обладал 50 % чувствительностью и 60 % специфичностью. VEGF выявлен у всех больных РЯ и здоровых женщин, медиана (Q_1 – Q_3) содержания VEGF в сыворотке крови здоровых женщин составила 45,6 (13,3–89,09) пг/мл и была статистически значимо ниже, чем у больных РЯ – 274,7 нг/мл (199,0–472,5). ROC-анализ для РЯ показал хорошую диагностическую точность модели (AUC 0,942 (95 % ДИ 0,886–0,997); $p < 0,0001$), позволяющую использовать уровень VEGF в сыворотке крови в качестве диагностического критерия. Наилучшие показатели чувствительности и специфичности (71 и 100 % соответственно) достигнуты при пороговом уровне VEGF 226,2 пг/мл. Содержание клаудина-5 и VEGF в сыворотке крови ассоциировано с показателями прогрессирования РЯ. При этом клаудин-5 и VEGF не являются статистически значимыми прогностическими маркерами данного заболевания.

Заключение. Уровни VEGF и клаудина-5 в сыворотке крови больных РЯ статистически значимо выше, чем у женщин группы контроля, и положительно коррелируют между собой. При этом у пациенток с РЯ VEGF обладает довольно хорошими диагностическими характеристиками по сравнению со здоровыми женщинами. Уровни VEGF и клаудина-5 ассоциированы с наличием отдаленных метастазов, что свидетельствует об их потенциальной роли в прогрессировании опухоли. Тем не менее на данном этапе исследований эти маркеры не могут быть рекомендованы в качестве диагностических или прогностических критериев при РЯ и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак яичников, клаудин-5, фактор роста эндотелия сосудов, сыворотка крови, диагностика рака яичников, прогноз заболевания

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Куликова С.Е., Гугнин Ф.А. и др. Клинико-лабораторное значение растворимой формы клаудина-5 и VEGF при раке яичников. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):67–75.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-67-75>

Clinical and laboratory significance of soluble claudin-5 and VEGF in ovarian cancer

N.E. Kushlinskii^{1,2}, S.E. Kulikova^{2,3}, F.A. Gugin^{2,3}, S.Yu. Nezhdanova², A.N. Gratchev¹, D.O. Utkin³, D.A. Tsekatunov⁴, I.B. Ryzhavskaia⁴, D.N. Kushlinskii⁴, E.S. Gershtein^{1,2}, I.S. Siilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian University of Medicine; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁴Regional Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory Russia; 164 Voronezhskaya St., Khabarovsk 680035, Russia

Contacts: Nikolai Evgenievich Kushlinskii biochimia@yandex.ru

Introduction. Claudin 5 belongs to a family of transmembrane proteins mediating formation of tight junctions between cells, maintenance of cell polarity in epithelial and endothelial layers, regulation of cell membrane permeability, and control of signal transduction inside the cells. Results of a small number of studies show that vascular endothelial growth factor (VEGF) also affects formation of tight junctions, in particular through regulation of claudin 5 expression. In addition to their physiological functions, claudin 5 and VEGF play an important role in pathogenesis of various diseases including malignant neoplasms.

Aim. To study the levels of claudin 5 and VEGF in serum of patients with ovarian cancer and evaluate their clinical significance.

Materials and methods. In total, 123 patients with ovarian cancer (median age 54 years) and 32 control group healthy women (median age 54 years) were examined. Claudin 5 and VEGF levels in serum were measured prior to treatment using Human CLDN5 (Claudin 5) ELISA Kit (Elabscience, China) and Human VEGF Immunoassay (Quantikine®, R&D Systems, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. Statistical analysis of the obtained data was performed using the GraphPad Prism v. 10 software. The values were compared and their correlations quantified using nonparametric Mann–Whitney, Kruskal–Wallis tests and Spearman's rank correlation coefficient. Overall survival was analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results. Claudin 5 was found in serum of 97 % of patients with ovarian cancer and 94 % of the control group women. Median (1st quartile (Q₁) – 3rd quartile (Q₃)) level of claudin 5 in serum of healthy women was 0.77 (0.48–1.17) ng/mL, patients with ovarian cancer – 0.95 (0.43–1.77) mg/mL. ROC analysis of informational value of claudin 5 in ovarian cancer showed unsatisfactory diagnostic accuracy of the model (area under the ROC curve (AUC) 0.613 (95 % confidence interval (CI) 0.513–0.713); $p = 0.049$); for median threshold value of 0.95 ng/mL the assay had sensitivity of 50 % and specificity of 60 %. VEGF was found in all patients with ovarian cancer and healthy women; median (Q₁–Q₃) VEGF level in serum of healthy women was 45.6 (13.3–89.09) pg/mL and was statistically significantly lower than in patients with ovarian cancer: 274.7 ng/mL (199.0–472.5). ROC analysis for ovarian cancer showed good diagnostic accuracy of the model (AUC 0.942 (95 % CI 0.886–0.997); $p < 0.0001$) which allows to use serum VEGF level as a diagnostic criterion. The best results for sensitivity and specificity (71 and 100 %, respectively) were obtained at VEGF threshold level of 226.2 pg/mL. Serum claudin 5 and VEGF levels are associated with ovarian cancer progression. However, claudin 5 and VEGF are not statistically significant prognostic markers for this disease.

Conclusion. Serum levels of VEGF and claudin 5 in patients with ovarian cancer are significantly higher than in control group women and positively correlate with each other. Additionally, VEGF has relatively good diagnostic characteristics compared to healthy women of the control group. VEGF and claudin 5 levels are associated with the presence of distant metastases which points at their potential role in tumor progression. However, at this research stage, these markers cannot be recommended as diagnostic or prognostic criteria in ovarian cancer and require further study.

Keywords: ovarian cancer, claudin 5, vascular endothelial growth factor, blood serum, ovarian cancer diagnosis, disease prognosis

For citation: Kushlinskii N.E., Kulikova S.E., Gugin F.A. et al. Clinical and laboratory significance of soluble claudin-5 and VEGF in ovarian cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):67–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-67-75>

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) — одно из самых опасных онкогинекологических заболеваний, на ранних стадиях часто протекающее бессимптомно. Каждый год в мире выявляют около 300 тыс. новых случаев РЯ, и, несмотря на то, что этот вид рака занимает лишь 8-е место по частоте заболеваемости у женщин, он стоит на 5-м месте по уровню смертности [1]. Нормальная тканевая архитектура, в том числе поддерживаемая посредством клеточных контактов, играет ключевую роль в развитии и прогрессии солидных опухолей, включая РЯ. В нормальных эпителиальных клетках межклеточные контакты обеспечивают структурную целостность тканей, регулируют межклеточную адгезию и препятствуют бесконтрольной миграции клеток. Однако при злокачественной трансформации происходит нарушение целостности контактов, что способствует приобретению опухолевыми клетками локомоторного и инвазивного фенотипов [2, 3].

Одним из важных компонентов клеточных контактов является клаудин-5, относящийся к семейству клаудинов — ключевых белков плотных контактов (tight junctions, TJ) [4]. В норме он участвует в формировании барьеров между клетками, регулируя проницаемость эндотелия и эпителия. При РЯ его экспрессия может изменяться, что способствует дисфункции клеточных контактов и облегчает распространение опухолевых клеток [5, 6].

Показано, что дисрегуляция клаудина-5 ассоциирована с повышенной агрессивностью опухоли, увеличением подвижности клеток и их способностью к инвазии и метастазированию, что делает его потенциальной мишенью для терапии [7, 8]. Кроме того, уровень экспрессии данного белка рассматривается как возможный биомаркер для оценки прогноза онкологических заболеваний и эффективности терапии [9].

Ключевую роль в ангиогенезе играет также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Он стимулирует рост сосудов, а также способствует выживанию эндотелиальных клеток. VEGF стимулирует пролиферацию, миграцию и проницаемость эндотелиальных клеток, что приводит к образованию сосудистых структур, а также усиливает их проницаемость. При онкологических заболеваниях повышенный уровень этого фактора ассоциируется с агрессивным поведением опухолей и неблагоприятным прогнозом [10, 11].

Результаты немногочисленных исследований показывают, что VEGF влияет на формирование плотных межклеточных контактов, в частности регулируя экспрессию клаудина-5. Его активация запускает сигнальные пути в эндотелиальных клетках, что может привести к нарушению межклеточных контактов, включая снижение уровня клаудина-5. Это в свою очередь способствует повышению проницаемости сосудов, что играет роль как в нормальных физиологических процессах, так и в опухолевом росте [12]. Показано, что VEGF усиливает сосудистую проницаемость, в том

числе за счет воздействия на клаудин-5 [13]. В контексте опухолевой прогрессии эти два белка взаимодействуют, способствуя как неоваскуляризации, так и изменениям сосудистой проницаемости. VEGF может снижать экспрессию клаудина-5, что приводит к ослаблению барьерной функции эндотелия и облегчает метастазирование опухолевых клеток [14].

Цель исследования — анализ содержания растворимых форм клаудина-5 и VEGF в сыворотке крови при РЯ и оценка их клинической значимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 123 первичных, ранее не леченных, пациенток с РЯ (медиана возраста — 54 года), которым выполнены обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, отделении онкогинекологии Московской городской онкологической больницы № 62, отделении онкогинекологии Краевого клинического центра онкологии г. Хабаровска, и 32 здоровые женщины (медиана возраста — 54 года). Клинический диагноз всех больных подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей яичников, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2014 г.

В исследование включены пациентки с эпителиальным РЯ 3 гистологических типов: серозным (95 случаев), эндометриоидным (20 случаев) и муцинозным (8 случаев). В табл. 1 представлена характеристика исследуемой выборки.

Концентрации клаудина-5 и VEGF определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human CLDN5 (Claudin 5) ELISA Kit (Elabscience, Китай) и Human VEGF Immunoassay (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителей. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание клаудина-5 выражали в нанограммах (нг), VEGF — в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью GraphPad Prism v. 10. Для сравнения показателей и оценки их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости проводили по методу Каплана–Майера на всей выборке в целом, независимо от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Сравнение значимости различий выживаемости выполняли с помощью *log-rank*-теста. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных раком яичников

Показатель Parameter	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Гистологический тип опухоли: Histological type of tumor:	
серозный serous	95 (77)
эндометриоидный endometrioid	20 (16)
муцинозный mucinous	8 (7)
Стадия: Stage:	
I–II	36 (29)
III–IV	87 (71)
Размер опухоли: Tumor size:	
T1–2	23 (19)
T3–4	100 (81)
Наличие регионарных метастазов: Nodal status:	
N0	99 (80)
N+	24 (20)
Наличие отдаленных метастазов: Metastasis:	
M0	105 (85)
M1	18 (15)
Степень злокачественности (серозный рак): Grade (serous cancer):	
низкая low grade	11 (12)
высокая high grade	84 (88)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клаудин-5 обнаружен в сыворотке крови 119 (97 %) из 123 больных РЯ и 30 (94 %) из 32 здоровых женщин группы контроля. Медиана (1-й квартиль (Q_1) – 3-й квартиль (Q_3)) содержания клаудина-5 в сыворотке крови здоровых женщин составила 0,77 (0,48–1,17) нг/мл, пациенток с РЯ – 0,95 (0,43–1,77) нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 1).

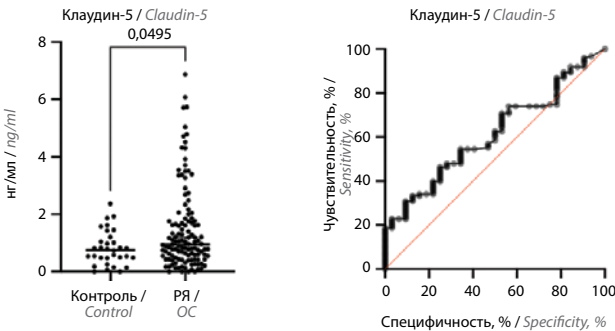


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания клаудина-5 в сыворотке крови больных раком яичников (РЯ) и женщин группы контроля. ROC-анализ информативности клаудина-5 у больных РЯ и женщин группы контроля

Fig. 1. Comparative analysis of claudin-5 levels in patients with ovarian cancer (OC) and women of the control group. ROC analysis of claudin-5 diagnostic value in OC patients and women of control group

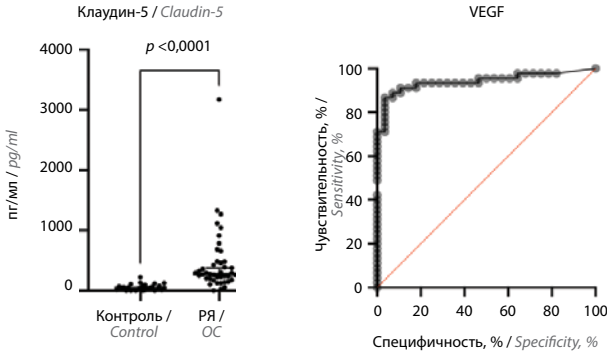


Рис. 2. Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных раком яичников (РЯ) и здоровых доноров. ROC-анализ для VEGF у больных РЯ относительно женщин группы контроля

Fig. 2. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in OC patients and healthy donors. ROC analysis of VEGF diagnostic value in with OC patients and women of control group

ROC-кривая для злокачественных опухолей яичников показывает неудовлетворительную диагностическую точность модели (AUC 0,613 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,513–0,713); $p = 0,049$), не позволяющую использовать уровень клаудина-5 в сыворотке крови в качестве надежного диагностического критерия для РЯ: наилучшее соотношение чувствительности и специфичности (55 и 66 % соответственно) достигается при пороговом уровне 0,85 нг/мл, в то время как при медианном пороговом уровне, равном 0,95 нг/мл, тест обладает 50 % чувствительностью и 60 % специфичностью.

Медиана (Q_1 – Q_3) содержания VEGF в сыворотке крови здоровых женщин составила 45,63 (13,3–89,09) пг/мл, что статистически значимо ниже, чем в группе больных РЯ – 274,7 (199,0–472,5) пг/мл ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Результаты ROC-анализа показали хорошую диагностическую точность модели (AUC 0,942 (95 % ДИ 0,886–0,997); $p < 0,0001$), позволяющую использовать уровень VEGF в сыворотке крови в качестве диагностического критерия для РЯ. Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности (71 и 100 % соответственно) достигается при пороговом уровне 226,2 пг/мл, в то время как при медианном пороговом уровне, равном 274,7 пг/мл, тест обладает всего лишь 50 % чувствительностью и 100 % специфичностью.

Результаты корреляционного анализа уровней исследуемых белков в сыворотке крови с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена показали, что уровни растворимых форм клаудина-5 и VEGF статистически значимо положительно коррелируют между собой ($r_s = 0,930$; $p < 0,0001$) (рис. 3), что может свидетельствовать о тесной взаимосвязи этих двух белков в контексте поддержания барьерной функции эндотелиальных клеток и регуляции проницаемости сосудов.

Далее проведен анализ клинической значимости клаудина-5 и VEGF при РЯ. Его результаты представлены в табл. 2 и 3.

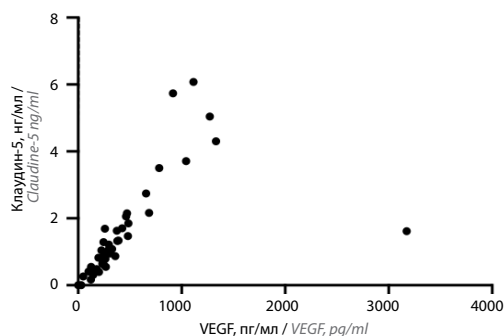


Рис. 3. Корреляционный анализ уровней клаудина-5 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных раком яичников
Fig. 3. Correlation analysis between claudin-5 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of ovarian cancer patients

Содержание клаудина-5 в сыворотке крови повышено при наличии отдаленных метастазов РЯ: медиана его содержания в 2 раза выше у пациенток с распространенным опухолевым процессом ($p = 0,012$). В то же время ассоциации содержания клаудина-5 со стадией заболевания и наличием регионарных метастазов не выявлено, что косвенно указывает на его вовлеченность только в процесс распространения опухолевых клеток в отдаленные очаги.

Уровень VEGF не зависит от возраста пациенток и гистологического типа опухоли. Его содержание несколько выше на поздних стадиях заболевания по сравнению с ранними стадиями, но различия статистически незначимы. У пациенток с регионарными и отдален-

Таблица 2. Содержание клаудина-5 в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от клинических и морфологических характеристик заболевания
Table 2. Claudin-5 levels in blood serum of ovarian cancer patients depending on clinical and morphological characteristics of the disease

Показатель Parameter	Клаудин-5, нг/мл Claudine-5, ng/ml		
	Me	Q_1-Q_3	p
Возраст, лет: Age, years: ≤54 >54	0,97 0,88	0,44–1,62 0,43–2,34	0,578
Гистологический тип опухоли: Histological type of tumor: серозный serous эндометриоидный endometrioid муцинозный mucinous	0,93 0,94 2,19	0,43–1,66 0,29–3,48 0,57–3,47	0,484
Стадия: Stage: I–II III–IV	0,81 1,04	0,49–1,73 0,43–1,85	0,492
Размер опухоли: Tumor size: T1–2 T3–4	0,79 1,08	0,41–1,64 0,50–1,86	0,240
Регионарные метастазы: Nodal status: N0 N+	0,89 1,04	0,43–1,76 0,70–1,86	0,443
Отдаленные метастазы: Distant metastases: M0 M+	0,85 1,74	0,43–1,64 0,97–2,94	0,012*
Степень злокачественности (серозный рак): Grade (serous cancer): низкая low grade высокая high grade	0,78 0,94	0,31–1,21 0,49–1,75	0,248

*Различия статистически значимы.

Примечание. Здесь и в табл. 3: Q_1 – 1-й квартиль; Q_3 – 3-й квартиль.

*The differences are statistically significant.

Note. Here and in table 3: Q_1 – the 1st quartile; Q_3 – the 3rd quartile.

Таблица 3. Содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от клинических и морфологических показателей

Table 3. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in blood serum of ovarian cancer patients depending on clinical and morphological indicators

Показатель Parameter	Уровень VEGF, пг/мл VEGF level, pg/ml		
	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Возраст, лет: Age, years: ≤54 >54	274,7 281,8	179,9–390,6 228,4–664,4	0,518
Гистологический тип опухоли: Histological type of tumor: серозный serous эндометриоидный endometrioid муцинозный mucinous	296,8 259,0 264,9	225,2–477,2 125,0–1115 105,3–476,6	0,722
Стадия: Stage: I–II III–IV	249,8 302,0	179,9–358,6 232,5–528,7	0,168
Размер опухоли: Tumor size: T1–2 T3–4	265,3 296,8	184,0–345,8 229,9–571,7	0,207
Регионарные метастазы: Nodal status: N0 N+	249,8 571,7	176,4–368,9 401,0–1125	0,0009*
Отдаленные метастазы: Distant metastases: M0 M+	249,8 571,7	173–358,6 354,7–1101	0,0015*
Степень злокачественности: Grade: низкая low высокая high	227,2 296,8	171,4–343,7 229,9–483,9	0,300

*Различия статистически значимы.
*The differences are statistically significant.

ными метастазами уровень VEGF значительно и статистически значимо выше, чем у больных без них, что подтверждает большое значение VEGF в опухолевой прогрессии. Таким образом, полученные данные указывают на потенциальную роль VEGF в качестве маркера опухолевой прогрессии при РЯ.

Для анализа отдаленных результатов лечения (показателей общей выживаемости) больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от содержания маркеров – выше или ниже медианы (0,95 нг/мл – для клаудина-5 и 274,7 пг/мл – для VEGF). Общая выживаемость больных РЯ представлена на рис. 4.

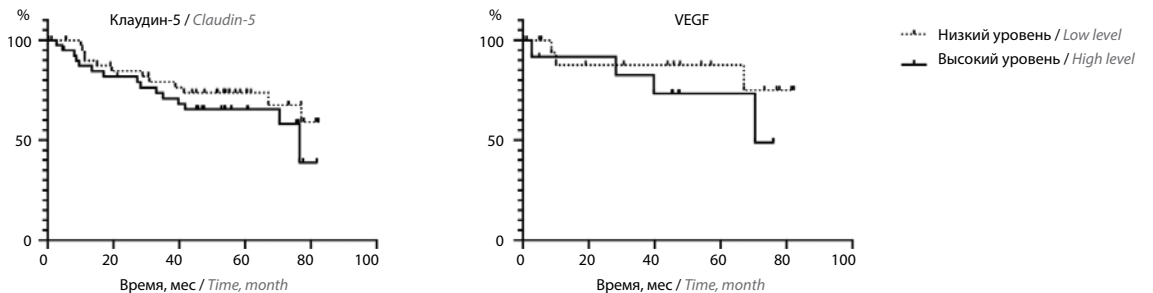


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от медианы содержания клаудина-5 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови
Fig. 4. Overall survival of ovarian cancer patients depending on the median levels of claudine-5 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum

Установлено, что клаудин-5 и VEGF не являются статистически значимыми прогностическими маркерами РЯ (отношение рисков 1,49; $p = 0,296$ и отношение рисков 2,15; $p = 0,303$ соответственно). Однако стоит отметить, что медиана выживаемости больных РЯ при уровнях клаудина-5 и VEGF выше медианы составила 76 и 70 мес соответственно, в то время как при более низком их содержании не была достигнута за весь период наблюдения (>80 мес).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клаудин-5 — трансмембранный белок, входящий в семейство клаудинов, которые являются основными компонентами плотных межклеточных контактов. В норме клаудин-5 преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках, формирующих сосудистый барьер, особенно гематоэнцефалический барьер. Его основная функция — ограничение парацеллюлярного транспорта, что важно для поддержания гомеостаза органов, таких как головной мозг. Клаудин-5 также участвует в сохранении механической целостности тканей, препятствуя бесконтрольной миграции клеток [15].

При онкологических заболеваниях экспрессия клаудина-5 меняется, однако характер ее изменения зависит от типа опухоли. Во многих солидных опухолях, таких как рак молочной железы, шейки матки и немелкоклеточный рак легкого, уровень экспрессии этого белка ниже, чем в нормальных тканях. Однако в случае глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы и феохромоцитомы уровень экспрессии клаудина-5 в опухоли повышен [6]. Стоит отметить, что экспрессия этого белка при солидных опухолях в большинстве опубликованных исследований определялась с помощью полимеразной цепной реакции или иммуногистохимического исследования, что подтверждает значимость тканевой экспрессии данного белка.

Мы изучили растворимую форму клаудина-5 в сыворотке крови больных РЯ и выявили, что сывороточный уровень этого белка значимо выше у больных РЯ по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы. Обнаружен более высокий уровень клаудина-5 у пациенток с отдаленными метастазами. Возможно, увеличение содержания растворимой формы данного белка способствует приобретению опухолевыми клетками подвижности, необходимой для отдаленного метастазирования, однако данная гипотеза требует дальнейших исследований.

Также мы проанализировали содержание ключевого регулятора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови больных РЯ и здоровых женщин. Уровень данного белка в сыворотке крови больных РЯ оказался в 5 раз выше, чем у женщин контрольной группы, что подтверждается результатами других исследований различных солидных опухолей [16]. Уровень экспрессии VEGF также был повышен при наличии регионарных и отдаленных метастазов, что соответствует опубликованным данным [17]. Известно, что высокий уровень

VEGF ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, например при гепатоцеллюлярной карциноме [18], немелкоклеточном раке легкого [19], а также при РЯ [20]. Однако в ходе анализа прогностической значимости VEGF и клаудина-5 не выявлена такая зависимость для этих белков, что, возможно, связано с относительно небольшим числом обследованных пациенток.

Прогностическая значимость клаудина-5 на сегодняшний день также неясна. Показано, что при дисфункции [21] и раке молочной железы [22], аденокарциноме поджелудочной железы [23], плоскоклеточном раке легкого, мезотелиоме, аденокарциноме желудка и увеальной меланоме высокая экспрессия клаудина-5 ассоциирована с худшими показателями общей выживаемости, в то время как при глиобластоме, гепатоцеллюлярной карциноме, аденокарциноме предстательной железы, раке щитовидной железы и тела матки высокая экспрессия этого белка, наоборот, коррелирует с более высокими показателями выживаемости [6, 24]. Высокая тканевая экспрессия клаудина-5 также является неблагоприятным прогностическим маркером в случае серозного РЯ [8]. В нашем исследовании при повышенном уровне растворимой формы данного белка также выявлена тенденция к неблагоприятному влиянию на общую выживаемость больных РЯ.

Корреляционный анализ содержания клаудина-5 и VEGF в сыворотке крови выявил значимую положительную связь между ними, что позволяет предположить синергию в механизмах их действия. Поскольку VEGF регулирует сосудистую проницаемость и ангиогенез, а клаудин-5 участвует в барьерной функции сосудов, тесная корреляция этих белков может указывать на то, что они способствуют изменению проницаемости сосудистой стенки; это важно для понимания механизмов, лежащих в основе различных сосудистых нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что растворимые формы клаудина-5 и VEGF определяются в сыворотке крови большинства больных РЯ и демонстрируют значимую корреляцию между собой. Уровень обоих маркеров был выше у пациенток с отдаленными метастазами, что указывает на их возможную роль в распространении опухолевого процесса. VEGF, в свою очередь, продемонстрировал высокую диагностическую значимость, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер опухолевой прогрессии при РЯ.

Однако в ходе исследования не выявлена статистически значимая прогностическая ценность изучаемых маркеров. Несмотря на обнаруженную связь между клаудином-5 и VEGF, их диагностическое и прогностическое значение требует дальнейшего изучения. Необходимы исследования с участием большего числа пациентов и анализ молекулярных механизмов их взаимодействия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Burke W., Barkley J., Barrows E. et al. Executive summary of the ovarian cancer evidence review conference. *Obstet Gynecol* 2023;142(1):179–95. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005211
- Schwager S.C., Taufalele P.V., Reinhart-King C.A. Cell-cell mechanical communication in cancer. *Cell Mol Bioeng* 2019;12(1):1–14. DOI: 10.1007/s12195-018-00564-x
- Dominiak A., Chelstowska B., Olejarz W., Nowicka G. Communication in the cancer microenvironment as a target for therapeutic interventions. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1232. DOI: 10.3390/cancers12051232
- Бойчук С.В., Бикиниева Ф.Ф., Копнин П.Б. Белки семейства клаудинов и их роль в патогенезе и терапии злокачественных новообразований: состояние проблемы и перспективы. *Российский онкологический журнал* 2024;29(3):258–77. DOI: 10.17816/onco636917
Boichuk S.V., Bikinieva F.F., Kopnin P.B. The claudin family of proteins in the pathogenesis and treatment of malignancies: current insights and future prospects. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Oncological Journal* 2024;29(3):258–77. (In Russ.). DOI: 10.17816/onco636917
- Greene C., Hanley N., Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS* 2019;16(1):3. DOI: 10.1186/s12987-019-0123-z
- Ling Y., Kang X., Yi Y. et al. CLDN5: from structure and regulation to roles in tumors and other diseases beyond CNS disorders. *Pharm Res* 2024;200:107075. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107075
- Huang S., Zhang J., Li Y. et al. Downregulation of claudin 5 promotes malignant progression and radioresistance through Beclin1-mediated autophagy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2023;21(1):379. DOI: 10.1186/s12967-023-04248-7
- Turunen M., Talvensaari-Mattila A., Soini Y., Santala M. Claudin-5 overexpression correlates with aggressive behavior in serous ovarian adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2009;29(12):5185–9.
- Hana C., Thaw Dar N.N., Galo Venegas M., Vulfovich M. Claudins in cancer: a current and future therapeutic target. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4634. DOI: 10.3390/ijms25094634
- Goel H.L., Mercurio A.M. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer* 2013;13(12):871–82. DOI: 10.1038/nrc3627
- Ghalebandi S., Yuzugulen J., Pranjal M.Z.I., Pourgholami M.H. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol* 2023;949:175586. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175586
- Laakkonen J.P., Lappalainen J.P., Theelen T.L. et al. Differential regulation of angiogenic cellular processes and claudin-5 by histamine and VEGF via PI3K-signaling, transcription factor SNAI2 and interleukin-8. *Angiogenesis* 2017;20(1):109–24. DOI: 10.1007/s10456-016-9532-7
- Herr D., Sallmann A., Bekes I. et al. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):210–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.002
- Bekes I., Friedl T.W., Kohler T. et al. Does VEGF facilitate local tumor growth and spread into the abdominal cavity by suppressing endothelial cell adhesion, thus increasing vascular peritoneal permeability followed by ascites production in ovarian cancer? *Mol Cancer* 2016;15:13. DOI: 10.1186/s12943-016-0497-3
- Hashimoto Y., Greene C., Munnich A., Campbell M. The CLDN5 gene at the blood-brain barrier in health and disease. *Fluids Barriers CNS* 2023;20(1):22. DOI: 10.1186/s12987-023-00424-5
- Kut C., Mac Gabhann F., Popel A.S. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *British J Cancer* 2007;97(7):978–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603923
- Komatsu H., Oishi T., Itamochi H. et al. Serum vascular endothelial growth factor – a as a prognostic biomarker for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(7):1325–32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001027
- Lacin S., Yalcin S. The Prognostic value of circulating VEGF-A level in patients with hepatocellular cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2020;19:1533033820971677. DOI: 10.1177/1533033820971677
- Kaya A., Ciledag A., Gulbay B.E. et al. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. *Respir Med* 2004;98(7):632–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2003.12.017
- Trifanescu O.G., Gales L.N., Tanase B.C. et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor and correlation with oxidative stress markers in locally advanced and metastatic ovarian cancer patients. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(1):166. DOI: 10.3390/diagnostics13010166
- Круглова Н.М., Маркова А.Г. Плотные контакты в эпителии молочной железы: возможная роль в развитии ее дисфункций. *Молекулярная медицина* 2015;3:3–7.
Kruglova N.M., Markova A.G. Tight contacts in the mammary gland epithelium: a possible role in the development of its dysfunctions. *Molekulyarnaya medicina = Molecular Medicine* 2015;3:3–7. (In Russ.).
- Escudero-Esparza A., Jiang W.G., Martin T.A. Claudin-5 is involved in breast cancer cell motility through the N-WASP and ROCK signalling pathways. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31(1):43. DOI: 10.1186/1756-9966-31-43
- Soini Y., Eskelinen M., Juvonen P. et al. Strong claudin 5 expression is a poor prognostic sign in pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(4):3803–8. DOI: 10.1007/s13277-013-1503-7
- Sakaguchi T., Suzuki S., Higashi H. et al. Expression of tight junction protein claudin-5 in tumor vessels and sinusoidal endothelium in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2008;147(1):123–31. DOI: 10.1016/j.jss.2007.07.013

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский, А.Н. Грачев, Е.С. Герштейн: разработка дизайна исследования, планирование исследования, написание текста статьи;
С.Е. Куликова, Д.А. Цекатунов, И.Б. Рыжавская, Д.Н. Кушлинский: анализ полученных данных;
Ф.А. Гугнин, С.Ю. Нежданова, Д.О. Уткин: получение данных для анализа;
И.С. Стилиди: обсуждение дизайна исследования, анализ результатов.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii, A.N. Gratchev, E.S. Gershtein: development of the design of the study, planning the study, article writing;
S.E. Kulikova, D.A. Tsekatonov, I.B. Ryzhavskaia, .N. Kushlinskii: analysis of the obtained data;
F.A. Gugnin, S.Yu. Nezhdanova, D.O. Utkin: obtaining data for analysis;
I.S. Stilidi: discussion of study design and analysis of the results.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

С.Е. Куликова / S.E. Kulikova: <https://orcid.org/0009-0000-1463-4563>

Ф.А. Гугнин / F.A. Guginin: <https://orcid.org/0009-0007-5435-2123>

С.Ю. Нежданова / S.Yu. Nezhdanova: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>

А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>

Д.О. Уткин / D.O. Utkin: <https://orcid.org/0000-0002-6620-2073>

Д.А. Цекатунов / D.A. Tsekatunov: <https://orcid.org/0009-0007-1561-9681>

И.Б. Рыжавская / I.B. Ryzhavskaya: <https://orcid.org/0009-0005-7572-6118>

Д.Н. Кушлинский / D.N. Kushlinskiy: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>

Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

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 пациентки 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, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.