



Оригинальная статья

Повышенные уровни растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови – неблагоприятный прогностический фактор при эпителиальном раке яичников

Кушлинский Д.Н.^{1,2} • Ковалева О.В.³ • Куликова А.С.³ • Нежданова С.Ю.⁴ •
Грачев А.Н.^{3,5} • Герштейн Е.С.^{3,4} • Стилиди И.С.³ • Кушлинский Н.Е.^{3,4}

Актуальность. Рак яичников – одно из самых агрессивных гинекологических онкологических заболеваний с высоким уровнем смертности, обусловленным поздней диагностикой и высокой частотой резистентности к стандартным методам терапии. Результаты исследований позволяют рассматривать растворимую форму галектина-3 как потенциально значимый биомаркер злокачественных опухолей разных локализаций. Его повышенное содержание в сыворотке крови пациентов часто ассоциировано с агрессивностью опухоли, риском метастазирования, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем данные о его роли и диагностической значимости при раке яичников остаются ограниченными и противоречивыми.

Цель – анализ диагностической и прогностической значимости растворимой формы галектина-3 у пациенток с различными новообразованиями яичников.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 176 пациенток с опухолями яичников и 20 здоровых доноров, проходивших обследование и лечение в период с января 2017 по декабрь 2024 г. в ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края. Диагноз у всех пациенток подтвержден морфологическим исследованием опухолевой ткани, выполненным в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей женской репродуктивной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2020). Концентрацию растворимой формы галектина-3 определяли в сыворотке крови, взятой до начала специфического лечения,

с использованием набора Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) по стандартной методике. Анализ осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) согласно протоколу производителя.

Результаты. Из 176 пациенток у 116 были эпителиальные злокачественные опухоли яичников (ЗЭОЯ), у 6 – неэпителиальные злокачественные опухоли яичников (ЗНЕОЯ), у 32 – доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ), у 22 – пограничные опухоли яичников (ПОЯ). У здоровых женщин (контрольная группа) медианный уровень галектина-3 составил 8,02 нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с пациентками с ЗЭОЯ (10,35 нг/мл) ($p = 0,0219$). В группе ДОЯ медианный уровень галектина-3 составил 7,43 нг/мл, у пациенток с ПОЯ – 7,22 нг/мл, а в группе ЗНЕОЯ – 5,49 нг/мл ($p > 0,999$ для всех сравнений с группой контроля). По результатам ROC-анализа диагностическая значимость галектина-3 для ЗЭОЯ оценена как умеренная: площадь под кривой (AUC) составила 0,702 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,585–0,818 ($p = 0,004$). При пороговом значении концентрации галектина-3, равном 8,84 нг/мл, чувствительность теста была 62,93%, специфичность – 65%. При использовании медианного значения в качестве порога чувствительность снижалась до 50%, при этом специфичность повышалась до 75%. Уровень галектина-3 статистически значимо зависел от возраста пациенток: у женщин старше 57 лет медиана составила 11,69 нг/мл, что значительно выше по сравнению с пациентками в возрасте 57 лет и младше – 9,03 нг/мл ($p = 0,009$). Анализ ассоциации содержания галектина-3 в зависимости от клинико-морфологических параметров

(размер опухоли, стадия заболевания, распространенность опухолевого процесса) закономерностей не выявил. В зависимости от гистологического типа эпителиальных опухолей медианные уровни галектина-3 колебались от 9,64 нг/мл (серозные) до 13,18 нг/мл (светлоклеточные), но различия были статистически не значимы ($p = 0,358$). В однофакторном и многофакторном анализе повышенный уровень галектина-3 был значимым фактором неблагоприятного прогноза (отношение рисков (ОР) 2,246, $p = 0,046$ и ОР 1,137, $p = 0,017$ соответственно).

Заключение. При ЗЭОЯ отмечено повышение содержания растворимой формы галектина-3, что указывает на перспективность использования анализа его содержания как дополнительного биомаркера для диагностики. Высокое содержание данного белка в сыворотке крови является фактором неблагоприятного прогноза при ЗЭОЯ.

Ключевые слова: опухоли яичников, злокачественные эпителиальные опухоли яичников, галектин-3, сыворотка крови, прогностический фактор

Для цитирования: Кушлинский ДН, Ковалева ОВ, Куликова АС, Нежданова СЮ, Грачев АН, Герштейн ЕС, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Повышенные уровни растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови – неблагоприятный прогностический фактор при эпителиальном раке яичников. Альманах клинической медицины. 2025;53(3). doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-011.

Поступила 27.05.2025; доработана 03.07.2025; принята к публикации 14.07.2025; опубликована онлайн 25.07.2025



Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии¹; зав. отделением онкогинекологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>

✉ 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация. E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaeva@gmail.com

Куликова Анастасия Станиславовна – врач клинической лабораторной диагностики консультативно-диагностического центра³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-3818>. E-mail: keenaret@gmail.com

Нежданова Светлана Юрьевна – соискатель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования⁴;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>. E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей³; профессор, Центр молекулярной и клеточной биологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра³; кафедра клинической биохимии

и лабораторной диагностики⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра³; заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

² КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; 680042, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

⁵ Сколковский институт науки и технологии, территория Инновационного центра «Сколково»; 121205, г. Москва, Большой бульвар, 30–1, Российская Федерация

Рак яичников занимает одно из ведущих мест среди онкогинекологических заболеваний и остается одной из основных причин смерти женщин с опухолями репродуктивной системы. Наиболее агрессивной формой является эпителиальный рак яичников, который часто обнаруживают на поздних стадиях из-за отсутствия специфических симптомов и надежных биомаркеров ранней диагностики [1]. Несмотря на прогресс в хирургическом лечении и химиотерапии, пятилетняя выживаемость остается низкой, что подчеркивает необходимость поиска новых молекулярных мишеней и прогностических маркеров.

Галектин-3 представляет собой белок массой около 30 кДа из семейства β -галактозид-связывающих лектинов, кодируемый геном *LGALS3*, расположенным на хромосоме 14 (14q21–q22) [2]. Этот белок обладает уникальной структурой: он состоит из С-концевого карбогидрат-распознающего домена (CRD), отвечающего за связывание с β -галактозидами, и N-концевого домена, участвующего в олигомеризации и межмолекулярных взаимодействиях [3]. Галектин-3 обнаруживается как внутри клетки (в цитоплазме и ядре), так и во внеклеточной среде в растворимой форме. Его многофункциональность обуславливает широкий спектр биологических эффектов. Известно, что в нормальных физиологических условиях галектин-3 участвует в регуляции клеточной адгезии, пролиферации, апоптоза, воспаления, ангиогенеза и иммунного ответа. Он играет важную роль в ремоделировании тканей и заживлении

ран, модулирует активацию макрофагов, влияет на поведение Т-клеток, а также может участвовать в процессах эндоцитоза и секреции [4].

В условиях злокачественного роста галектин-3 проявляет выраженные проопухолевые свойства: ингибирует апоптоз, особенно при цитоплазматической локализации, способствует пролиферации и инвазии опухолевых клеток, стимулирует ангиогенез и подавляет противоопухолевую активность иммунной системы [5]. Внеклеточный растворимый галектин-3 взаимодействует с поверхностными рецепторами клеток, такими как интегрины и CD-антигены, активируя сигнальные пути, включая MAPK и PI3K/Akt, которые способствуют росту и выживанию опухоли [6, 7].

В клинической практике растворимая форма галектина-3 рассматривается как потенциально значимый биомаркер. Уровень его в крови повышен при раке щитовидной, молочной и поджелудочной желез, легкого и толстой кишки [8–10]. Повышенное содержание галектина-3 коррелирует с агрессивностью опухоли, риском метастазирования, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом [11]. При эпителиальном раке яичников также наблюдается повышенная экспрессия галектина-3 как в ткани опухоли, так и в плазме крови пациенток [12]. При этом галектин-3 может продуцироваться как опухолевыми клетками, так и элементами опухолевой стромы, в том числе ассоциированными с опухолью макрофагами [13]. Галектин-3 способствует инвазии клеток в мезотелий, активации фибробластов, усилению ангиогенеза и формированию иммунодепрессивной микросреды, способствуя тем



самым росту и прогрессированию опухоли [14, 15]. Его воздействие на компоненты врожденного и адаптивного иммунитета способствует снижению эффективности противоопухолевого иммунного надзора, в частности за счет ингибирования активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-клеток [16].

Повышенный уровень тканевой экспрессии галектина-3 при раке яичников ассоциирован с низкой общей выживаемостью больных, увеличенной резистентностью к химиотерапии, особенно препаратам платины, и повышенным риском рецидивов [17, 18]. Уровень содержания растворимой формы данного белка при раке яичников не исследован. Предполагается, что использование этого маркера в сочетании с другими биологическими молекулами, такими как СА-125 и HE4, позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностических тестов, а также более точно оценить прогноз у конкретного пациента [19].

С учетом центральной роли галектина-3 в патогенезе злокачественных опухолей белок рассматривается как перспективная терапевтическая мишень. Разрабатываются различные подходы к его ингибированию, включая моноклональные антитела, малые молекулы, блокирующие связывание с углеводами, и ингибиторы, действующие на сигнальные пути, активируемые галектином-3 [20]. Предполагается, что комбинированная терапия с участием ингибиторов галектина-3 может повысить чувствительность опухоли к стандартному лечению и снизить вероятность метастазирования.

Цель данной работы – анализ диагностической и прогностической значимости растворимой формы галектина-3 у пациенток с различными новообразованиями яичников.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 176 пациенток с опухолями яичников и 20 здоровых доноров, проходивших обследование и лечение в период с января 2017 по декабрь 2024 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол № 12 от 10.12.2024). Клинический диагноз у всех пациенток подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей женской репродуктивной системы

(Всемирная организация здравоохранения, 2020). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 78 лет, наличие морфологически подтвержденного диагноза, подписанное пациенткой информированное согласие на использование ее медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях. Критерий исключения – наличие острых воспалительных и инфекционных заболеваний. В группу сравнения вошли 20 здоровых женщин без соматических и острых заболеваний, а также обострения хронических заболеваний на момент обследования.

Концентрацию растворимой формы галектина-3 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в нанограммах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Статистический анализ проведен с использованием программы GraphPad Prism 10.0. Анализ ассоциации клиничко-морфологических характеристик (стадия заболевания, размер опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов) и уровня содержания галектина-3 проводили с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода (оценка его чувствительности и специфичности) выполняли с помощью построения ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) и вычисления площади под ними (англ. area under the curve, AUC). Для анализа общей выживаемости больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от медианы содержания галектина-3 в сыворотке крови. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана – Мейера. Период наблюдения составил временной интервал с момента операции до смерти пациента или его последнего посещения врача. Сравнение статистической значимости различий осуществляли при использовании логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

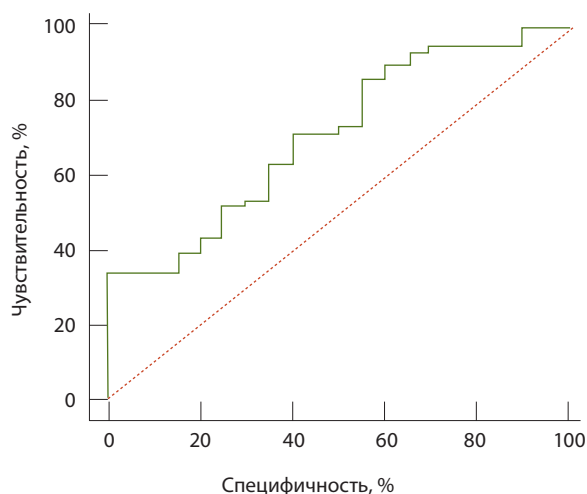


Рис. 1. ROC-анализ диагностической значимости растворимой формы галектина-3 в сыворотке больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников

Результаты

В исследование включены 116 пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников (ЗЭОЯ) (медиана возраста – 55 лет), 6 больных со злокачественными неэпителиальными опухолями яичников (ЗНЭОЯ) (медиана возраста – 44 года), 32 пациентки с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) (медиана возраста – 51 год), 22 больные с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) (медиана возраста – 44 года) и 20 здоровых доноров (медиана возраста – 54 года).

Наиболее высокие значения галектина-3 зафиксированы у пациенток с ЗЭОЯ, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе. В то же время в группе ЗНЭОЯ медианный уровень галектина-3 оказался самым низким (табл. 1).

По результатам ROC-анализа, проведенного для группы ЗЭОЯ, диагностическая значимость

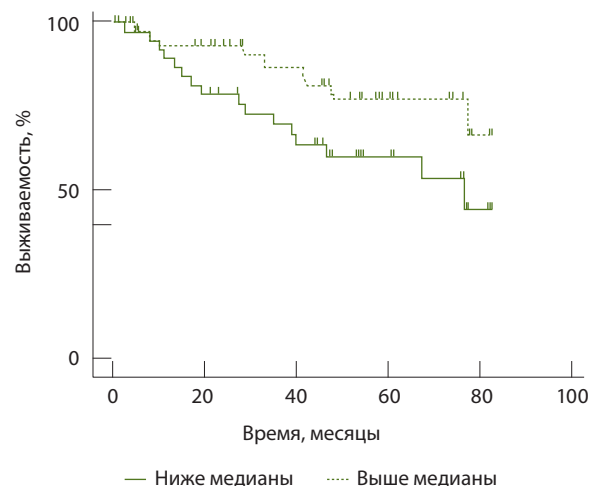


Рис. 2. Общая выживаемость больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников в зависимости от содержания растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови (отношение рисков 2,246; $p = 0,046$)

растворимой формы галектина-3 оценивается как умеренная: AUC составила 0,702 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,585–0,818, $p = 0,004$ (рис. 1). При пороговом значении концентрации галектина-3, равной 8,84 нг/мл, чувствительность теста была 62,93%, а специфичность – 65%. При использовании медианного значения в качестве порогового уровня маркера чувствительность снижается до 50%, при этом специфичность повышается до 75%.

Результаты анализа клинической значимости растворимой формы галектина-3 обобщены в табл. 2. Показано, что уровень галектина-3 статистически значимо зависит от возраста пациенток: у женщин старше 57 лет медиана маркера составила 11,69 нг/мл, что значительно выше по сравнению с больными в возрасте 57 лет и младше – 9,03 нг/мл ($p = 0,009$). Для остальных параметров статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 1. Сравнительный анализ содержания галектина-3 у больных с опухолями яичников и у здоровых доноров

Группа	Число наблюдений, абс.	Галектин-3, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	Значение p^*
Контроль	20	8,02 (5,61; 10,83)	–
Доброкачественные опухоли яичников	32	7,43 (5,24; 10,40)	$> 0,999$
Пограничные опухоли яичников	22	7,22 (6,05; 12,27)	$> 0,999$
Злокачественные эпителиальные опухоли яичников	116	10,35 (7,68; 14,48)	0,021
Злокачественные неэпителиальные опухоли яичников	6	5,49 (4,78; 10,93)	$> 0,999$

Данные представлены в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3)

* Сравнение относительно контрольной группы



В зависимости от гистологического типа эпителиальных опухолей медианные уровни галектина-3 колебались от 9,64 нг/мл (серозные) до 13,18 нг/мл (светлоклеточные), но различия были статистически не значимы ($p = 0,358$).

Что касается прогностической значимости растворимой формы галектина-3 при ЗЭОЯ, в однофакторном анализе повышенный уровень маркера был значимо ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятного исхода: отношение рисков (ОР) составило 2,246 (95% ДИ 1,020–4,946), $p = 0,046$ (рис. 2).

В многофакторном анализе, учитывающем влияние других прогностических факторов (стадия заболевания, наличие отдаленных и регионарных метастазов, гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки), галектин-3 также сохранил свою значимость как независимый прогностический маркер при ЗЭОЯ: ОР составило 1,137 (95% ДИ 1,020–1,266), $p = 0,017$.

Обсуждение

Представленное исследование посвящено клинической значимости растворимой формы галектина-3 при новообразованиях яичников. Полученные нами данные подтверждают важную роль растворимой формы галектина-3 как потенциального диагностического и прогностического маркера при опухолях яичников, особенно при злокачественных эпителиальных формах. Установлено, что уровень галектина-3 в сыворотке крови пациенток с ЗЭОЯ до лечения статистически значимо превышает таковой у здоровых женщин группы контроля, а также у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными неэпителиальными опухолями яичников. ROC-анализ подтвердил умеренную диагностическую значимость галектина-3, позволяя рассматривать его как дополнительный биохимический маркер в диагностике злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения.

Следует отметить, что в целом исследования, посвященные тканевой экспрессии галектина-3 при раке яичников, демонстрируют противоречивые результаты – как повышение, так и снижение уровня белка по сравнению с нормальной тканью яичника [21, 22]. Исследований, посвященных растворимой форме галектина-3 при раке яичников, в литературе не представлено. Для опухолей других локализаций показано, что содержание растворимой формы галектина-3 повышено у пациентов с почечно-клеточным раком [23], колоректальным раком [24] и при злокачественных новообразованиях костей [25, 26], что подтверждает

Таблица 2. Содержание растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови больных злокачественными эпителиальными опухолями яичников в зависимости от клинических и морфологических характеристик заболевания

Характеристика	Галектин-3, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	Значение p*
Возраст:		
≤ 57 лет	9,03 (7,48; 12,18)	0,009
> 57 лет	11,69 (8,44; 15,59)	
Гистологический тип опухоли:		
серозная	9,64 (7,66; 14,71)	0,358
муцинозная	12,01 (9,03; 16,89)	
эндометриоидная	9,86 (7,44; 12,71)	
светлоклеточная	13,18 (11,69; 15,58)	
Стадия:		
I–II	10,43 (7,27; 13,18)	0,322
III–IV	10,27 (7,93; 15,19)	
Размер опухоли (T):		
T1–T2	10,51 (7,23; 13,95)	0,377
T3–T4	10,22 (8,03; 14,91)	
Наличие регионарных метастазов (N):		
N0	10,21 (7,75; 13,79)	0,760
N+	11,46 (6,71; 15,53)	
Наличие отдаленных метастазов (M):		
M0	10,21 (7,72; 13,79)	0,386
M+	11,98 (7,57; 16,49)	
Степень злокачественности:		
низкая	11,04 (7,41; 13,91)	0,942
высокая	10,27 (7,75; 14,78)	
Наличие асцита (A):		
A-	11,12 (7,81; 13,48)	0,733
A+	10,35 (7,78; 15,42)	
Локализация:		
односторонняя	11,26 (7,57; 14,97)	0,798
двусторонняя	9,59 (8,02; 13,65)	

Данные представлены в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3)

* Критерий Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса

проопухолевую функцию растворимой формы данного белка.

При анализе клинической значимости растворимой формы галектина-3 мы не выявили ассоциации его содержания с критериями опухолевой прогрессии, а именно со стадией заболевания



и распространенностью опухолевого процесса. При этом данные литературы, посвященные изучению механизмов функционирования данного белка, свидетельствуют о его вовлеченности в процессы инвазии и миграции [7, 27]. Для ряда злокачественных новообразований, например для колоректального рака, показано изменение содержания его растворимой формы при учете регионарного метастазирования [28], но не отмечено его связи со стадией заболевания [29].

На основании анализа выживаемости установлено, что повышенный уровень галектина-3 ассоциирован с менее благоприятным прогнозом, а по данным многофакторного анализа, он выступает в качестве независимого прогностического фактора. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в литературе, и подтверждают неблагоприятную прогностическую значимость данного белка [18]. Эти результаты подчеркивают целесообразность включения оценки уровня растворимой формы галектина-3 в комплексную диагностическую / прогностическую панель у больных с опухолями яичников, особенно в сочетании с другими биохимическими маркерами сыворотки крови, такими как СА-125 и НЕ4.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выборка была относительно небольшой, что может ограничивать воспроизводимость результатов. Во-вторых, экспрессия галектина-3 оценивалась лишь на уровне сыворотки крови, без учета возможной динамики в процессе лечения. Не проводилось сравнение с другими клинически значимыми маркерами, такими как

СА125 и НЕ4. Результаты будущих проспективных исследований с включением большего количества пациенток и более длительным периодом наблюдения, а также изучения молекулярных механизмов участия галектина-3 в патогенезе и прогрессии эпителиального рака яичников могут способствовать разработке новых терапевтических подходов с использованием ингибиторов этого протеина.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль галектина-3 в патогенезе опухолей яичников и его потенциальную значимость как диагностического и прогностического маркера, особенно при злокачественных эпителиальных формах этих новообразований. Повышение уровня растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови ассоциируется с наличием злокачественного процесса и отражает агрессивность опухоли и неблагоприятный прогноз течения заболевания. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования галектина-3 в клинической практике для повышения точности диагностики, стратификации риска и оценки прогноза у пациенток с опухолями яичников. Включение этого маркера в состав мультифакторных моделей будет способствовать более индивидуализированному подходу к ведению больных. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов действия галектина-3 и оценку эффективности его ингибирования, открывают перспективы для разработки новых методов таргетной терапии и повышения эффективности существующего лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди – концепция, дизайн исследования, редактирование текста; О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Е.С. Герштейн – статистический анализ полученных данных, написание статьи; Д.Н. Кушлинский – лечение больных, проведение операций, анализ отдаленных результатов лечения; А.С. Куликова, С.Ю. Нежданова – сбор материала, подготовка биологических образцов, анализ полученных данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Tavares V, Marques IS, Melo IG, Assis J, Pereira D, Medeiros R. Paradigm shift: A comprehensive review of ovarian cancer management in an era of advancements. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1845. doi: 10.3390/ijms25031845.
2. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
3. Kim SJ, Chun KH. Non-classical role of galectin-3 in cancer progression: Translocation to nucleus by carbohydrate-recognition independent manner. *BMB Rep.* 2020; 53(4):173–180. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.020.
4. Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, Patterson RJ, Wang JL, Arnoys EJ. Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(2):181–189. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.005.
5. Farhad M, Rolig AS, Redmond WL. The role of galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression with-



- in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1434467. doi: 10.1080/2162402X.2018.1434467.
6. Sedlář A, Trávníčková M, Bojarová P, Vlachová M, Slámová K, Křen V, Bačáková L. Interaction between galectin-3 and integrins mediates cell-matrix adhesion in endothelial cells and mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5144. doi: 10.3390/ijms22105144.
 7. Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozłowski EO, Stelling MP, Pavão MS. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol*. 2014;4:138. doi: 10.3389/fonc.2014.00138.
 8. Shafiq A, Moore J, Suleman A, Faiz S, Farooq O, Arshad A, Tehseen M, Zafar A, Ali SH, Din NU, Loya A, Siddiqui N, Rehman FK. Elevated soluble galectin-3 as a marker of chemotherapy efficacy in breast cancer patients: A prospective study. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:4824813. doi: 10.1155/2020/4824813.
 9. Torres-Martínez S, Calabuig-Fariñas S, Moreno-Manuel A, Bertolini G, Herreros-Pomares A, Escorihuela E, Duréndez-Saéz E, Guijarro R, Blasco A, Roz L, Camps C, Jantus-Lewintre E. Soluble galectin-3 as a microenvironment-relevant immunoregulator with prognostic and predictive value in lung adenocarcinoma. *Mol Oncol*. 2024;18(1):190–215. doi: 10.1002/1878-0261.13505.
 10. Guo Y, Shen R, Yu L, Zheng X, Cui R, Song Y, Wang D. Roles of galectin 3 in the tumor microenvironment and tumor metabolism (Review). *Oncol Rep*. 2020;44(5):1799–1809. doi: 10.3892/or.2020.7777.
 11. Karlsson V, Stål E, Stoopendahl E, Ivarsson A, Lefler H, Lycke M, Sundqvist M, Sundfeldt K, Christenson K, Bernson E. Elevated galectin-3 levels in the tumor microenvironment of ovarian cancer – implication of ROS mediated suppression of NK cell antitumor response via tumor-associated neutrophils. *Front Immunol*. 2024;15:1506236. doi: 10.3389/fimmu.2024.
 12. Zhao Q, Guo X, Nash GB, Stone PC, Hilken S, Rhodes JM, Yu LG. Circulating galectin-3 promotes metastasis by modifying MUC1 localization on cancer cell surface. *Cancer Res*. 2009;69(17):6799–6806. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1096.
 13. Labrie M, De Araujo LOF, Communal L, Mes-Masson AM, St-Pierre Y. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers. *Sci Rep*. 2017;7(1):13244. doi: 10.1038/s41598-017-13802-5.
 14. Kang HG, Kim DH, Kim SJ, Cho Y, Jung J, Jang W, Chun KH. Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget*. 2016;7(42):68229–68241. doi: 10.18632/oncotarget.11920.
 15. Oishi T, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Shimada M, Takahashi M, Shimogai R, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Galectin-3 may contribute to cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1040–1046. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00916.x.
 16. Kouo T, Huang L, Pucsek AB, Cao M, Solt S, Armstrong T, Jaffee E. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):412–423. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150.
 17. Wang D, You D, Li L. Galectin-3 regulates chemotherapy sensitivity in epithelial ovarian carcinoma via regulating mitochondrial function. *J Toxicol Sci*. 2019;44(1):47–56. doi: 10.2131/jts.44.47.
 18. Kim MK, Sung CO, Do IG, Jeon HK, Song TJ, Park HS, Lee YY, Kim BG, Lee JW, Bae DS. Overexpression of galectin-3 and its clinical significance in ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):352–358. doi: 10.1007/s10147-011-0190-x.
 19. Englisz A, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A. Evaluation of the potential diagnostic utility of the determination of selected immunological and molecular parameters in patients with ovarian cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1714. doi: 10.3390/diagnostics13101714.
 20. Ahmed R, Anam K, Ahmed H. Development of galectin-3 targeting drugs for therapeutic applications in various diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8116. doi: 10.3390/ijms24098116.
 21. Lee JH, Zhang X, Shin BK, Lee ES, Kim I. Mac-2 binding protein and galectin-3 expression in mucinous tumours of the ovary: An annealing control primer system and immunohistochemical study. *Pathology*. 2009;41(3):229–233. doi: 10.1080/00313020902756279.
 22. Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Smycz-Kubańska M, Englisz A, Janusz A, Królewska-Daszczyńska P, Wendlocha D. The role of galectins 1, 3, 7, 8 and 9 as potential diagnostic and therapeutic markers in ovarian cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(5):166. doi: 10.3892/mmr.2022.12682.
 23. Ковалева ОВ, Грачев АН, Басов АГ, Бежанова СД, Зыбина НН, Матвеев ВБ, Кушлинский НЕ. Прогностическая значимость комплексной оценки растворимых форм галектина-3 и KISS1 при светлоклеточном почечно-клеточном раке. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024;69(6):251–256. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-6-251-256.
 24. Ковалева ОВ, Кузьмин ЮБ, Алферов АА, Грачев АН, Кочкина СО, Акуленко ЛВ, Зыбина НН, Янушевич ОО, Мамедли ЗЗ, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Сывороточные галектины-3 и -9 и клинико-морфологические характеристики колоректального рака. *Технологии живых систем*. 2023;20(3):17–24. doi: 10.18127/j20700997-202303-03.
 25. Balan V, Wang Y, Nangia-Makker P, Kho D, Bajaj M, Smith D, Heilbrun L, Raz A, Heath E. Galectin-3: A possible complementary marker to the PSA blood test. *Oncotarget*. 2013;4(4):542–549. doi: 10.18632/oncotarget.923.
 26. Кушлинский НЕ, Ковалева ОВ, Прищеп ПЛ, Зыбина НН, Юришич В, Алферов АА, Кузьмин ЮБ, Горячева ИО, Кузнецов ИН, Булычева ИВ, Варфоломеева СР, Сушенцов ЕА, Герштейн ЕС, Рогожин ДВ, Янушевич ОО, Стилиди ИС. Галектин-3 в сыворотке крови больных опухолями костей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):68–77. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-68-77.
 27. Li S, Pritchard DM, Yu LG. Galectin-3 promotes secretion of proteases that decrease epithelium integrity in human colon cancer cells. *Cell Death Dis*. 2023;14(4):268. doi: 10.1038/s41419-023-05789-x.
 28. Wu KL, Huang EY, Yeh WL, Hsiao CC, Kuo CM. Synergistic interaction between galectin-3 and carcinoembryonic antigen promotes colorectal cancer metastasis. *Oncotarget*. 2017;8(37):61935–61943. doi: 10.18632/oncotarget.18721.
 29. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Nakajima T, Chida S, Noda M, et al. Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep*. 2016;5(2):203–207. doi: 10.3892/br.2016.696.



Increased serum galectin-3 levels is an unfavorable prognostic factor in epithelial ovarian cancer

D.N. Kushlinskiy^{1,2} • O.V. Kovaleva³ • A.S. Kulikova³ •
S.Yu. Nezhdanova⁴ • A.N. Gratchev^{3,5} • E.S. Gershtein^{3,4} •
I.S. Stilidi³ • N.E. Kushlinskii^{3,4}

Background: Ovarian cancer is one of the most aggressive gynecological malignancies with a high mortality rate related to delayed diagnosis and high rates of resistance to conventional therapies. Results of clinical trials indicate that soluble galectin-3 could be considered as a potentially significant biomarker for malignant neoplasms of various locations. Its increased serum levels are frequently associated with aggressive tumors, risk of metastasis, resistance to therapy, and poor prognosis. However, data on its role and diagnostic value in ovarian cancer remains limited and contradictory.

Aim: To analyze the diagnostic and prognostic value of the soluble galectin-3 in patients with various ovarian neoplasms.

Methods: This retrospective study included 176 patients with ovarian tumors and 20 healthy donors who were examined and treated from January 2017 to December 2024 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and Khabarovsk Territory Regional Clinical Center of Oncology. In all patients, the diagnosis was confirmed by morphological examination of the tumor according to the 2020 World Health Organization (WHO) Classification of Female Genital Tumors. Serum levels of soluble galectin-3 were measured in samples obtained before the initiation of specific treatment with the Human Galectin-3 Quantikine ELISA enzyme immunoassay kit (R&D Systems, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. Measurements were performed on a BEP 2000 Advance automated enzyme immunoassay analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) according to the manufacturer's specifications.

Results: One hundred and sixteen patients (116/176) had epithelial ovarian cancer (EOC), 6/176 had non-epithelial ovarian cancer (NEOC), 32/176 were diagnosed with benign ovarian tumors (BOT), and 22/176 with borderline ovarian tumors (BLOT). In the healthy controls, the median galectin-3 level was 8.02 ng/mL being significantly lower than that in the patients with EOC (10.35 ng/mL) ($p = 0.0219$). In the BOT group, the median galectin-3 level was 7.43 ng/mL, in the BLOT group 7.22 ng/mL, and in

the NEOC group 5.49 ng/mL ($p > 0.999$ for all comparisons to the control group). The ROC analysis demonstrated a moderate diagnostic significance of galectin-3 for EOC, with the area under the curve (AUC) of 0.702 and 95% confidence interval (CI) of 0.585 to 0.818 ($p = 0.004$). With a threshold value of galectin-3 concentration of 8.84 ng/mL, the test sensitivity was 62.93% and specificity 65%. If the median value were used as a cutoff, the sensitivity decreased to 50%, while the specificity increased to 75%. In the EOC group the galectin-3 levels were significantly associated with the patients age, in those above 57 of age its median value was 11.69 ng/mL, being significantly higher compared to the patients ≤ 57 years of age (9.03 ng/mL, $p = 0.009$). No associations were found between galectin-3 levels and other clinical and morphological characteristics, such as tumor size, disease stage, cancer spreading / metastasis). Depending on the histological type of epithelial tumors, median galectin-3 levels ranged from 9.64 ng/mL (serous type) to 13.18 ng/mL (clear cell type), but the differences were not significant ($p = 0.358$). In the univariate and multivariate analysis, elevated galectin-3 levels were significant predictors of unfavorable outcome (hazard ratio [HR]: 2.246, $p = 0.046$ and HR: 1.137, $p = 0.017$, respectively).

Conclusion: Elevated soluble galectin-3 levels is a predictor of unfavorable prognosis in EOC. High serum concentration of this protein may be a promising additional diagnostic marker for EOC.

Key words: ovarian tumors, epithelial ovarian cancer, galectin-3, serum, prognosis

For citation: Kushlinskiy DN, Kovaleva OV, Kulikova AS, Nezhdanova SYu, Gratchev AN, Gershtein ES, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Increased serum galectin-3 levels is an unfavorable prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(3). doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-011.

Received 27 May 2025; revised 3 July 2025; accepted for publication 14 July 2025; published online 25 July 2025

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

N.E. Kushlinskii, I.S. Stilidi, the study concept and design, text editing; O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, E.S. Gershtein, statistical analysis, text writing; D.N. Kushlinskiy, patient management, including surgery, analysis of long-term treatment outcomes; A.S. Kulikova, S.Yu. Nezhdanova, data collection, biological sample preparation, data analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Dmitry N. Kushlinskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology¹; Head of the Department of Oncogynecology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418> ✉ Ul. Muravyova-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Anastasiia S. Kulikova – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Consultative and Diagnostic Center³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-3818>. E-mail: keenaret@gmail.com

Svetlana Yu. Nezhdanova – Applicant, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>. E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Alexei N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Head of the Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology³; Professor, Center for Molecular and Cellular Biology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Elena S. Gershtein – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center³; Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center³; Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

¹ Far Eastern State Medical University; ul. Muravyova-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

² Khabarovsk Territory Regional Clinical Center of Oncology; Voronezhskoe shosse 164, Khabarovsk, 680042, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine; ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russian Federation

⁵ Skolkovo Institute of Science and Technology, Skolkovo Innovation Center Territory; Bolshoy bulvar 30–1, Moscow, 121205, Russian Federation