

УДК 616.379-008.64-021.6:618.14-006.66]-092.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-129-136>

Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте аденокарциномы тела матки и их сочетании

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Котиева И.М., Шапошников А.В., Морозова М.И.

*Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63*

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследовать содержание инсулиноподобных факторов роста (IGF) 1 и 2, их белков-переносчиков IGFBP-1 и IGFBP-2 в печени крыс с сахарным диабетом, аденокарциномой Герена и при их сочетании.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 64 белых беспородных крысах обоего пола, которые были разделены на 4 группы по 8 особей: 1-я – интактные животные, 2-я – животные с экспериментальным диабетом, 3-я – животные с подкожной перевивкой карциномы Герена, 4-я – животные с экспериментальным диабетом и с подкожной перевивкой опухоли Герена. В работе осуществляли биохимический, иммуноферментный и статистический анализы.

Результаты. В печени беспородных крыс установлена половая специфичность содержания инсулиноподобных факторов роста и IGFBP-1: у самцов уровень IGF-1, IGF-2 и IGFBP-1 оказался ниже, чем у самок. Развитие сахарного диабета и рост перевивной карциномы Герена в самостоятельных вариантах приводили к изменению половых особенностей изученных компонентов в печени крыс.

Заключение. Рост карциномы Герена и сахарный диабет вызывают разнонаправленные изменения IGF и IGFBP в печени самок, но однонаправленные – в печени самцов. В результате развития карциномы Герена на фоне сахарного диабета половые различия в содержании изученных показателей нивелируются, сахарный диабет изменяет метаболический профиль печени у животных обоего пола.

Ключевые слова: карцинома Герена, сахарный диабет, печень, IGF, IGFBP

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке бюджетной темы по госзаданию 2021–2023 гг. «Влияние коморбидных заболеваний на течение злокачественных процессов».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии (протокол № 21/99 от 24.12.2020).

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Котиева И.М., Шапошников А.В., Морозова М.И. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте аденокарциномы тела матки и их сочетании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):129–136. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-129-136>.

✉ Бандовкина Валерия Ахтямовна, valerryana@yandex.ru

Insulin-like growth factors and their transporter proteins in the liver of rats with experimental diabetes, adenocarcinoma of the uterine corpus, and their combination

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Sheiko E.A., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Kotieva I.M., Shaposhnikov A.V., Morozova M.I.

National Medical Research Center of Oncology
63, 14th Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate the content of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-2, and their transporter proteins IGFBP-1 and IGFBP in the liver of rats with experimental diabetes, Guerin's carcinoma, and their combination.

Materials and methods. The experiment was carried out on 64 white outbred rats of both sexes, which were divided into 4 groups of 8 animals each: group 1 – intact animals, group 2 – animals with experimental diabetes, group 3 – animals with subcutaneously inoculated Guerin's carcinoma, group 4 – animals with experimental diabetes and subcutaneously inoculated Guerin's carcinoma. In the study, biochemical and statistical analyses and enzyme immunoassays were performed.

Results. In the liver of the outbred rats, sex specificity in the content of insulin-like growth factors and IGFBP-1 was established: the levels of IGF-1, IGF-2, and IGFBP-1 in males were lower than in females. It was shown that the development of diabetes mellitus and the growth of Guerin's carcinoma led to changes in the sex-specific components in the rat liver.

Conclusion. The growth of Guerin's carcinoma and the progression of diabetes mellitus cause multidirectional changes in IGF and IGFBP levels in the liver of females and unidirectional changes in the liver of males. Following the growth of Guerin's carcinoma against the background of diabetes mellitus, sex-specific differences in the content of the studied parameters were minimized. It was shown that diabetes mellitus changed the metabolic profile of the liver in the animals of both sexes.

Keywords: Guerin's carcinoma, diabetes mellitus, liver, IGF, IGFBP

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the budgetary topic within the state assignment 2021–2023 “Influence of comorbidities on the course of malignancies”.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at the National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 21/99 of 24.12.2020).

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Sheiko E.A., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Kotieva I.M., Shaposhnikov A.V., Morozova M.I. Insulin-like growth factors and their transporter proteins in the liver of rats with experimental diabetes, adenocarcinoma of the uterine corpus, and their combination. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):129–136. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-129-136>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость диабетом и раком значительно возросла в последние годы. Кроме того, существует множество общих факторов риска как диабета, так и рака. Большое количество эпидемиологических данных указывает на то, что диабет считается независимым фактором риска увеличения частоты возникновения и смерти разнородных типов рака. Забо-

леваемость и смертность от различных типов рака, таких как рак поджелудочной железы, печени, толстой кишки, груди, эндометрия и мочевого пузыря, у диабетиков незначительно растет. Несмотря на то, что лежащие в основе биологические механизмы до конца не изучены, исследования подтвердили, что ось инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), гипергликемия и половые гормоны создают благоприятные условия для пролиферации и мета-

стазирования раковых клеток. Ось инсулин/IGF активирует несколько метаболических и митогенных сигнальных путей; гипергликемия дает энергию для роста раковых клеток. Таким образом, эти факторы влияют на все типы рака, в то время как половые гормоны играют важную роль только при раке груди, раке эндометрия и раке простаты [1].

Наиболее распространенными типами диабета являются тип 1 и тип 2. С одной стороны, аутоиммунное нарушение инсулин-продуцирующих бета-клеток, вызывающее абсолютный дефицит инсулина, приводит к сахарному диабету 1-го типа (СД1) и составляет около 5 от 10% всех случаев диабета. С другой стороны, СД2 ассоциирован с метаболическими нарушениями, при которых клетки становятся нечувствительными к инсулину и, следовательно, проявляют относительный дефицит инсулина. Несмотря на то что СД1 и СД2 связаны с повышенным риском развития рака, несколько исследований показали, что СД2 имеет более сильную связь с раком как эпидемиологически, так и биологически [2, 3].

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным типом гинекологического рака. По сравнению с другими видами рака РЭ часто имеет более ранний диагноз и лучший прогноз. Однако смертность от него значительно выросла за последние 20 лет. Диабет связан с РЭ, что постоянно подтверждается в когортных исследованиях и метаанализах [4]. Кроме того, систематический обзор и метаанализ когортных исследований обобщили 29 когортных исследований и выявили заболеваемость РЭ у женщин с диабетом и без него. Суммарный относительный риск составил 1,89 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,46–2,45; $p < 0,001$), а суммарный коэффициент заболеваемости составил 1,61 (95%-й ДИ: 1,51–1,71; $p < 0,001$). Это еще раз подтверждает, что диабет является независимым фактором риска для повышения заболеваемости РЭ [5].

Инсулин-пептидный гормон регулирует метаболизм углеводов и жиров, улучшая всасывание глюкозы. Инсулин теряет функцию увеличения клеточного поглощения и использования глюкозы у диабетиков, что клинически определяется как инсулинорезистентность [6]. Высокий уровень инсулина является признаком гиперинсулинемии, которая стимулирует клетки печени производить IGF-1, когда инсулин связывается с рецептором инсулина на поверхности клеток-мишеней. IGF-1 соединяется с рецептором IGF-1 (IGF-1R), рецепторной тирозинкиназой для активации нескольких метаболических и митогенных сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и апоптоз раковых клеток [7].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) и связывающие белки (IGFBP) являются фундаментальными медиаторами роста, развития и выживания клеток и экспрессируются в большинстве тканей. Эпидемиологические данные свидетельствуют о причастности IGF и IGFBP к риску рака простаты, груди, колоректального рака и рака щитовидной железы [8]. Пациенты с диабетом связаны с более высоким уровнем IGF-1, что делает его более восприимчивым к повышенному риску развития многих типов рака. Кроме того, многие исследования показали, что IGF-1 чаще экспрессируется в клетках гормон-зависимых раков, чем при других типах рака [9].

В эксперименте с использованием мышинной модели HER2-опосредованного рака груди было обнаружено, что гиперинсулинемия способствует усиленному росту опухолей молочной железы через ось инсулин / IGF [10]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диабет ассоциирован с более высоким риском развития и смертности от многих видов рака. Однако основные механизмы, связывающие диабет и развитие рака, еще полностью не определены; но было высказано предположение, что гипергликемия как признак диабета может способствовать прогрессированию опухоли [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания IGF-1, IGF-2 и их белков-переносчиков IGFBP-1 и IGFBP-2 в печени крыс с сахарным диабетом, аденокарциномой Герена и при их сочетании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые беспородные крысы обоего пола весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол № 21/99 от 01.09.2020).

Животные каждого пола были разделены на 4 группы по 8 особей: 1-я – интактные, 2-я – сахарный диабет, 3-я – рост перевивной карциномы Герена (контрольная группа), 4-я – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета

(основная группа). Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение 1 нед у них измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови в пределах 15–30 ммоль/л свидетельствовало о развитии сахарного диабета.

Крысам группы с самостоятельным ростом опухоли и спустя 1 нед стойкой гипергликемии подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1 : 5. Для этого, соблюдая все условия асептики, описанные выше, ассистент фиксировал крысу спиной сверху, предварительно сбрав шерсть и обработав кожу 5%-м спиртовым раствором йода книзу от угла правой лопатки. Экспериментатор рукой в стерильной перчатке захватывал обработанную кожную складку, иглой шприца прокалывал кожу и вводил опухолевую взвесь. Затем извлекал иглу и место введения плотно прижимал ватным тампоном, смоченным в 70%-м спирте с небольшим добавлением йода, на 1 мин, чтобы исключить вытекание вводимой взвеси. Через 3 сут после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли.

На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы ($n = 8$) средние показатели глюкозы в крови составили $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе интактных животных ($n = 8$) – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Забой животных проводили через 10 сут с помощью гильотины. В печени у животных всех групп методом иммуноферментного анализа определяли содержание IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 (Casabio, Китай) на анализаторе Infiniti F50 TECAN (Австрия). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между выборками оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень глюкозы в крови интактных животных не имел значимых половых различий и в среднем составил $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л. У крыс с перевитой карциномой Герена уровень глюкозы в крови составил в среднем $5,1 \pm 0,43$ ммоль/л. У животных с индуцированным аллоксаном СД1 содержание глюкозы в крови составило в среднем $22,5 \pm 2,1$ ммоль/л. У крыс основной группы с ростом карциномы Герена на фоне сахарного диабета уровень глюкозы в крови на момент выхода опухоли был $25,3 \pm 2,4$ ммоль/л.

В печени самцов беспородных белых крыс содержание IGF-1 и IGF-2 оказалось ниже, чем у самок в 1,4 раза и IGFBP-1 в 1,8 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание инсулиноподобных факторов роста и белков-переносчиков в печени крыс, нг/гтк, $M \pm m$				
Группа	IGF-1	IGFBP-1	IGF-2	IGFBP-2
<i>Самки</i>				
Интактные	$1166,5 \pm 98,7^4$	$123,2 \pm 11,4^4$	$14,6 \pm 1,2^4$	$230,1 \pm 21,4$
Диабет	$1480,4 \pm 120,1^{1,3}$	$200,5 \pm 17,6^{1,3,4}$	$32,9 \pm 2,9^{1,3}$	$454,0 \pm 43,6^{1,3,4}$
Опухоль Герена	$903,5 \pm 87,4^{2,4}$	$77,4 \pm 6,7^{1,2,4}$	$16,0 \pm 1,4^2$	$197,4 \pm 18,5^{2,4}$
Диабет + опухоль Герена	$1322,2 \pm 113,5$	$140,1 \pm 12,0^{2,3}$	$39,8 \pm 3,5^{1,3}$	$425,7 \pm 39,2^{1,3,4}$
<i>Самцы</i>				
Интактные	$843,6 \pm 81,3$	$66,6 \pm 5,8$	$10,8 \pm 0,9$	$202,9 \pm 19,1$
Диабет	$1269,2 \pm 97,8^1$	$140,5 \pm 10,3^{1,3}$	$51,0 \pm 4,3^{1,3}$	$704,8 \pm 65,7^{1,3}$
Опухоль Герена	$1233,7 \pm 101,6^1$	$93,8 \pm 8,3^{1,2}$	$18,7 \pm 1,6^{1,2}$	$298,2 \pm 21,4^{1,2}$
Диабет + опухоль Герена	$1526,3 \pm 132,5^1$	$152,1 \pm 11,4^{1,3}$	$43,0 \pm 3,7^{1,3}$	$726,7 \pm 64,3^{1,3}$

¹ статистически значимые отличия по сравнению с интактными животными; ² статистически значимые отличия по сравнению с диабетом; ³ статистически значимые отличия по сравнению с Гереном; ⁴ статистически значимые отличия по сравнению с самцами соответствующих групп, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2).

У самок крыс с сахарным диабетом установлено повышение уровня как IGF-1 и IGF-2 в образцах печени в 1,3 и 2,3 раза соответственно ($p < 0,05$), так и IGFBP-1 и IGFBP-2 в 1,6 и 2 раза соответственно, по сравнению с показателями интактных животных. Рост перевивной опухоли Герена вызвал снижение содержания в печени только IGF-1 и IGFBP-1 в 1,3 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$), не повлияв на

концентрацию IGF-2 и IGFBP-2. В результате роста карциномы Герена на фоне СД уровень IGF-1 в печени не отличался от показателей у животных с СД и был выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), чем у животных с самостоятельным ростом злокачественной опухоли. Концентрация IGF-2 была в 2,5 раза выше по сравнению с показателями при росте карциномы Герена.

Что касается связывающих белков, то содержание в печени крыс основной группы IGFBP-1 и IGFBP-2 превышало значения при самостоятельном росте опухоли в 1,8 и 2,2 раза соответственно, при этом уровень IGFBP был ниже в 1,4 раза показателей при СД.

У самцов крыс сахарный диабет вызвал повышение уровня как IGF-1 и IGF-2 в 1,5 и 4,7 раза соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с показателями интактных животных, так и IGFBP-1 и IGFBP-2 в 2,1 и 3,5 раза соответственно (см. табл. 1).

Рост карциномы Герена также повысил уровень IGF-1 и IGF-2 в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, а IGFBP-1 и IGFBP-2 в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями интактных животных. Так как при злокачественном росте и СД в самостоятельных

вариантах установлено повышение исследованных показателей, в результате сочетанного роста карциномы Герена на фоне сахарного диабета значимых отклонений в направленности по сравнению с самостоятельными процессами не выявлено.

Несмотря на тот факт, что в печени у животных обоего пола выявлено повышение уровня обоих IGF и связывающих белков как при самостоятельных, так и при сочетанных процессах, за исключением роста карциномы Герена у самок, отмечено изменение коэффициента соотношения IGF/IGFBP во всех группах (табл. 2). Так, у самок под влиянием СД снизились все коэффициенты соотношения: в 1,8 раза ($p < 0,05$) IGF-1/IGF-2, в 1,8 раза ($p < 0,05$) IGF-I/IGFBP-1, в 1,5 раза ($p < 0,05$) IGF-I/IGFBP-2, в 1,4 раза ($p < 0,05$) IGF-2/IGFBP-1 и в 1,3 раза ($p < 0,05$) IGF-2/IGFBP2.

Таблица 2

Соотношение инсулиноподобных факторов роста и белков-переносчиков в печени крыс, $M \pm m$				
Группа	IGF-1/ IGFBP-1	IGF-1/ IGFBP-2	IGF-2/ IGFBP-1	IGF-2/ IGFBP-2
<i>Самки</i>				
Интактные	79,9 ± 7,1	5,1 ± 0,45	8,4 ± 0,76	0,5 ± 0,04
Диабет	45,0 ± 4,2 ^{1,4}	3,3 ± 0,27 ^{1,3,4}	6,1 ± 0,52 ^{1,3,4}	0,4 ± 0,03 ^{1,4}
Опухоль Герена	56,5 ± 5,5 ¹	4,6 ± 0,42 ²	4,8 ± 0,33 ^{1,2}	0,4 ± 0,03 ^{1,4}
Диабет + опухоль Герена	33,2 ± 2,9 ^{1,2,3}	3,1 ± 0,29 ^{1,3}	3,5 ± 0,31 ^{1,2}	0,3 ± 0,02 ^{1,2,3,4}
<i>Самцы</i>				
Интактные	78,1 ± 6,7	4,2 ± 0,38	6,2 ± 0,54	0,3 ± 0,02
Диабет	24,9 ± 2,3 ^{1,3}	1,8 ± 0,15	2,8 ± 0,27 ^{1,3}	0,2 ± 0,019 ^{1,3}
Опухоль Герена	66,0 ± 5,8 ²	4,1 ± 0,34	5,0 ± 0,43 ^{1,2}	0,3 ± 0,02 ²
Диабет + опухоль Герена	35,5 ± 3,1 ^{1,2,3}	2,1 ± 0,19	3,5 ± 0,32 ^{1,2,3}	0,2 ± 0,018 ^{1,3}

При росте опухоли Герена у самок в печени установлено снижение IGF-1/IGFBP-1 в 1,4 раза ($p < 0,05$), IGF-2/IGFBP-1 в 1,8 раза ($p < 0,05$) и IGF-2/IGFBP-2 в 1,3 раза ($p < 0,05$). При сочетанной патологии установлено падение соотношения IGF-1/IGFBP-1 и IGF-2/IGFBP-1 в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с диабетом и в 1,7 раза ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с самостоятельным ростом Герена. Также выявлено снижение IGF-I/IGFBP2 в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ростом карциномы Герена и снижение IGF-II/IGFBP2 в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группами с самостоятельными процессами.

У самцов коэффициенты соотношения IGF к связывающим белкам снизились по сравнению с показателями у интактных животных в 1,5–3,1 раза ($p < 0,05$) в группе с сахарным диабетом, но не с самостоятельным ростом опухоли (см. табл. 2). В основной группе с ростом карциномы на фоне СД соотношение IGF/IGFBP оказалось ниже в 1,5–2 раза

($p < 0,05$), чем при самостоятельном росте опухоли. По сравнению с группой самцов с диабетом в основной группе коэффициенты соотношения практически не имели значимых отличий, за исключением IGF-1/IGFBP-1, который оказался выше в 1,4 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В печени беспородных белых крыс содержание инсулиноподобных факторов роста и IGFBP-1 имело половую специфику. Так, у самцов в печени уровни IGF-1, IGF-2 и IGFBP-1 оказались ниже, чем у самок. В результате развития сахарного диабета в печени крыс выявлено изменение половой специфичности содержания IGF и связывающих белков: уровень IGF-1 у самцов не отличался от показателей у самок, а содержание IGF-2 и IGFBP-2 превышало значения в печени самок. Различия содержания IGF и IGFBP в печени самок и самцов в норме и патологии имеют связь с основными половыми стероидами – эстрогенами и андрогенами. Так, исследования показали, что биологически доступные эстроген и тестосте-

рон повышены у женщин с диабетом [12], в то время как общая концентрация тестостерона у мужчин с диабетом ниже, чем у мужчин без диабета [13]. Несмотря на то, что механизм остается неясным, он, вероятно, объясняется разным сродством стероидов к стероид-связывающему глобулину (ССГ) [14, 15]. Известно, что синтез ССГ снижается с повышением уровня глюкозы и инсулина в крови, что способствует увеличению уровня свободного эстрогена и тестостерона. Это основная причина, по которой диабет может играть важную роль в защите мужчин от рака простаты, но не женщин от рака груди и эндометрия. Высокий уровень свободных эстрогенов и андрогенов связан с более высоким риском развития многих типов рака, таких как рак груди, эндометрия и простаты [16]. Подкожная перевивка карциномы Герена привела к тому, что изначально имеющаяся половая специфичность содержания IGF и IGFBP-1 в печени нивелировалась, в результате чего уровень IGF-1 и IGFBP-2 у самцов превышал уровень у самок, а содержание IGF-2 и IGFBP-1 не отличалось от показателей у самок.

Установлено, что инсулиноподобные факторы роста и белки, влияющие на их биодоступность, действуют аутокринно-паракринным образом, уменьшая воспаление и фиброз печени, ингибируя активацию звездчатых клеток печени [17]. Высокий уровень инсулина стимулирует клетки печени производить IGF. В свою очередь, IGF связываются с рецепторами IGF (IGF-R) для активации ряда метаболических и митогенных сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и апоптоз раковых клеток [7]. В нашем исследовании установлено, что уровень IGF в печени возрастает у крыс обоего пола с сахарным диабетом, но только у самцов с опухолью Герена. Необходимо учитывать, что IGF связываются с IGFBP, в том числе с IGFBP-2 [18]. В нашем исследовании выявлено повышение содержания в печени IGFBP у животных обоего пола с сахарным диабетом. Предполагают, что повышение концентрации IGFBP-1 и IGFBP-2, в частности у пожилых мужчин, может быть связано со снижением чувствительности к инсулину [8].

Обращает на себя внимание существенный рост уровня IGFBP-2 в печени крыс под влиянием сахарного диабета как в самостоятельном варианте, так и при коморбидной патологии, на фоне которой развивается злокачественный процесс. Роль IGFBP-2 при физиологических и патологических состояниях до сих пор полностью не изучена. Однако установлена связь IGFBP-2 с метаболическим синдромом, СД2 и жировым гепатозом печени. Предполагают, что изменение секреции IGFBP-2 может указывать на кле-

точную дисфункцию гепатоцитов [19]. Считают, что IGFBP-2 является неинвазивным биомаркером степени накопления липидов в печени, показывающим прогрессирование заболевания [1].

Изменение содержания IGF и IGFBP при росте злокачественной карциномы Герена на фоне сахарного диабета однонаправленно у животных обоего пола и характеризуется возрастанием концентрации исследуемых веществ по сравнению с показателями интактных животных. Можно сказать, что эндокринное заболевание – сахарный диабет, вызванный у экспериментальных животных, – определяет статус IGF оси. Этот факт показателен у самок крыс, у которых в самостоятельном варианте рост карциномы Герена вызывает снижение в печени уровня IGF-I, тогда как на фоне сахарного диабета их концентрации так же, как и IGFBP, возрастают.

Таким образом, рост карциномы Герена и сахарный диабет вызывают разнонаправленные изменения IGF и IGFBP в печени самок, но однонаправленные – у самцов. В результате развития карциномы Герена на фоне сахарного диабета половые различия в содержании изученных показателей нивелируются, сахарный диабет изменяет метаболический профиль печени у животных обоего пола. Хочется подчеркнуть, что только экспериментальные исследования позволяют решить ряд вопросов, связанных с патогенезом рака на фоне коморбидных заболеваний [20].

Предполагают, что заболеваемость диабетом и раком во всем мире быстро растет из-за изменения образа жизни и увеличения продолжительности жизни. Поскольку внутренняя неоднородность диабета и рака затрудняет проведение исследований, остается много вопросов, основные из которых: «Каким образом воздействует коморбидная эндокринная патология на риск, течение и исход злокачественного заболевания?», «Каковы основные биологические механизмы развития злокачественного процесса на фоне такой серьезной сопутствующей патологии, как сахарный диабет?» Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы предоставить более широкий выбор профилактических и терапевтических методов лечения больных раком на фоне сахарного диабета.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wang M., Yang Y., Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World Journal of Diabetes*. 2020;11(6):227–238. DOI: 10.4239/wjd.v11.i6.227.
2. Arneith B., Arneith R., Shams M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(10):2467. DOI: 10.3390/ijms20102467.

- 3 Yaribeygi H., Bo S., Ruscica M., Sahebkar A. Ceramides and diabetes mellitus: an update on the potential molecular relationships. *Diabet. Med.* 2020;37(1):11–19. DOI: 10.1111/dme.13943.
- 4 Saltzman B.S., Doherty J.A., Hill D.A., Beresford S.A., Voigt L.F., Chen C. et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167(5):607–614. DOI: 10.1093/aje/kwm333.
- 5 Liao C., Zhang D., Mungo C., Tompkins D.A., Zeidan A.M. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol. Oncol.* 2014;135(1):163–171. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.095.
- 6 Godsland I.F. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009;118(5):315–332. DOI: 10.1042/CS20090399.
- 7 Liao Z., Tan Z.W., Zhu P., Tan N.S. Cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment - Accomplices in tumor malignancy. *Cell Immunol.* 2019;343:103729. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.003.
- 8 Watts E.L., Perez-Cornago A., Appleby P.N., Albanes D., Ardanaz E., Black A. et al. The associations of anthropometric, behavioural and sociodemographic factors with circulating concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 in a pooled analysis of 16,024 men from 22 studies. *Int. J. Cancer.* 2019;145(12):3244–3256. DOI: 10.1002/ijc.32276.
- 9 Collins K.K. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr.* 2014;27(4):276–280. DOI: 10.2337/diaspect.27.4.276.
- 10 Ferguson R.D., Gallagher E.J., Cohen D., Tobin-Hess A., Alikhani N., Novosyadlyy R. et al. Hyperinsulinemia promotes metastasis to the lung in a mouse model of Her2-mediated breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2013;20(3):391–401. DOI: 10.1530/ERC-12-0333.
- 11 Mansor R., Holly J., Barker R., Biernacka K., Zielinska H., Koupparis A. et al. IGF-1 and hyperglycaemia-induced FOXA1 and IGFBP-2 affect epithelial to mesenchymal transition in prostate epithelial cells. *Oncotarget.* 2020;11(26):2543–2559. DOI: 10.18632/oncotarget.27650.
- 12 Muka T., Nano J., Jaspers L., Meun C., Bramer W.M., Hofman A. et al. Associations of steroid sex hormones and sex hormone-binding globulin with the risk of type 2 diabetes in women: A population-based cohort study and meta-analysis. *Diabetes.* 2017;66(33):577–586. DOI: 10.2337/db16-0473.
- 13 Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(1):1288–1299. DOI: 10.1001/jama.295.11.1288.
- 14 Liu S., Sun Q. Sex differences, endogenous sex-hormone hormones, sex-hormone binding globulin, and exogenous disruptors in diabetes and related metabolic outcomes. *J. Diabetes.* 2018;10(6):428–441. DOI: 10.1111/1753-0407.12517.
- 15 Gambineri A., Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? *Endocr. Connect.* 2019;8(1):R1–R9. DOI: 10.1530/EC-18-0450.
- 16 Felix A.S., Yang H.P., Bell D.W., Sherman M.E. Epidemiology of endometrial carcinoma: etiologic importance of hormonal and metabolic influences. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;943:3–46. DOI: 10.1007/978-3-319-43139-0_1.
- 17 Takahashi Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(7):E1447. DOI: 10.3390/ijms18071447.
- 18 Bach L.A., Headey S.J., Norton R.S. IGF-binding proteins – the pieces are falling into place. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;16(5):228–234. DOI: 10.1016/j.tem.2005.05.005.
- 19 Fahlbusch P., Knebel B., Hörbelt T., Barbosa D.M., Nikolic A., Jacob S. et al. Physiological disturbance in fatty liver energy metabolism converges on IGFBP2 abundance and regulation in mice and men. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4144. DOI: 10.3390/IJMS21114144.
- 20 Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трешитакки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(1):20–23.

Вклад авторов

Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В. – разработка концепции и дизайна эксперимента. Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А. – анализ и интерпретация результатов. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шапошников А.В. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Трешитакки Л.К., Морозова М.И., Немашкалова Л.А., Шейко Е.А. – проведение эксперимента. Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. – выполнение ИФА-анализа. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, рук. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, valerryana@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Каплиева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, и.о. руководителя лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, kaplirina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Шейко Елена Александровна – канд. биол. наук, профессор РАЕ, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, esheiko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

Сурикова Екатерина Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, sunsur2000@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Нескубина Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, nes kubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Трепитаки Лидия Константиновна – науч. сотрудник, лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, legolab69@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Погорелова Юлия Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, flora-73@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, scalolas.92@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Немашкалова Людмила Анатольевна – науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, tilde09@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Котиева Инга Мовлиевна – д-р мед. наук, профессор, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Kukulik70@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0252-4708>

Шапошников Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru

Морозова Мария Игоревна, врач-педиатр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, maria-morozova94@yandex.ru

(✉) **Бандовкина Валерия Ахтямовна**, valerryana@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.02.2021;
одобрена после рецензирования 15.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021